

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 616.379-08.64-06:616.831-085.32-092.9

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ
КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗ В КОРЕ
ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ**

© 2019 г. И. А. Волчегорский¹, *, А. И. Синицкий¹, И. Ю. Мирошниченко¹, Л. М. Рассохина¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Поступила в редакцию 12.09.2018 г.

После доработки 30.10.2018 г.

Принята к публикации 02.11.2018 г.

Изучено влияние оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на динамику активности моноаминоксидаз (МАО-А и МАО-Б) в сопоставлении с уровнем биогенных аминов (серотонина и дофамина) в коре головного мозга на протяжении первых двух нед. аллоксанового диабета у крыс. Установлено, что курсовое введение производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) животным с аллоксановым диабетом в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, предотвращало нарастание кортикальной активности МАО-А и параллельно развивающийся дефицит дофамина. По выраженности этих эффектов эмоксипин и мексидол не уступали α -липоевой кислоте, которая использовалась как препарат сравнения. Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) уменьшало активность МАО-А в неокортексе крыс с аллоксановым диабетом, но вызывало транзиторное снижение коркового содержания серотонина и дофамина на раннем этапе исследования и не корригировало дефицит дофамина к концу периода наблюдения. Курсовое введение всех изученных препаратов вызывало увеличение кортикальной активности МАО-Б, не связанное с параллельными сдвигами уровня моноаминов в коре мозга крыс с аллоксановым диабетом. Изменения активности кортикальных МАО и содержания моноаминов в коре мозга под действием изученных препаратов не зависели от их влияния на уровень циркулирующего кортикостерона и гипергликемию при аллоксановом диабете у крыс.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, кора головного мозга, моноаминоксидазы А и Б, серотонин, дофамин, производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты

DOI: 10.1134/S1027813319020134

ВВЕДЕНИЕ

Моноаминоксидаза [МАО; амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая), (содержащая флаavin); КФ 1.4.3.4] является маркерным ферментом наружной мембраны митохондрий, играющим ключевую роль в катаболизме моноаминов-нейротрансмиттеров [1–3]. Невзирая на широкую распространенность МАО в различных органах и тканях [2], особое внимание привлекает ее роль в регуляции эмоций и поведения [1, 2]. Показатели церебральной МАО-активности отражают особенности характера, склонность к аддикциям, а также предрасположенность к импульсивным реакциям и агрессивным действиям [4]. В первую очередь это касается хлоргилин-ингибируемой А-формы фермента (МАО-А), экспрессируемой в катехоламинергических нейронах

головного мозга, и осуществляющей окислительное дезаминирование норадреналина и серотонина [1, 3, 5]. Депренил-ингибируемая форма МАО (МАО-Б), сосредоточенная преимущественно в серотонинергических нейронах и астроцитах, дезаминирует β -фенилэтиламин, рассматривающийся в качестве “эндогенного амфетамина” [1, 2]. Обе формы фермента участвуют в катаболизме дофамина, который дезаминируется преимущественно МАО-А у грызунов и МАО-Б у приматов (включая человека) [1, 2]. Независимо от формы фермента и структурного разнообразия его субстратов, одним из облигатных продуктов МАО-реакции является H_2O_2 [1], играющая важную роль в регуляции чувствительности к инсулину [6]. При этом важно подчеркнуть, что инсулин подавляет экспрессию генов МАО-А и МАО-Б в нервной ткани [7], уравновешивая противоположное действие глюкокортикостероидных гормонов (ГКГ) [1, 8]. Абсолютная или относительная недостаточность инсулина и/или длительная гиперпродукция ГКГ в результа-

* Адресат для корреспонденции: 454092 Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: (351) 232-73-71; e-mail: volcheg@yandex.ru.

те хронического стресса [7] вызывают нарушение баланса эндокринной регуляции экспрессии генов MAO и приводят к прогрессирующему нарастанию активности этого фермента в головном мозге. Такая ситуация складывается при сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типа, а также при болезни Альцгеймера, которая характеризуется церебральной инсулинорезистентностью и аргументированно рассматривается как СД 3-его типа [7]. Прогрессирующее нарастание MAO-активности головного мозга при этих заболеваниях считается важной причиной нарушений моноаминергической (прежде всего серотонин- и дофаминергической) нейротрансмиссии, обуславливающих развитие депрессии [7]. Стоит добавить, что чрезмерное усиление MAO-зависимой продукции H_2O_2 вызывает оксидативный стресс (ОС) [2, 9, 10], играющий существенную роль в патогенезе диабетической энцефалопатии [11].

Оригинальные отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол), продемонстрировавшие высокую клиническую эффективность в комплексном лечении диабетических нейропатий [12], вызывают антидепрессивный эффект как у людей, больных СД [13], так и у животных с экспериментальным СД [14]. Эти лекарственные средства (ЛС) проявляют инсулинпотенцирующую и антиглюкокортикоидную активность в экспериментах *in vivo* [15, 16], а также обладают MAO-модулирующим действием *in vitro* [17]. Важно подчеркнуть, что направленность MAO-модулирующего действия отдельных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты определяет характер их влияния на ОС *in vitro* [17]. До настоящего времени остается неизученным влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на церебральную активность MAO-A и MAO-B при экспериментальном СД.

Представленная статья посвящена изучению влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику активности моноаминоксидаз в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом. Данный отдел головного мозга был выбран для исследования в связи с тем, что он содержит значительную часть аксональных терминалей аминергических нейронов стволовой локализации [18] и относится к числу тех церебральных структур, которые наиболее уязвимы к диабетическому поражению [11]. Полученные данные были сопоставлены с уровнем циркулирующего кортикостерона и изменениями кортикального содержания серотонина и дофамина, дефицит которых считается важнейшей причиной развития депрессии [6]. Дополнительно были исследованы соответствующие эффекты α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая ранее использовалась как препарат сравнения при изучении антидепрессивного и церебропротекторного действия производных 3-оксипири-

дина и янтарной кислоты у крыс с аллоксановым диабетом [19–21].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на 956 половозрелых беспородных крысах обоего пола, массой 180–250 г. Организация работы соответствовала отечественным и международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [22]. СД моделировали путем внутрибрюшинного введения аллоксана моногидрата (“ДИАЭМ”, Россия) в дозе 163 мг/кг. Животные группы “интактный контроль” получали эквивалентное количество 0.9% раствора NaCl.

Через 72 ч после индукции СД крыс, получивших инъекцию аллоксана, равномерно распределяли на подгруппы экспериментальной терапии и контроля (“аллоксановый диабет – контроль”). Выбор данного срока для начала экспериментальной терапии обусловлен 4-фазным характером токсикодинамики аллоксана, вызывающего некротическую деструкцию β -эндокриноцитов и абсолютный дефицит инсулина в пределах 12–48 ч после введения [23]. Для надежного воспроизведения аллоксанового диабета период, предшествующий введению изученных ЛС, пролонгировали на сутки от максимальной латентности развития абсолютного дефицита инсулина. Изученные ЛС применяли в рамках трех схем введения – однократное введение без заместительной инсулинотерапии, 7- и 14-кратное введение на фоне заместительной инсулинотерапии. Первая инъекция ЛС всегда выполнялась через 3-е сут после введения аллоксана. Во всех случаях изучаемые препараты вводили внутрибрюшинно, один раз в сутки. Каждое ЛС применяли в 3-х дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [24]. Во всех случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозировки использовался удвоенный ЭСТД. Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид, Московский эндокринный завод) использовали в дозах 6.25, 12.5 и 25 мг/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО “НПК “Фармасофт”, Россия) применяли в дозах 12.5, 25 и 50 мг/кг. Исследованные дозы 1.5% раствора реамберина (N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО “НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург) составили 12.5, 25 и 50 мл/кг. α -ЛК (берлитион, “Berlin-Chemie”, Германия) вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Все дозировки изучаемых ЛС вводили в конечном объеме 50 мл/кг (при необходимости препараты разводили в 0.9% растворе NaCl). Животные контрольных подгрупп

(“интактный контроль” и “аллоксановый диабет – контроль”) получали изотонический раствор NaCl в том же объеме. При 7- и 14-кратном применении изученных препаратов всем крысам с экспериментальным СД проводили базисную инсулинотерапию, начиная с 4 дня после инъекции аллоксана. С этой целью животным раз в сутки подкожно вводили 3 ед./кг инсулина аспарта двухфазного (НовоМикс 30 Пенфилл, “Novo nordisk”, Дания). В экспериментах с курсовым (7-и и 14-и дневным) введением изученных препаратов крысы подгруппы “интактный контроль” вместо инсулина получали 0.9% раствор NaCl в соответствующем объеме. В экспериментах с однократным применением изученных ЛС заместительную инсулинотерапию не проводили.

Сроки получения биологического материала соответствовали дизайну ранее выполненного исследования, в котором последовательно оценивались психотропные эффекты изучаемых препаратов и их влияние на клеточный состав церебральных структур при аллоксановом диабете у крыс [25]. Через 48 часов после заключительной инъекции изучаемых препаратов животным наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали, получали кровь и быстро извлекали головной мозг. Из полученных образцов крови выделяли сыворотку, в которой регистрировали концентрацию кортикостерона экстракционно-флуориметрическим методом [26, 27]. Образцы головного мозга отмывали в охлажденном 100 мМ калий-фосфатном буфере (рН 7.6), осушали фильтровальной бумагой и помещали на охлажденные льдом чашки Петри. Все манипуляции с образцами нервной ткани проводили при температуре 0–4°C. Кору головного мозга выделяли по технологии, описанной Glowinski, Iversen [28], взвешивали и гомогенизировали в буфере вышеприведенного состава (соотношение 1: 20 – вес/объем) с помощью гомогенизатора Поттера–Эвельгейма. Полученный гомогенат разделяли на три порции, одна из которых предназначалась для определения активности MAO, а две другие для регистрации содержания дофамина и серотонина.

Аликвоту первой порции гомогената (0.9 мл) при тщательном перемешивании разбавляли в 1.5 раза 0.9 М раствором сахарозы, приготовленным на 100 мМ калий-фосфатном буфере (рН 7.6), с целью обеспечения концентрации сахарозы (0.3 М), требующейся для дальнейших этапов работы [29]. Полученные образцы замораживали и хранили в герметично закрытых пластиковых пробирках при –80°C (морозильная камера Thermo Forma 905, Thermo Fisher Scientific, США). После размораживания из гомогенатов выделяли MAO-содержащую фракцию субмитохондриальных частиц [29]. На первом этапе этого процесса гомогенаты центрифугировали при 1824 g в течение 10 мин. Затем полученные супернатанты центрифугиро-

вали при 12 768 g в течение 35 мин (Hitachi Himac ST 15RE с ротором T15A62, Япония). Осадок ресуспендировали в 250 мкл раствора 0.3 М сахарозы, наслаивали на 2.0 мл 1.2 М раствора сахарозы, приготовленной на 100 мМ калий-фосфатном буфере (рН 7.6) и вновь центрифугировали при 12687 g в течение 40 мин. После однократной промывки в буфере вышеуказанного состава, очищенные MAO-содержащие белковые преципитаты суспендировали в 1.0 мл того же буферного раствора, замораживали и хранили при –80°C вплоть до определения MAO-активности. После заключительного размораживания пробы разделяли на две порции, в одной из которых определяли активность MAO-A (с серотонин-гидрохлоридом (H9523, Sigma–Aldrich) в качестве субстрата), а в другой регистрировали активность MAO-B (с солянокислым бензиламином (B5136, Sigma–Aldrich) как субстратом). В обоих случаях регистрацию MAO-активности проводили спектрофотометрическим методом, основанном на дериватизации альдегидных продуктов MAO-реакции 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДФНГ) [29]. Этап дериватизации 5-гидроксииндолуксусного альдегида и бензальдегида выполнялся с минимальными модификациями, которые касались снижения концентрации 2,4-ДФНГ до 0.1 М в реактиве для фиксации альдегидов и уменьшения содержания тритона X-100 до 3 г/л в реактиве для повышения хромогенности ДНФГ – производных. Оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре СФ-56 (ОКБ “Спектр”, Россия). Активность ферментов выражали в единицах прироста оптической плотности 2,4-ДФНГ-дериватов альдегидных продуктов MAO-реакции за 1 мин инкубации в расчете на 1 г нервной ткани (ед.о.п./мин г ткани). Расчет ферментной активности на вес ткани (а не на количество белка в пробе) обусловлен ранее установленными существенными изменениями содержания белка в субмитохондриальной фракции нервной ткани крыс с аллоксановым диабетом.

Вторую и третью порции исходного гомогената депротеинировали равными объемами 0.8 М хлорной кислоты, содержащей 0.2% ЭДТА (для определения дофамина) и 20% трихлоруксусной кислоты (для определения серотонина), тщательно перемешивали в течение 10 мин и центрифугировали при 800 g в течение 20 мин при 4°C. Полученные супернатанты использовались для определения содержания изучаемых моноаминов. Уровень дофамина регистрировали флуориметрически после его предварительной адсорбции из депротеинатов на окиси алюминия с последующим элюированием уксусной кислотой и окислением йодом [30–32]. Содержание серотонина определяли модифицированным экстракционно-флуориметрическим методом по реакции с *o*-фталевым альдегидом [31, 33]. Флуоресценцию полученных образцов оце-

нивали, с помощью анализатора “Флюорат-02-АБЛФ-Т” (ГК “Люмэкс”, Россия). Показатели содержания моноаминов выражали в микрограммах на грамм нервной ткани.

Учитывая известную роль нарушений углеводного обмена в развитии диабетической энцефалопатии [11], в параллельной серии экспериментов оценивали влияние исследуемых препаратов на выраженность гипергликемии у крыс с аллоксановым диабетом (набор реагентов “Новоглюк-К, М (500)”, ЗАО “Вектор-Бест”, Россия). Уровень гликемии регистрировали на фоне предшествующей депривации пищи в течение 24 ч при сохранении свободного доступа к воде. По своему дизайну дополнительная серия экспериментов соответствовала основной серии, в которой изучалось влияние препаратов на активность MAO и содержание моноаминов в коре головного мозга крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между “нижним” (LQ, 25 процентиль) и “верхним” (UQ, 75 процентиль) квартилями. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна–Уитни. Оценку взаимосвязи между стандартизованными по соответствующим контролям результатами экспериментальных серий проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r_s). Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования было установлено, что развитие экспериментального СД у крыс сопровождается быстрым нарастанием активности MAO в коре головного мозга (табл. 1–4). Прежде всего, это касается MAO-A, медианная активность которой в группе “аллоксановый диабет – контроль” без заместительной инсулинотерапии в 1.68 раза превысила соответствующий показатель “интактного контроля” уже через 5 сут после введения аллоксана. По-видимому, прирост активности данного фермента при аллоксановом диабете, также как параллельно развивающаяся гипергликемия (табл. 4), обусловлен абсолютным дефицитом инсулина. Важно заметить, что заместительная инсулинотерапия в период с 4-го по 10-й день после инъекции аллоксана, оказалась недостаточной для коррекции гипергликемии (табл. 4), но привела к временной нормализации активности MAO-A в коре мозга на 12-ые сут эксперимента (табл. 1). Это согласуется с представлениями об ингибирующем влиянии инсулина на экспрессию генов MAO [7]. Вместе с тем, несмотря на продолжение замести-

тельной инсулинотерапии в период с 11-го по 17-й день после введения аллоксана, активность кортикальной MAO-A в группе “аллоксановый диабет-контроль” повторно возросла и к 19-м сут эксперимента достигла 437.5% от соответствующего показателя “интактного контроля” (табл. 1). Полученные данные отражают формирование вторичной инсулинорезистентности [35], прогрессирование которой в динамике аллоксанового диабета привело к неэффективности использованной дозы инсулина как в отношении коррекции гипергликемии (табл. 4), так и предотвращения роста активности MAO-A в коре головного мозга (табл. 1). Стоит добавить, что на фоне абсолютного дефицита инсулина [23], отягощенного инсулинорезистентностью [35], у контрольных крыс с аллоксановым диабетом уровень циркулирующего кортикостерона соответствовал значениям “интактного контроля” на всех сроках эксперимента (табл. 3). Не исключено, что подобное нарушение эндокринного равновесия ведет к несбалансированному усилению не только гипергликемизирующего действия эндогенного ГКГ (кортикостерона), но и его стимулирующего влияния на экспрессию гена MAO-A [1] с последующим нарастанием активности этого фермента в коре головного мозга (табл. 1). Похожая, но менее выраженная динамика была отмечена для кортикальной MAO-B, активность которой в группе “аллоксановый диабет – контроль” увеличивалась в 1.56 раза относительно “интактного контроля” только к 19 сут эксперимента (табл. 1). Важно подчеркнуть, что максимальное нарастание кортикальной MAO-активности к концу эксперимента сопровождалось более чем трехкратным снижением содержания дофамина в неокортексе крыс с аллоксановым диабетом (табл. 2).

Аналогичная, но статистически не значимая тенденция прослеживалась в отношении кортикального содержания серотонина. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарастание активности MAO в коре головного мозга крыс с экспериментальным СД приводит к развитию дефицита дофамина, одновременно являющегося субстратом MAO-A и MAO-B [1, 2]. Развивающаяся на таком фоне недостаточность дофаминергической нейротрансмиссии в структурах переднего мозга считается узловым нейробиохимическим механизмом патогенеза депрессии [36], проявления которой наблюдаются как у людей, страдающих СД [13, 37], так и у лабораторных грызунов с аллоксановым диабетом [14]. Следует заметить также, что наибольший прирост MAO-активности в неокортексе крыс с аллоксановым диабетом по срокам своего развития совпадал с максимальным накоплением липофусцина в первичной соматосенсорной коре и значительным уменьшением числа нейронов в ее поверхностных и глубоких слоях [19]. Это хорошо согласуется с представле-

Таблица 1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз в коре головного мозга у крыс с аллоксановым диабетом [Me (LQ-UQ)]

Группа	Активность моноаминоксидаз, ед.о.п./ г ткани мин					
	МАО-А			МАО-Б		
Кратность введения ЛС	1-кратное	7-кратное	14-кратное	1-кратное	7-кратное	14-кратное
Интактный контроль	0.19 (0.15–0.25) (n = 10)	0.17 (0.07–0.29) (n = 10)	0.08 (0.03–0.27) (n = 10)	0.38 (0.30–0.53) (n = 10)	0.50 (0.43–0.53) (n = 10)	0.27 (0.18–0.39) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	0.32* (0.26–0.36) (n = 10)	0.17 (0.09–0.27) (n = 10)	0.35* (0.27–0.39) (n = 11)	0.36 (0.16–0.53) (n = 10)	0.43 (0.39–0.46) (n = 10)	0.42* (0.35–0.53) (n = 11)
Эмоксипин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	0.18** (0.16–0.21) (n = 10)	0.27 (0.22–0.37) (n = 10)	0.10** (0.04–0.17) (n = 10)	0.36 (0.27–0.46) (n = 10)	0.50** (0.44–0.60) (n = 10)	0.45 (0.36–0.63) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.20** (0.16–0.28) (n = 10)	0.20 (0.11–0.24) (n = 10)	0.20 (0.13–0.34) (n = 10)	0.22 (0.19–0.44) (n = 10)	0.48** (0.4–0.62) (n = 10)	0.36 (0.30–0.46) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	0.25 (0.18–0.39) (n = 10)	0.11 (0.06–0.23) (n = 10)	0.13** (0.07–0.27) (n = 10)	0.22 (0.13–0.38) (n = 10)	0.52** (0.4–0.59) (n = 10)	0.52 (0.38–0.58) (n = 10)
Реамберин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	0.15** (0.12–0.28) (n = 10)	0.16 (0.13–0.31) (n = 10)	0.16** (0.14–0.27) (n = 10)	0.35 (0.20–0.46) (n = 10)	0.44 (0.39–0.49) (n = 10)	0.37 (0.33–0.49) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.17 (0.09–0.34) (n = 10)	0.26 (0.12–0.35) (n = 10)	0.24** (0.17–0.29) (n = 10)	0.33 (0.13–0.39) (n = 10)	0.51 (0.37–0.56) (n = 10)	0.41 (0.35–0.50) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	0.13** (0.10–0.16) (n = 10)	0.18 (0.16–0.20) (n = 10)	0.18** (0.12–0.27) (n = 10)	0.34 (0.29–0.37) (n = 10)	0.44 (0.38–0.46) (n = 10)	0.55** (0.52–0.62) (n = 10)
Мексидол						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	0.13** (0.11–0.25) (n = 10)	0.14 (0.09–0.31) (n = 10)	0.07** (0.04–0.11) (n = 10)	0.30 (0.27–0.34) (n = 10)	0.48** (0.43–0.53) (n = 10)	0.59** (0.54–0.60) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.17** (0.09–0.22) (n = 10)	0.29 (0.10–0.35) (n = 10)	0.06** (0.03–0.09) (n = 10)	0.43 (0.39–0.52) (n = 10)	0.59** (0.45–0.64) (n = 10)	0.62** (0.52–0.74) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	0.16** (0.13–0.21) (n = 10)	0.16 (0.10–0.30) (n = 10)	0.14** (0.09–0.18) (n = 10)	0.34 (0.20–0.36) (n = 10)	0.56** (0.47–0.56) (n = 10)	0.45 (0.43–0.58) (n = 10)
α-Липоевая кислота						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	0.19** (0.16–0.21) (n = 10)	0.20 (0.15–0.26) (n = 11)	0.38 (0.17–0.42) (n = 10)	0.38 (0.36–0.48) (n = 10)	0.47** (0.43–0.51) (n = 11)	0.45 (0.41–0.48) (n = 10)

Таблица 1. Окончание

Группа	Активность моноаминоксидаз, ед.о.п./ г ткани мин					
	МАО-А			МАО-Б		
Кратность введения ЛС	1-кратное	7-кратное	14-кратное	1-кратное	7-кратное	14-кратное
ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.11** (0.09–0.13) (n = 10)	0.22 (0.20–0.29) (n = 10)	0.16** (0.12–0.20) (n = 10)	0.35 (0.33–0.39) (n = 10)	0.38 (0.28–0.48) (n = 10)	0.50 (0.46–0.54) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	0.16** (0.15–0.24) (n = 11)	0.17 (0.14–0.20) (n = 10)	0.14** (0.12–0.29) (n = 10)	0.37 (0.32–0.39) (n = 11)	0.43 (0.41–0.47) (n = 10)	0.60** (0.47–0.70) (n = 10)

Примечание: здесь и в табл. 2, 3, 4 различия достоверны ($p < 0.05$) по сравнению: * с группой “интактный контроль”; ** с группой “аллоксановый диабет – контроль”; показатели, по которым установлены достоверные различия, выделены полужирным шрифтом.

ниями о роли МАО в эскалации оксидативного поражения головного мозга при СД [6] и старении [10].

Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты оказали существенное влияние на показатели МАО-активности и содержание моноаминов в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом (табл. 1, 2). Все изученные препараты снижали активность кортикальной МАО-А на 38–66% по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” уже при однократном введении до начала заместительной инсулинотерапии. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) вызывало такой эффект при использовании в относительно низких дозах (1/2ЭСТД и ЭСТД). Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) снижало активность кортикальной МАО-А в минимальной (1/2ЭСТД) и максимальной (2ЭСТД) дозах. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, подавлял кортикальную МАО-А во всех изученных дозах. Препарат сравнения (α -ЛК), также как мексидол, снижал активность МАО-А коры мозга во всем диапазоне применяемых доз. Ни одно из изученных ЛС при однократном введении не повлияло на активность МАО-Б в неокортексе крыс с аллоксановым диабетом.

Направленность изменений кортикального уровня моноаминов у крыс с аллоксановым диабетом при однократном введении изученных препаратов не соответствовала их влиянию на МАО-активность коры мозга (табл. 2). Как видно, невзирая на существенное снижение активности МАО-А под действием всех исследуемых ЛС (табл. 1), разовое введение реамберина (в дозах 1/2ЭСТД и 2ЭСТД) и α -ЛК (в дозах 1/2ЭСТД и ЭСТД) вызвало парадоксальное уменьшение кортикального содержания серотонина на 42–50% по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” (табл. 2). Кроме того, однократное при-

менение этих же препаратов в минимальных дозах на 36–43% снизило содержание дофамина в коре мозга крыс с экспериментальным СД. Не исключено, что уменьшение содержания серотонина и дофамина в коре мозга больных животных под действием реамберина и α -ЛК связано с вероятным моноамин-либераторным действием этих ЛС и/или их способностью подавлять обратный нейрональный захват моноаминов из синаптической щели. Правомерность этого предположения иллюстрируется сопоставимостью антидепрессивной активности реамберина и α -ЛК [20] с соответствующим действием амитриптилина, ингибирующего обратный захват серотонина и норадреналина [18].

Семидневное введение изучаемых препаратов на фоне заместительной инсулинотерапии не оказало никакого влияния на кортикальную активность МАО-А при экспериментальном СД, но в большинстве случаев привело к увеличению активности МАО-Б на 9–37% по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” (табл. 1). Это касается производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола), увеличивавших кортикальную активность МАО-Б у больных животных при введении во всех использованных дозах. Такой же эффект оказывал препарат сравнения (α -ЛК) в минимальной дозе. Реамберин при введении в средней дозе вызывал аналогичную тенденцию, которая не достигала уровня статистической значимости. Полученные результаты могут быть связаны с индуцируемой инсулином продукцией H_2O_2 [38], которая увеличивает церебральную активность МАО-Б, не влияя на активность МАО-А или снижая ее [39]. Не исключено, что инсулин-потенцирующее действие изученных ЛС [15] на фоне 7-и дневного введения инсулина способствует повышению Nox4-зависимой продукции перекиси водорода, оптимальное накопление которой необходимо для редокс-амплификации

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на содержание серотонина и дофамина в коре головного мозга у крыс с аллоксановым диабетом [Me (LQ-UQ)]

Группа	Содержание моноаминов, мкг / г ткани					
	Серотонин			Дофамин		
Кратность введения ЛС	1-кратное	7-кратное	14-кратное	1-кратное	7-кратное	14-кратное
Интактный контроль	2.99 (1.61–4.98) (n = 10)	2.43 (1.14–5.92) (n = 10)	3.81 (1.57–5.40) (n = 10)	2.71 (2.07–6.04) (n = 10)	1.89 (0.82–4.61) (n = 10)	3.25 (1.54–5.41) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	3.75 (2.80–5.24) (n = 10)	2.83 (2.40–4.44) (n = 10)	1.11 (0.74–4.95) (n = 11)	3.43 (2.47–5.70) (n = 10)	2.68 (1.70–4.80) (n = 10)	1.01* (0.87–4.78) (n = 11)
Эмоксипин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	3.17 (2.84–4.86) (n = 10)	3.83 (1.49–3.88) (n = 10)	3.13 (2.01–3.89) (n = 10)	3.94 (1.93–5.60) (n = 10)	3.48 (1.73–5.60) (n = 10)	3.30 (2.37–3.96) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	3.27 (1.61–4.09) (n = 10)	3.68 (1.52–5.82) (n = 10)	2.13 (1.43–3.55) (n = 10)	3.01 (1.61–3.96) (n = 10)	4.03 (1.02–5.04) (n = 10)	2.35 (1.07–3.07) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	3.54 (3.33–3.59) (n = 10)	3.94 (2.31–4.18) (n = 10)	4.41 (3.09–5.28) (n = 10)	3.34 (3.09–4.77) (n = 10)	3.82 (2.23–4.21) (n = 10)	5.29** (3.42–5.83) (n = 10)
Реамберин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	2.17** (1.73–4.32) (n = 10)	2.57 (1.30–5.27) (n = 10)	1.75 (1.24–3.71) (n = 10)	1.97** (1.36–2.80) (n = 10)	1.83 (1.13–6.02) (n = 10)	2.05 (1.61–3.74) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	2.94 (1.40–4.74) (n = 10)	2.32 (1.53–3.40) (n = 10)	3.52 (2.99–4.48) (n = 10)	3.38 (1.30–5.30) (n = 10)	2.78 (1.23–3.30) (n = 10)	3.71 (2.77–4.59) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	1.93** (0.80–2.98) (n = 10)	5.25 (4.66–5.49) (n = 10)	2.34 (0.86–4.04) (n = 10)	2.85 (1.61–3.03) (n = 10)	5.15 (1.79–6.16) (n = 10)	3.10 (1.06–5.40) (n = 10)
Мексидол						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	2.92 (2.65–3.15) (n = 10)	2.48 (2.00–6.29) (n = 10)	4.67 (4.25–5.06) (n = 10)	2.90 (2.22–3.31) (n = 10)	2.85 (2.29–5.64) (n = 10)	5.85** (5.26–6.44) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	3.56 (0.84–4.47) (n = 10)	3.73 (1.49–4.65) (n = 10)	4.16 (3.81–4.93) (n = 10)	3.54 (1.89–4.50) (n = 10)	4.48 (1.88–5.19) (n = 10)	5.38** (1.58–6.20) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	3.30 (2.35–4.42) (n = 10)	4.31 (2.86–5.31) (n = 10)	4.50 (1.06–5.17) (n = 10)	2.85 (2.47–4.29) (n = 10)	4.58 (3.09–5.33) (n = 10)	4.25 (1.49–4.56) (n = 10)
α-Липоевая кислота						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	2.12** (1.85–2.52) (n = 10)	0.81 (0.21–4.76) (n = 11)	0.72 (0.70–1.03) (n = 10)	2.24** (1.91–2.96) (n = 10)	3.88 (0.24–6.35) (n = 11)	1.26 (0.94–3.16) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	1.85** (1.47–4.29) (n = 10)	4.23** (3.97–6.03) (n = 10)	4.05 (0.53–5.23) (n = 10)	3.01 (1.80–4.76) (n = 10)	4.17 (2.99–4.67) (n = 10)	3.86 (1.77–4.59) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	3.01 (1.86–3.81) (n = 11)	2.78 (1.85–4.17) (n = 10)	1.51 (1.31–2.88) (n = 10)	2.87 (2.14–3.23) (n = 11)	2.67 (1.87–3.58) (n = 10)	1.80** (1.15–4.16) (n = 10)

Таблица 3. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на уровень кортикостерона в сыворотке у крыс с аллоксановым диабетом [Ме (LQ-UQ)]

Группа	Кортикостерон, нмоль/л		
	1-кратное	7-кратное	14-кратное
Кратность введения ЛС			
Интактный контроль	206.5 (142.1–439.4) (n = 10)	156.5 (145.3–230.9) (n = 10)	247.2 (199.3–346.0) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	200.8 (178.5–240.7) (n = 10)	215.7 (172.3–249.8) (n = 10)	286.6 (150.8–297.2) (n = 11)
Эмоксипин			
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	255.8 (137.7–320.2) (n = 10)	188.3 (135.3–277.9) (n = 10)	238.8 (131.4–382.5) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	210.8 (129.2–228.9) (n = 10)	369.8 (198.1–510.5) (n = 10)	236.9 (167.9–381.1) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	308.2 (160.7–473.1) (n = 10)	192.8 (125.4–263.2) (n = 10)	186.8 (110.9–256.7) (n = 10)
Реамберин			
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	178.5 (125.1–285.8) (n = 10)	246.6 (177.1–317.1) (n = 10)	176.2 (145.3–292.6) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	170.0 (146.8–211.3) (n = 10)	185.9 (163.3–240.5) (n = 10)	156.1 (144.0–185.3) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	186.4 (150.3–288.7) (n = 10)	231.3 (142.7–274.7) (n = 10)	163.8 (125.1–181.7) (n = 10)
Мексидол			
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	151.6** (141.0–187.7) (n = 10)	385.9 (146.6–502.8) (n = 10)	184.1 (177.1–586.6) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	189.6 (145.0–273.4) (n = 10)	193.3 (183.0–266.2) (n = 10)	341.1** (301.7–390.1) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	167.4 (124.3–285.6) (n = 10)	177.1 (152.8–237.7) (n = 10)	201.8 (154.7–243.1) (n = 10)
α-Липоевая кислота			
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	138.0** (118.9–192.1) (n = 10)	156.7 (116.1–197.6) (n = 11)	159.0 (137.8–167.6) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	143.7 (115.8–252.6) (n = 10)	168.1** (145.2–185.9) (n = 10)	414.8** (253.2–545.7) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	280.0 (164.4–288.5) (n = 11)	144.9** (135.2–180.2) (n = 10)	145.8** (123.4–162.0) (n = 10)

Таблица 4. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на выраженность гликемии (ммоль/л) в сыворотке у крыс с аллоксановым диабетом [Me (LQ-UQ)]

Группа, доза	Лекарственный препарат			
	Эмоксипин	Реамберин	Мексидол	α -Липоевая кислота
1-кратное введение ЛС				
Интактный контроль	4.3 (4.0–5.8) (n = 11)	4.5 (3.5–5.6) (n = 10)	4.1 (3.1–5.9) (n = 13)	4.1 (3.1–5.9) (n = 13)
Аллоксановый диабет – контроль	19.9* (12.0–25.2) (n = 11)	20.1* (4.8–22.6) (n = 10)	12.3* (3.2–14.1) (n = 11)	12.3* (3.2–14.1) (n = 11)
1/2ЭСТД	12.2 (6.5–27.1) (n = 11)	4.1 (2.2–10.1) (n = 10)	17.9 (3.8–21.8) (n = 11)	10.1 (4.9–23.4) (n = 12)
ЭСТД	4.8 (3.8–21.4) (n = 11)	5.9 (3.3–9.5) (n = 10)	6.2 (4.6–9.9) (n = 11)	9.2 (5.1–16.6) (n = 11)
2ЭСТД	4.8 (3.1–24.3) (n = 11)	10.0 (3.6–18.9) (n = 10)	8.2 (4.9–16.1) (n = 11)	7.2 (4.1–24.1) (n = 10)
7-кратное введение ЛС				
Интактный контроль	4.8 (4.1–5.1) (n = 10)	4.8 (3.6–5.7) (n = 10)	4.8 (4.1–5.1) (n = 10)	4.8 (3.6–5.7) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	14.3* (7.7–15.9) (n = 11)	15.3* (5.0–24.3) (n = 11)	14.3* (7.7–15.9) (n = 11)	15.3* (5.0–24.3) (n = 11)
1/2ЭСТД	6.5** (4.8–7.6) (n = 12)	5.9 (5.3–7.7) (n = 11)	7.2** (5.6–8.0) (n = 11)	7.0 (5.7–9.2) (n = 13)
ЭСТД	6.2** (5.7–8.0) (n = 10)	11.9 (5.1–18.1) (n = 13)	6.2** (5.3–7.1) (n = 10)	7.3 (4.0–12.9) (n = 11)
2ЭСТД	6.0** (3.6–7.8) (n = 12)	5.3 (4.5–17.6) (n = 11)	6.8** (5.3–8.8) (n = 10)	12.1 (6.0–19.2) (n = 12)
14-кратное введение ЛС				
Интактный контроль	5.9 (4.6–6.4) (n = 11)	5.6 (5.4–6.1) (n = 10)	5.9 (4.6–6.4) (n = 11)	5.6 (5.4–6.1) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	15.6* (11.5–17.2) (n = 10)	15.5* (13.9–16.9) (n = 11)	15.6* (11.5–17.2) (n = 10)	15.5* (13.9–16.9) (n = 11)
1/2ЭСТД	7.0** (6.0–12.8) (n = 10)	5.7 (4.9–7.2) (n = 10)	5.3** (4.9–6.7) (n = 10)	7.4** (6.4–8.4) (n = 10)
ЭСТД	5.7** (5.0–6.9) (n = 10)	7.6 (5.2–8.0) (n = 10)	6.8** (5.2–9.1) (n = 10)	6.7** (6.3–7.0) (n = 10)
2ЭСТД	5.8** (4.5–6.6) (n = 10)	7.1 (6.3–8.2) (n = 10)	6.5** (5.9–6.8) (n = 10)	6.7** (5.7–7.5) (n = 11)

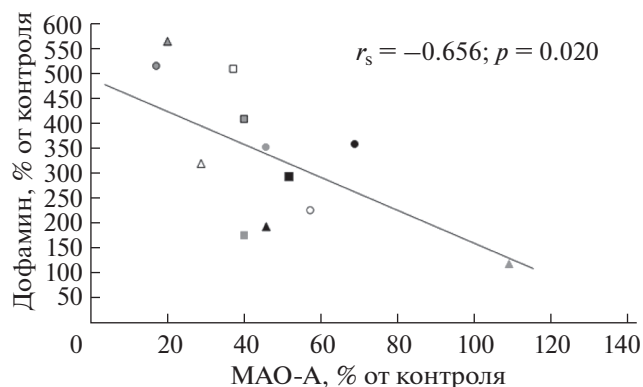


Рис. 1. Зависимость между влиянием изученных препаратов на содержание дофамина и активность MAO-A в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом. Примечание: 1) треугольником обозначены 1/2ЭСТД, кругом – ЭСТД, квадратом – 2ЭСТД; 2) серая заливка – α -липоевая кислота; черная заливка – реамберин; серая заливка с очерченными контурами – мексидол; прозрачная заливка с очерченными контурами – эмоксипин.

эффектов данного гормона [6]. Вполне возможно, что слабо выраженный прирост кортикальной активности MAO-B под действием изученных препаратов вносит определенный вклад в развитие их нейропротекторного эффекта при аллоксановом диабете [19, 21]. Такая возможность тоже связана с инсулиномиметическим действием H_2O_2 , в условиях, когда этот субстрат-независимый продукт MAO-реакции накапливается в диапазоне относительно низких (физиологических) концентраций [38]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что супероптимальная продукция H_2O_2 в результате чрезмерного прироста MAO-активности является важным фактором развития ОС, инсулинорезистентности и нейронального апоптоза [6, 10, 38].

Введение изученных ЛС на протяжении 7 дней практически не оказало влияния на содержание моноаминов в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом. Единственное исключение составила α -ЛК, недельное применение которой в средней дозе привело к нарастанию кортикального уровня серотонина в 1.5 раза по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” (табл. 2). Данный сдвиг не зависел от показателей корковой MAO-активности, которая не менялась в результате семидневного введения α -ЛК в дозе ЭСТД (табл. 1).

Двухнедельный курс введения изученных препаратов на фоне заместительной инсулинотерапии вызвал разнонаправленные изменения активности MAO-A и MAO-B в коре мозга животных с экспериментальным СД (табл. 1). Все исследованные ЛС снижали активность кортикальной MAO-A в 1.46–5.83 раза в сравнении с группой

“аллоксановый диабет – контроль”. Сукцинат-содержащие ЛС (реамберин и мексидол) оказывали такое действие во всем диапазоне применяемых доз, изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) – в минимальной и максимальной дозах, а препарат сравнения (α -ЛК) – в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2ЭСТД). Одновременно, все препараты кроме эмоксипина увеличивали кортикальную активность MAO-B на 31–48% по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль”. Реамберин и α -ЛК вызывали такой эффект в максимальной дозе, а мексидол в относительно низких дозировках (1/2ЭСТД и ЭСТД). По-видимому, изменения кортикальной активности MAO-B при 14-дневном применении изученных ЛС у крыс с аллоксановым диабетом отражают эскалацию тех сдвигов, которые начали развиваться при 7-дневном использовании соответствующих препаратов и были подробно описаны выше.

14-дневное применение большинства изученных ЛС при аллоксановом диабете существенно (в 1.78–5.79 раза) увеличило уровень дофамина в коре мозга больных животных (табл. 2). Это касается эмоксипина и α -ЛК, вводимых в максимальной дозе, а также мексидола, используемого в относительно низких дозах (1/2ЭСТД и ЭСТД). Реамберин не оказывал такого действия.

Стандартизация полученных данных по соответствующим контролям и последующий корреляционный анализ продемонстрировали обратную зависимость между влиянием препаратов на содержание дофамина и активность MAO-A в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом. Как видно (рис. 1), нарастание кортикального уровня дофамина в результате двухнедельного введения изученных ЛС в значительной степени обусловлено их ингибирующим влиянием на MAO-A. При этом ни один из исследуемых препаратов не повлиял на кортикальный уровень серотонина (табл. 2), являющегося наиболее специфичным субстратом MAO-A.

Изменения MAO-активности и содержания моноаминов в коре мозга под действием изученных ЛС в целом не зависели от их влияния на концентрацию кортикостерона в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом. Эмоксипин и реамберин, обладающие выраженным MAO-модулирующим действием (табл. 1), не оказали значимого влияния на концентрацию циркулирующего кортикостерона. Лишь мексидол и препарат сравнения (α -ЛК) вызвали значимые изменения уровня этого ГКГ (табл. 3). В обоих случаях данный эффект зависел от дозы и кратности введения ЛС. Однократное применение мексидола и α -ЛК в минимальной дозе снижало концентрацию циркулирующего кортикостерона на 25–31% в сравнении с группой “аллоксановый диабет – контроль”.

Аналогичный эффект подобной выраженности наблюдался при 7-кратном введении относительно высоких доз α -ЛК (ЭСТД и 2ЭСТД). Двухнедельное применение α -ЛК в максимальной дозе приводило к практически двукратному снижению уровня циркулирующего кортикостерона. 14-дневное применение мексидола и α -ЛК в дозе ЭСТД вызвало противоположный эффект, проявившийся нарастанием концентрации кортикостерона на 19–45% по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль”. Полученные данные укладываются в рамки представлений об антистрессорном действии мексидола [40], которое согласуется с его умеренно выраженной седативной активностью [41, 42]. α -ЛК оказывает еще более выраженное седативное действие [41], позволяющее предположить наличие антистрессорной активности у данного ЛС. Не исключено, что уменьшение концентрации кортикостерона при соответствующих режимах введения мексидола и α -ЛК обусловлено нарастанием порога стресс-реакции и снижением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси (ГГАО) в результате развития седативного эффекта. Вместе с тем, мексидол и α -ЛК наряду с седативным действием обладают антиглюкокортикоидной активностью [16], которая при длительном введении этих препаратов может вызвать нарушение регуляции ГГАО по механизму “длинной петли отрицательной обратной связи” и привести к нарастанию уровня циркулирующих ГКГ.

Подобный механизм может лежать в основе прироста концентрации кортикостерона в крови крыс с экспериментальным СД при двухнедельном введении мексидола и α -ЛК в дозе ЭСТД.

Влияние изученных ЛС на активность кортикальных МАО и содержание моноаминов в коре мозга не зависело от гликемических эффектов соответствующих препаратов при экспериментальном СД. Большинство изученных препаратов значимо корригировали гипергликемию у крыс с аллоксановым диабетом (табл. 4). Чаще всего данный эффект развивался при курсовом введении изучаемых ЛС во всех использованных дозах на фоне заместительной инсулинотерапии. Это касается производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола), которые снижали гипергликемию в 1.99–2.94 раза при 7- и 14-дневном введении, а также α -ЛК, которая уменьшала гипергликемию в 2.1–2.3 раза только при двухнедельном применении. Исключение составил реамберин, применение которого вызывало тенденции аналогичной направленности, которые не достигали уровня статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что развитие аллоксанового диабета

у крыс сопровождается выраженным нарастанием МАО-активности в коре их головного мозга на протяжении всего эксперимента. В первую очередь это связано с динамикой кортикальной активности МАО-А, которая возрастала на 68% на начальном этапе эксперимента и, после транзитной нормализации повторно увеличивалась более чем в 4 раза на его завершающем этапе. Менее выраженный и относительное позднее смещение аналогичной направленности был отмечен для кортикальной МАО-Б, активность которой увеличивалась на 56% только к концу эксперимента. Одновременное и наиболее выраженное нарастание активности МАО-А и МАО-Б в конце периода наблюдения сопровождалось более чем трехкратным снижением содержания дофамина в неокортексе крыс с аллоксановым диабетом. Оригинальные отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) и α -ЛК, используемая в качестве препарата сравнения, эффективно корригировали прирост кортикальной активности МАО-А у крыс с аллоксановым диабетом. Введение этих препаратов в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, вызывало снижение кортикальной активности МАО-А на 38–66% при однократном и на 32–83% при 14-кратном применении. На заключительном сроке наблюдения изученные лекарственные средства корригировали дефицит дофамина в неокортексе животных с аллоксановым диабетом, увеличивая уровень этого моноамина в достоверном соответствии со снижением корковой активности МАО-А. В отношении коррекции кортикального дефицита дофамина при аллоксановом диабете наиболее эффективными оказались производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол). По обсуждаемому действию эти ЛС не уступали препарату сравнения (α -ЛК) и превосходили изолированное производное янтарной кислоты (реамберин). Важно добавить, что на начальном этапе исследования эмоксипин и мексидол, в отличие от реамберина и α -ЛК, не вызывали транзитного снижения уровня дофамина и серотонина в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом. Обсуждаемая динамика коркового содержания моноаминов не зависела от влияния изучаемых препаратов на активность МАО-Б, которая возрастала на 9–37% при 7-кратном введении эмоксипина, мексидола и α -ЛК и на 31–48% при 14-кратном применении реамберина, мексидола и α -ЛК. Изменения МАО-активности и содержания моноаминов в коре мозга под действием изученных препаратов не зависели от их влияния на выраженность гипергликемии и содержание кортикостерона в крови крыс с аллоксановым диабетом. Полученные результаты хорошо согласуются с известным церебропротекторным и антидепрессивным действием изученных препара-

тов [19, 20], а также соответствуют данным об их MAO-модулирующей активности *in vitro* [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое введение производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, предотвращает нарастание активности MAO-A и параллельно развивающийся дефицит дофамина в коре головного мозга в динамике первых двух недель аллоксанового диабета у крыс. По выраженности этих эффектов эмоксипин и мексидол не уступают α -ЛК. Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) уменьшает активность MAO-A в неокортексе животных с аллоксановым диабетом, но вызывает транзиторное снижение содержания серотонина и дофамина на раннем этапе исследования и не корригирует дефицит дофамина к концу периода наблюдения. Курсовое введение всех изученных препаратов вызывает увеличение кортикальной активности MAO-B, не связанной с параллельными сдвигами уровня моноаминов в коре мозга крыс с аллоксановым диабетом. Изменения активности кортикальных MAO и содержания моноаминов в коре мозга под действием изученных препаратов не зависят от их влияния на уровень циркулирующего кортикостерона и гипергликемию при аллоксановом диабете у крыс.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок “Фармакофизиология и биохимическая фармакология производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты” (№ государственной регистрации: АААА-А18-118021890008-4. Дата регистрации: 18.02.2018 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Duncan J.W., Johnson S., Ou X.M.* // Drug Disc. Ther. 2012. V. 6. № 3. P. 112–122.
2. *Bortolato M., Chen K., Shih J.C.* // Adv. Drug Del. Rev. 2008. V. 60. № 13–14. P. 1527–1533.
3. *Горкин В.З.* // Аминоксидазы и их значение в медицине. М.: Медицина, 1981. 335 с.
4. *Harro J., Orelund L.* // Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2016. V. 69. P. 101–111.
5. *Youdim M.B.H., Edmondson D., Tipton K.F.* // Nat. Rev. Neurosci. 2006. V. 7. № 4. P. 295.
6. *Goldstein B.J., Mahadev K., Wu X.* // Diabetes. 2005. V. 54. № 2. P.311–321.
7. *Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. V. 12. № 11. P. 3463–3468.
8. *Chen K., Ou X.M., Wu J.B., Shih J.C.* // Mol. Pharmacol. 2011. V. 79. № 2. P. 308–317.
9. *Duncan J.W., Zhang X., Wang N., Johnson S., Harris S., Udembga C., Ou X.M., Youdim M.B.H., Stockmeier C.A., Wang J.M.* // Neuropharmacology. 2016. V. 105. P. 329–340.
10. *Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Турыгин В.В., Малиновская Н.В.* // Бюл. эксп. биол. мед. 2001. Т. 132. № 8. С. 174–177.
11. *Kodl C.T., Seaquist E.R.* // Endocr. Rev. 2008. V. 29. № 4. P. 494–511.
12. *Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н.* // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 41–45.
13. *Волчегорский И.А., Местер Н.В.* // Клин. мед. 2007. Т. 85. № 2. С. 40–45.
14. *Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Малкин М.П., Пряхина К.Е., Калугина А.В.* // Эксп. клин. фармакол. 2014. Т. 77. № 4. С. 14–20.
15. *Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю., Местер К.М., Новоселов П.Н., Астахова Т.В.* // Бюл. эксп. биол. мед. 2010. Т. 150. № 9. С. 295–301.
16. *Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е.* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 11. С. 1312–1322.
17. *Волчегорский И.А., Синицкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М.* // Хим.-фарм. журн. 2018. Т. 52. № 1. С. 3–7.
18. *Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C.* // Molecular Neuropharmacology: a Foundation for Clinical Neuroscience. N.Y.: McGraw-Hill, 2001. 539 p.
19. *Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю.* // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 6. С. 50–61.
20. *Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Малкин М.П., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е., Калугина А.В.* // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 2. С. 48–52.
21. *Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М.* // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 6. С. 53–59.
22. *Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коропов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н.* // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
23. *Lenzen S.* // Diabetologia. 2008. V. 51. P. 216–226.
24. *Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э.* // Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма. Челябинск: Издательство ЧГПУ, 2000. 167 с.
25. *Рассохина Л.М.* Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 48 с.
26. *De Moor P., Osinski P., Deckx R., Steeno O.* // Clinica Chimica Acta. 1962. V. 7. № 4. P. 475–480.
27. *Балашов Ю.Г.* // Физиол. журн. СССР. 1990. № 12. С. 280–283.

28. *Glowinski J., Iversen L.L.* // *J. Neurochem.* 1966. V. 13. P. 655–669.
29. *Huang G., Zhu F., Chen Y., Chen S., Liu Z., Li X., Gan L., Zhang L., Yu Y.* // *Anal. Biochem.* 2016. V. 512. P. 18–25.
30. *Камышников В.С.* // Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
31. *Колб В.Г., Камышников В.С.* // Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. 366 с.
32. *Матлина Э.Ш., Меньшиков В.В.* // Клиническая биохимия катехоламинов. М.: Медицина, 1967. 304 с.
33. *Лобода Е.Б., Макаров Ю.П.* // *Лаб. дело.* 1974. № 4. С. 219–221.
34. *Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю.* // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2013. Т. 99. № 4. С. 491–500.
35. *Волчегорский И.А., Колесников О.Л., Цейликман В.Э., Колесникова А.А., Владимиров А.Ю.* // *Пробл. эндокринологии.* 1997. Т. 43. № 2. С. 38–41.
36. *Lavergne F., Jay T.M.* // *Front. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 192.
37. *Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н.* // *Клин. мед.* 2004. Т. 82. № 11. С. 31–35.
38. *Iwakami S., Misu H., Takeda T., Sugimori M., Matsugo S., Kaneko S., Takamura T.* // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 11. P. e27401.
39. *Konradi C., Riederer P., Youdim M.B.H.* // *J. Neur. Trans. Suppl.* 1986. V. 22. P. 61–73.
40. *Воронина Т.А.* // *Фарматека.* 2009. № 6. С. 35–38.
41. *Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М.* // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2017. Т. 103. № 7. С. 755–767.
42. *Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М.* // *Эксп. клин. фармакол.* 2013. Т. 76. № 7. С. 6–10.

The Effect of 3-Hydroxypyridine and Succinic Acid Derivatives on the Activity of Monoamine Oxidases in the Brain Cortex of Rats with Alloxan-Induced Diabetes

I. A. Volchegorskii^{a, #}, A. I. Sinitskii^a, I. Yu. Miroshnichenko^a, and L. M. Rassokhina^a

^a*Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia*

[#]*e-mail: volcheg@yandex.ru*

Received September 12, 2018;

Revised October 30, 2018;

Accepted November 2, 2018

We studied the effect of original Russian 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives (emoxypine, reamberin, and mexidol) on the dynamics of activity of monoamine oxidases (MAO-A and MAO-B) and correlated it to the levels of biogenic amines (serotonin and dopamine) in the brain cortex during the first two weeks of alloxan-induced diabetes in rats. An injection of 3-hydroxypyridine derivatives for 7 or 14 days (emoxypine and mexidol) to the alloxan-induced diabetic rats at doses that are equivalent to the treatment range in humans prevented an increase in the activity of cortical MAO-A and dopamine deficiency. The strength of the effects of emoxypine and mexidol were comparable to the effect of reference agent α -lipoic acid. The isolated succinic acid derivative (reamberin) attenuated the activity of MAO-A in the neocortex of rats with alloxan-induced diabetes but caused a transient decrease in cortical serotonin and dopamine levels at the early stages of experiments and failed to correct dopamine deficiency by the end of experiments. A course injection of the studied drugs for 7 and 14 days increased cortical MAO-B activity; this increase was not associated with a parallel shifts in monoamine levels in the brain cortex of rats with alloxan diabetes. The changes in the activity of cortical MAO, which were induced by the drugs, were not associated with their effect on the level of circulating corticosterone and hyperglycemia in rats with alloxan-induced diabetes.

Keywords: alloxan diabetes, brain cortex, monoamine oxidases A and B, serotonin, dopamine, 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives