

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

УДК 615.322:616+616.379-008.64-085.322-092.9

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗ И СОДЕРЖАНИЕ МОНОАМИНОВ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

© 2020 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 10.04.2019 г.

После доработки 11.06.2019 г.

Принята к публикации 22.07.2019 г.

Изучено влияние оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина, мексидола) на динамику активности моноаминоксидаз (МАО-А и МАО-Б) в сопоставлении с уровнем биогенных аминов (серотонина и дофамина) в гипоталамусе на протяжении первых двух недель аллоксанового диабета у крыс. В динамике первых 14-и дней аллоксанового диабета у крыс в их гипоталамусе снижается содержание серотонина и дофамина на фоне неизменной активности МАО-Б. Активность МАО-А и содержания серотонина в гипоталамусе больных крыс не отличались от контрольных значений на начальном этапе эксперимента и после существенного транзиторного уменьшения вновь достигали нормального уровня. Содержание дофамина в гипоталамусе крыс с экспериментальным СД снижалось только к концу эксперимента. Курсовое применение изученных препаратов в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, корректировало преходящие сдвиги активности МАО-А и отсроченный дефицит моноаминов в гипоталамусе животных с аллоксановым диабетом. Семидневное введение изолированного производного 3-оксипиридина (эмоксипина) и изолированного производного янтарной кислоты (реамберина) предотвращало транзиторное снижение активности МАО-А, компенсировало сопутствующий дефицит серотонина и увеличивало содержание дофамина в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, предотвращал снижение гипоталамического содержания серотонина и дофамина у больных крыс в результате 7-и и 14-и кратного применения (соответственно). Коррекция гипоталамического дефицита серотонина под действием мексидола не сопровождалась изменениями активности МАО-А и МАО-Б. Уменьшение гипоталамического дефицита дофамина в результате двухнедельного введения мексидола сопровождалось снижением активности МАО-А. По выраженности изученных нейрохимических эффектов производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты не уступали α -липоевой кислоте, использованной как препарат сравнения.

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

DOI: 10.31857/S1027813320010203

ВВЕДЕНИЕ

Гипоталамус является субвентрикулярной структурой промежуточного мозга, относящейся к образованиям лимбической системы и осуществляющей координированную регуляцию аффективных, вегетативных, эндокринно-метаболических и поведенческих реакций организма. Функциональное состояние гипоталамуса существенно зависит от процессов моноаминергической

нейромедиации в его ядрах, которые содержат многочисленные аксональные терминалы серотонинергических и дофаминергических нейронов [1]. Важно добавить, что в период от подросткового до старческого возраста (включительно) гипоталамус человека характеризуется наибольшей активностью моноаминоксидазы [МАО; амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая), (содержащая флаavin); КФ 1.4.3.4], играющей ключевую роль в катаболизме моноаминов-нейротрансмиттеров [2, 3]. Это касается депренил-ингибируемой Б-формы фермента (МАО-Б), гипоталамическая активность которой существенно превышает соответ-

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

ствующий параметр в других структурах переднего мозга [3]. Независимо от разнообразия химической структуры своих субстратов, МАО-Б, так же, как хлоргилин-чувствительная А-форма фермента (МАО-А), в процессе окислительного дезаминирования генерирует H_2O_2 [4]. В диапазоне низких (физиологических) концентраций этот облигатный продукт МАО-реакции оказывает инсулиномиметическое действие за счет редокс-праймирования рецепторов инсулина [5, 6]. При накоплении в супероптимальных концентрациях H_2O_2 индуцирует оксидативный стресс (ОС) с сопутствующей инсулинорезистентностью [7]. Важно подчеркнуть, что инсулин участвует в сбалансированной регуляции дофаминергических процессов. Данный гормон препятствует чрезмерному катаболизму дофамина, ограничивая экспрессию генов МАО-А и МАО-Б [8], и одновременно снижает синаптическую доступность этого моноамина за счет интенсификации его обратного нейронального захвата [9]. Абсолютный или относительный дефицит инсулина при сахарном диабете 1- и 2-го типа (СД-1 и СД-2 соответственно) приводит к нарастанию активности обеих форм МАО и усилению биodeградации дофамина в церебральных структурах. Совокупность этих сдвигов подавляет дофаминергическую нейротрансдукцию и вызывает ОС, усугубляющий церебральный дефицит инсулина [8]. Первоочередное поражение дофаминергических систем головного мозга (ГМ) при СД во многом связано с тем, что дофамин является субстратом обеих форм МАО [10]. С меньшей вероятностью аналогичные СД-ассоциированные нарушения в отдельных церебральных компартментах могут вызывать снижение уровня серотонина, являющегося специфическим субстратом МАО-А [10, 11]. Следует заметить, что дефицит серотонина и дофамина в структурах лимбической системы считается важнейшей причиной развития тревоги и депрессии [5]. Данные нарушения аффективного статуса при СД связаны с эскалацией церебрального ОС и прогрессируют в динамике формирования диабетической энцефалопатии [12].

Перспективными лекарственными средствами (ЛС) для коррекции упомянутых нарушений можно считать оригинальные отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол). Эти ЛС обладают широким спектром мультитаргетных нейропсихотропных действий и высокой эффективностью в коррекции разнородных поражений нервной системы [13–15]. В частности, эмоксипин, реамберин и мексидол снижают проявления тревоги и вызывают антидепрессивный эффект как у людей, больных СД [16], так и у животных с экспериментальным СД [17]. Соответствующие препараты проявляют инсулинпотенцирующую и антиглюкокортикоидную активность в экспери-

ментах *in vivo* [18, 19], а также обладают МАО-модулирующим действием *in vitro* [20]. Важно подчеркнуть, что направленность МАО-модулирующего действия отдельных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты определяет характер их влияния на ОС *in vitro* [20]. До настоящего времени остается неизученным влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на диэнцефальную активность МАО-А и МАО-Б при экспериментальном СД.

Представленная статья посвящена изучению влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику МАО-активности гипоталамуса крыс с аллоксановым диабетом. Полученные данные были сопоставлены с изменениями гипоталамического содержания серотонина и дофамина. Дополнительно были исследованы соответствующие эффекты α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая ранее использовалась как препарат сравнения при изучении антидепрессивного и церебропротекторного действия производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у крыс с аллоксановым диабетом [21–23].

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 [24]. 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 [25]. 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 и 14-и 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 вели-

чинах относительной площади поверхности тела [26]. 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 и 14-и 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 (2.5 мл/кг). 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 [27]. Через 48 ч после заключительной инъекции изучаемых препаратов животных наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали и быстро извлекали ГМ. Образцы ГМ отмывали в охлажденном 100 мМ калий-фосфатном буфере (pH 7.6), осушали фильтровальной бумагой и помещали на охлажденные льдом чашки Петри. Все манипуляции с образцами нервной ткани проводили при температуре 0–4°C. Гипоталамус выделяли по технологии, описанной J. Glowinski, L.L. Iversen [28], взвешивали и гомогенизировали в буфере вышеприведенного состава (соотношение 1 : 30 — вес/объем). 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 (pH 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 центрифугировали при 12768 g в течение 35 минут (центрифуга Hitachi Himac CT 15RE с ротором T15A62, Япония). Осадок ресуспендировали в 250 мкл раствора 0.3М сахарозы, наслаивали на 2.0 мл 1.2 М раствора сахарозы, приготовленной на 100 мМ калий-фосфатном буфере (pH 7.6) и вновь центрифугировали при 12 768 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 серотонина-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-ДНФГ) [29]. Этап дериватизации 5-гидроксииндолуксусного альдегида и бензальдегида выполнялся с минимальными модификациями, которые касались снижения концентрации 2,4-ДНФГ до 0.1 М в реактиве для фиксации альдегидов и уменьшения содержания тритона X-100 до 3 г/л в реактиве для повышения хромогенности 2,4-ДНФГ-производных. Оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре СФ-56 (ОКБ “Спектр”, Россия). Активность ферментов выражали в единицах прироста оптической плотности 2,4-ДНФГ-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, 31]. Содержание серотонина определяли модифицированным экстракционно-флуориметрическим методом по реакции с о-фталевым альдегидом [30]. Флуоресценцию полученных образцов оценивали с помощью анализатора ФЛЮОРАТ-02-АБЛФ-Т (ГК "Люмэкс", Россия). Показатели содержания моноаминов выражали в размерности микрограмм на 1 г нервной ткани.

Учитывая известную роль нарушений углеводного обмена в развитии диабетической энцефалопатии [12], 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 МАО и содержание моноаминов в гипоталамусе 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. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $P = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования было установлено, что изученный период экспериментального СД характеризуется двухфазной динамикой МАО-активности гипоталамуса. Это касается только МАО-А, активность которой через 5 дней после введения аллоксана не отличалась от "интактного контроля", через 11 дней снижалась на 54% и через 17 сут возвращалась к контрольному уровню (табл. 1, 2). По-видимому, на раннем сроке исследования продолжительность инсулин-дефицитного периода оказалась недостаточной для существенного усиления экспрессии ге-

нов МАО в изучаемой диэнцефальной структуре. Последующая заместительная инсулинотерапия, скорее всего, компенсировала дефицит эндогенного гормона до уровня, подавляющего экспрессию МАО-А в клеточных популяциях гипоталамуса. При этом важно заметить, что заместительная инсулинотерапия в период с 4-го по 17-ый день после инъекции аллоксана оказалась недостаточной для коррекции гипергликемии (табл. 3). Не исключено, что экспрессия МАО-А в гипоталамусе более чувствительна к инсулину, чем концентрация глюкозы в крови.

Полученные данные не позволяют исключить, что двухфазные изменения активности МАО-А в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом обусловлены динамикой клеточного состава этого отдела мозга. Такая возможность иллюстрируется синхронной однонаправленностью сдвигов гипоталамической активности МАО-А и числа нейронов паравентрикулярного ядра (ПВЯ). В ранее выполненном исследовании было установлено, что через 5 сут после инъекции аллоксана количество нейронов ПВЯ не отличалось от "интактного контроля", через 11 сут снижалось на 28%, а через 17 дней было меньше контрольных значений только на 3% [21, 32].

Вполне возможно, что снижение гипоталамической активности МАО-А в период с 4-го по 11-ый день после инъекции аллоксана связано с потерей диэнцефальных катехоламинергических нейронов, экспрессирующих данную форму исследуемого фермента [33]. Последующая активация нейрогенеза в течение заключительной недели эксперимента резко снижает дефицит МАО-А-содержащих нейронов гипоталамуса и способствует нормализации соответствующей ферментативной активности. Правомерность данного предположения иллюстрируется преимущественной локализацией стволовых нервных клеток в паравентрикулярных структурах ГМ, к числу которых относится гипоталамус [34]. Содержание моноаминов в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом изменялось параллельно с активностью МАО-А. Прежде всего, это касается уровня серотонина, динамика которого полностью совпадала с изменениями активности МАО-А по срокам и направленности.

Как видно (табл. 2), содержание серотонина в гипоталамусе животных с экспериментальным СД уменьшалось на 72% через 11 дней после введения аллоксана и статистически не отличалось от "интактного контроля" на начальном и заключительном этапах исследования. В основе такого совпадения может лежать обсуждавшаяся выше зависимость показателей нейромедиаторного обмена от двухфазной динамики гипоталамических нейронов. По-видимому, данная зависимость соблюдается не только для катехоламинергических

Таблица 1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз в гипоталамусе у крыс с аллоксановым диабетом [Ме (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	0.35 (0.22–0.52) (n = 10)	0.41 (0.33–0.47) (n = 10)	0.36 (0.29–0.44) (n = 10)	0.32 (0.21–0.81) (n = 10)	0.35 (0.28–0.69) (n = 10)	0.32 (0.27–0.47) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	0.36 (0.32–0.45) (n = 10)	0.19* (0.15–0.28) (n = 10)	0.42 (0.28–0.49) (n = 11)	0.61 (0.38–1.14) (n = 10)	0.26 (0.19–0.42) (n = 10)	0.54 (0.36–0.63) (n = 11)
Эмоксипин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	0.37 (0.33–0.42) (n = 10)	0.36 (0.10–0.49) (n = 10)	0.16** (0.14–0.31) (n = 10)	0.34** (0.25–0.74) (n = 10)	0.32 (0.24–0.42) (n = 10)	0.29 (0.22–0.54) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.32 (0.10–0.63) (n = 10)	0.37 (0.25–0.42) (n = 10)	0.22 (0.19–0.37) (n = 10)	0.36 (0.26–0.59) (n = 10)	0.46 (0.31–0.53) (n = 10)	0.29** (0.12–0.48) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	0.37 (0.28–0.54) (n = 10)	0.31** (0.24–0.47) (n = 10)	0.45 (0.16–0.63) (n = 10)	0.19** (0.06–0.47) (n = 10)	0.37 (0.25–0.48) (n = 10)	0.34** (0.30–0.40) (n = 10)
Реамберин						
1/2ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.42 (0.23–0.58) (n = 10)	0.25 (0.11–0.44) (n = 10)	0.63 (0.19–0.70) (n = 10)	0.39** (0.27–0.55) (n = 10)	0.29 (0.24–0.33) (n = 10)	0.28 (0.21–0.56) (n = 10)
ЭСТД (25 мг/кг)	0.36 (0.26–0.43) (n = 10)	0.50** (0.24–0.58) (n = 10)	0.34 (0.16–0.69) (n = 10)	0.39** (0.27–0.55) (n = 10)	0.43 (0.19–0.54) (n = 10)	0.28** (0.16–0.47) (n = 10)
2ЭСТД (50 мг/кг)	0.33 (0.20–0.49) (n = 10)	0.51** (0.28–0.56) (n = 10)	0.16** (0.11–0.21) (n = 10)	0.65 (0.28–0.96) (n = 10)	0.43 (0.32–0.49) (n = 10)	0.39** (0.28–0.46) (n = 10)
Мексидол						
1/2ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.37 (0.24–0.50) (n = 10)	0.25 (0.13–0.41) (n = 10)	0.29 (0.20–0.45) (n = 10)	0.53 (0.32–0.75) (n = 10)	0.46 (0.11–0.70) (n = 10)	0.05 ** (0.01–0.08) (n = 10)
ЭСТД (25 мг/кг)	0.39 (0.21–0.51) (n = 10)	0.20 (0.19–0.31) (n = 10)	0.14** (0.07–0.23) (n = 10)	0.42 (0.26–0.57) (n = 10)	0.15 (0.13–0.45) (n = 10)	0.36** (0.16–0.44) (n = 10)
2ЭСТД (50 мг/кг)	0.44 (0.37–0.51) (n = 10)	0.24 (0.21–0.31) (n = 10)	0.22** (0.18–0.27) (n = 10)	0.32** (0.28–0.38) (n = 10)	0.40 (0.32–0.58) (n = 10)	0.25 (0.13–0.68) (n = 10)
α-Липоевая кислота						
1/2ЭСТД (25 мг/кг)	0.31 (0.22–0.53) (n = 10)	0.44** (0.38–0.57) (n = 11)	0.33 (0.26–0.49) (n = 10)	0.49 (0.29–0.73) (n = 10)	0.43 (0.29–0.50) (n = 11)	0.38 (0.17–0.59) (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 (50 мг/кг)	0.46 (0.32–0.54) (n = 10)	0.38** (0.18–0.45) (n = 10)	0.26 (0.14–0.75) (n = 10)	0.33** (0.18–0.43) (n = 10)	0.25 (0.18–0.38) (n = 10)	0.60 (0.20–0.83) (n = 10)
2ЭСТД (100 мг/кг)	0.33 (0.18–0.55) (n = 11)	0.29 (0.16–0.34) (n = 10)	0.23** (0.08–0.39) (n = 10)	0.49 (0.04–0.98) (n = 11)	0.60** (0.27–0.73) (n = 10)	0.46 (0.22–0.62) (n = 10)

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 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.

нейроцитов, но и для аксональных терминалей серотонинергических нейронов стволовой локализации. Содержание дофамина в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом снижалось на 7 дней позже, чем уровень серотонина, и достигало 68% от “интактного контроля” к концу эксперимента. Полученные данные не позволяют рассматривать изменения содержания моноаминов в гипоталамусе крыс с экспериментальным СД как прямое следствие сдвигов МАО-активности в данном отделе ГМ. Не исключено, что изменения уровня серотонина и дофамина в изученной диэнцефальной структуре могут зависеть не только от динамики моноаминергических нейронов и/или их аксональных терминалей, но и от активности ключевых ферментов биосинтеза моноаминов и состояния транспортеров их обратного нейронального захвата [9].

Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты оказали существенное влияние на показатели МАО-активности и содержание моноаминов в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом (табл. 1, 2). Прежде всего, это касалось активности МАО-Б, показатели которой в группе “аллоксановый диабет – контроль” не отличались от “интактного контроля” на всех сроках эксперимента.

Изученные препараты снижали активность этой формы фермента по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” на 36–69% при однократном введении (до начала инсулинотерапии) и на 28–91% при двухнедельном применении (на фоне инсулинотерапии).

Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) вызывало такой эффект при однократном использовании в минимальной и максимальной дозах (1/2ЭСТД и 2ЭСТД соответственно), а также при 14-дневном введении в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2ЭСТД).

Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) снижало активность гипоталамической МАО-Б в относительно низких дозах (1/2ЭСТД и ЭСТД) при однократном введении и в относительно высоких дозировках (ЭСТД и 2ЭСТД) при двухнедельном применении. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, подавлял гипоталамическую МАО-Б в максимальной дозе при однократном использовании и в относительно низких дозах при 14-и кратном введении. Важно заметить, что двухнедельное применение этого препарата в минимальной дозе привело к наиболее выраженному уменьшению гипоталамической активности МАО-Б (в 10.8 раз по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль”). Препарат сравнения (α -ЛК) заметно отличался от производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты по динамике влияния на активность МАО-Б гипоталамуса крыс с аллоксановым диабетом. Как видно (табл. 1), α -ЛК, в отличие от эмоксипина, реамберина и мексидола, при 7-и дневном введении в максимальной дозе вызывала более чем двукратный прирост гипоталамической активности МАО-Б и не влияла на данный показатель при 14-дневном применении.

Полученные результаты в сопоставлении с ранее опубликованными данными [21, 32] позволяют предполагать, что снижение гипоталамической активности МАО-Б под действием изученных ЛС способствует пролиферации диэнцефального пула стволовых нервных клеток и/или предотвращает гибель гипоталамических нейронов за счет ограничения ОС. Прежде всего, это касается однократного применения производных 3-оксипиридина, которые помимо подавления МАО-Б в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом (табл. 1) снижали процентное содержание липофусцин-позитивных нейронов в ПВЯ больных животных (группа “мексидол”) и увеличивали

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на содержание серотонина и дофамина в гипоталамусе у крыс с аллоксановым диабетом [Ме (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	2.63 (1.55–3.30) (n = 10)	2.05 (0.86–2.31) (n = 10)	2.07 (0.96–2.84) (n = 10)	3.11 (2.73–3.44) (n = 10)	1.90 (0.91–3.04) (n = 10)	3.47 (2.23–3.89) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	3.37 (1.95–4.00) (n = 10)	0.57* (0.48–1.30) (n = 10)	0.62 (0.49–2.70) (n = 11)	3.90 (2.68–4.51) (n = 10)	1.43 (0.55–2.07) (n = 10)	2.35* (2.06–2.78) (n = 11)
Эмоксипин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	2.53 (1.07–3.28) (n = 10)	1.52 (1.24–2.52) (n = 10)	1.81 (1.26–2.07) (n = 10)	4.36 (1.73–5.05) (n = 10)	2.78 (0.87–3.63) (n = 10)	2.59 (2.15–3.15) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	1.47** (1.00–1.85) (n = 10)	1.22 (0.69–2.45) (n = 10)	2.11 (0.28–2.67) (n = 10)	1.60** (0.96–2.27) (n = 10)	2.26** (1.77–3.85) (n = 10)	2.80 (1.75–3.52) (n = 10)
2ЭСТД (25 мг/кг)	1.20** (1.16–1.36) (n = 10)	2.48** (1.07–2.60) (n = 10)	0.92 (0.85–1.28) (n = 10)	1.96** (1.34–2.20) (n = 10)	2.44 (1.08–2.64) (n = 10)	3.47 (2.36–3.85) (n = 10)
Реамберин						
1/2ЭСТД (12.5 мг/кг)	1.03** (0.40–1.22) (n = 10)	2.07** (1.75–2.22) (n = 10)	1.08 (0.80–2.26) (n = 10)	2.31** (1.22–2.72) (n = 10)	2.10** (1.88–2.29) (n = 10)	2.81 (2.17–3.19) (n = 10)
ЭСТД (25 мг/кг)	2.28** (0.83–2.53) (n = 10)	0.93 (0.48–2.38) (n = 10)	1.84 (1.45–2.14) (n = 10)	2.97 (2.27–3.19) (n = 10)	2.10 (1.55–3.10) (n = 10)	2.17 (1.75–2.71) (n = 10)
2ЭСТД (50 мг/кг)	2.09 (0.80–3.08) (n = 10)	1.65** (1.10–2.63) (n = 10)	0.94 (0.71–1.14) (n = 10)	3.01 (1.86–3.60) (n = 10)	2.16 (1.24–3.53) (n = 10)	1.66 (0.58–2.90) (n = 10)
Мексидол						
1/2ЭСТД (12.5 мг/кг)	2.76 (2.26–3.25) (n = 10)	2.11** (1.14–2.48) (n = 10)	1.66 (1.60–2.19) (n = 10)	3.40 (2.75–3.63) (n = 10)	2.02 (1.21–2.48) (n = 10)	3.02 (1.65–3.52) (n = 10)
ЭСТД (25 мг/кг)	1.75** (1.08–2.43) (n = 10)	1.00 (0.67–1.25) (n = 10)	2.37 (1.95–3.32) (n = 10)	2.11** (1.70–3.07) (n = 10)	1.05 (0.85–3.80) (n = 10)	2.34 (1.96–3.02) (n = 10)
2ЭСТД (50 мг/кг)	2.29 (1.22–3.44) (n = 10)	1.18** (0.99–2.12) (n = 10)	2.67 (0.65–2.80) (n = 10)	3.47 (2.49–4.17) (n = 10)	2.29 (1.14–3.01) (n = 10)	2.99** (2.61–3.20) (n = 10)
α-Липоевая кислота						
1/2ЭСТД (25 мг/кг)	2.30** (1.59–2.59) (n = 10)	0.99 (0.19–2.94) (n = 11)	1.72 (1.35–2.06) (n = 10)	2.53 (2.16–3.55) (n = 10)	2.39 (0.19–2.55) (n = 10)	2.85** (2.63–3.21) (n = 10)
ЭСТД (50 мг/кг)	1.69** (1.36–2.78) (n = 10)	0.64 (0.21–1.42) (n = 10)	2.45 (0.52–4.10) (n = 10)	1.46** (1.04–2.40) (n = 10)	1.80 (0.98–2.66) (n = 10)	3.36 (0.34–4.16) (n = 10)
2ЭСТД (100 мг/кг)	2.44 (0.85–3.84) (n = 11)	1.15 (0.91–1.43) (n = 10)	1.95 (1.32–2.17) (n = 10)	2.35 (1.88–2.95) (n = 11)	1.67 (1.03–2.83) (n = 10)	2.05 (1.85–2.55) (n = 10)

Таблица 3. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на гликемию (ммоль/л) у крыс с аллоксановым диабетом [Ме (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)

число нейронов в данном ядре гипоталамуса (группа “эмоксипин”). Эскалация подобных эффектов при курсовом введении изученных препаратов предотвращает потерю нейронов ПВЯ в динамике изученного периода аллоксанового диабета [21, 32]. Восполнение убыли нейронов ПВЯ особенно ярко прослеживаются при 7-и дневном введении изолированного производного 3-оксипиридина (эмоксипина), изолированного производного янтарной кислоты (реамберина) и препарата сравнения (α -ЛК) [32]. Те же препараты при идентичном режиме введения компенсировали двукратное снижение гипоталамической активности МАО-А, наблюдавшееся у крыс группы “аллоксановый диабет – контроль” на соответствующем сроке эксперимента (табл. 1). Данный эффект вышеперечисленных ЛС проявился нарастанием гипоталамической активности МАО-А на 63–168% в сравнении с группой “аллоксановый диабет – контроль”. Эмоксипин оказывал такое действие при 7-кратном применении в максимальной дозе, реамберин в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2ЭСТД), а α -ЛК в относительно низких дозировках (1/2ЭСТД и ЭСТД). По-видимому, предотвращение транзиторного падения гипоталамической активности МАО-А под действием обсуждаемых ЛС при экспериментальном СД связано с сохранением и/или восполнением пула диэнцефальных катехоламинергических нейронов, экспрессирующих данную форму фермента.

Двухнедельное введение всех исследуемых ЛС, в отличие от их 7-дневного применения, снижало гипоталамическую активность МАО-А у животных с аллоксановым диабетом на 45–67% по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” (табл. 1). Эмоксипин оказывал такое действие в минимальной дозе, мексидол – в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2ЭСТД), а реамберин и α -ЛК – в максимальных дозировках. Полученный результат согласуется с ранее опубликованными данными об ингибировании МАО-А под действием всех изученных препаратов *in vitro* [20].

Отдельного внимания заслуживает анализ соотношения между нейропротекторным действием и МАО-модулирующей активностью мексидола в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом. Данный препарат вызывал нарастание числа нейронов ПВЯ только при двухнедельном применении в минимальной дозе [21], и не влиял на активность гипоталамической МАО-А при курсовом введении в этой дозировке (табл. 1). Вероятно, обсуждаемый режим введения мексидола не влияет на содержание моноаминергических (экспрессирующих МАО-А) нейронов в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом, но способствует увеличению числа нервных клеток иного (не моноаминергического) типа медиации в ПВЯ больных животных. Прирост содержания таких нейронов в ПВЯ может быть связан с ограничением ок-

сидативных механизмов их гибели на фоне более чем 10-и кратного уменьшения гипоталамической активности МАО-Б у крыс с экспериментальным СД после 14-и дневного введения мексидола в минимальной дозе (табл. 1). Справедливость этого предположения иллюстрируется известной констелляцией возрастного увеличения активности МАО-Б, сопутствующей эскалации ОС и прогрессирующего сокращения числа нейронов гипоталамуса по мере старения человека [3, 35, 36].

Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на содержание моноаминов в гипоталамусе крыс с экспериментальным СД существенно зависело от схемы введения изучаемых ЛС. Однократное применение соответствующих препаратов вызывало снижение гипоталамического содержания серотонина (на 32–70%) и дофамина (на 41–63%) по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль” (табл. 2). При этом, производные 3-оксипиридина продемонстрировали однотипное распределение эффективных доз в отношении каждого из моноаминов.

Эмоксипин вызвал параллельное снижение уровня серотонина и дофамина в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2ЭСТД), а мексидол – в средней дозе (ЭСТД). Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) и препарат сравнения (α -ЛК) характеризовались схожим, но не идентичным распределением эффективных доз. Реамберин и α -ЛК понижали гипоталамическое содержание серотонина в относительно низких дозах (1/2ЭСТД и ЭСТД). Однако уровень дофамина уменьшался при введении реамберина лишь в минимальной дозе, а α -ЛК только в средней дозе. Очевидная однонаправленность действия, его близкая количественная выраженность и сходство распределения эффективных доз, характеризующие влияние исследуемых ЛС на гипоталамическое содержание серотонина и дофамина, позволяют предположить общность механизма снижения их уровня. Не исключено, что подобный механизм может быть связан с существенным снижением гипоталамической МАО-Б после однократного введения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (табл. 1). Подавление этой формы фермента под действием изученных ЛС может привести к накоплению β -фенилэтиламина, который рассматривается в качестве “эндогенного амфетамина” благодаря своей центральной моноаминлибераторной активности [37]. Вполне вероятно, что это приводит к снижению гипоталамического содержания серотонина и дофамина за счет избыточной мобилизации их пресинаптических депо.

Дальнейшее курсовое введение изучаемых ЛС приводило к компенсации или существенному уменьшению диэнцефального дефицита моноаминов, формирующегося на поздних этапах экс-

перимента (табл. 2). Это проявилось нарастанием гипоталамического содержания серотонина и дофамина в сравнении с группой “аллоксановый диабет-контроль”. Как видно, 7-дневное введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты вызывало накопление обоих моноаминов в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом (табл. 2). При этом гипоталамическое содержание серотонина возрастало на 107–335% при использовании эмоксипина в максимальной дозе и сукцинат-содержащих ЛС (реамберина и мексидола) — в минимальной и максимальной дозах. Уровень дофамина увеличивался на 47–58% только при курсовом применении эмоксипина в средней дозе и реамберина в минимальной дозе. 7-кратное введение мексидола не оказало влияния на содержание дофамина в гипоталамусе крыс с экспериментальным СД. Препарат сравнения (α -ЛК) при обсуждаемом режиме введения не вызвал изменений гипоталамического содержания ни одного из изученных моноаминов. Одновременный прирост содержания моноаминов и активности МАО-А в результате 7-дневного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (табл. 1, 2) можно рассматривать в качестве нейрорхимического проявления их нейротропного эффекта на диэнцефальном уровне [21, 32]. По-видимому, предотвращение убыли гипоталамических нейронов при аллоксановом диабете в результате недельного применения изученных препаратов способствует сохранению диэнцефального пула моноаминергических нейронов и/или их аксональных терминалей.

Ни один из изучаемых препаратов не повлиял на содержание серотонина в гипоталамусе крыс с экспериментальным СД при 14-дневной схеме введения. Только мексидол (в максимальной дозе) и α -ЛК (в минимальной дозировке) при двухнедельном применении повышали содержание дофамина в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом (на 27% и 21% соответственно) (табл. 2). Данный эффект мексидола может быть связан со снижением темпа окислительного дезаминирования дофамина. Такая возможность иллюстрируется почти двукратным уменьшением гипоталамической активности МАО-А в результате 14-дневного введения мексидола в максимальной дозировке (табл. 1). Прирост гипоталамического содержания дофамина под действием α -ЛК развивался на фоне неотличимых от контроля показателей МАО-активности и не может быть трактован также, как эффект мексидола. Не исключено, что двухнедельное введение α -ЛК крысам с аллоксановым диабетом уменьшает гипоталамический дефицит дофамина за счет интенсификации биосинтеза этого нейротрансмиттера и/или усиления его обратного захвата с последующим пресинаптическим депонированием.

Влияние изученных ЛС на активность МАО и содержание моноаминов в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом не зависело от гликемических эффектов соответствующих препаратов при экспериментальном СД. Большинство изученных препаратов значимо корректировали гипергликемию у крыс с экспериментальным СД (табл. 3). 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 вызвало тенденции аналогичной направленности, не достигавшие уровня статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что в течение первых двух недель аллоксанового диабета у крыс развиваются синхронные и однонаправленные изменения активности МАО-А и содержания серотонина в гипоталамусе. Оба показателя не отличались от контрольных значений на начальном этапе эксперимента и после существенного транзиторного снижения (в 2.2 и 3.6 раза соответственно) вновь достигали нормального уровня. Содержание дофамина в гипоталамусе крыс с экспериментальным СД снижалось на 32% от контроля только к концу эксперимента. Гипоталамическая активность МАО-Б не отличалась от контрольных величин на всех этапах эксперимента. Установленные факты не позволяют оценивать изменения содержания серотонина и дофамина в гипоталамусе больных животных как прямое следствие сдвигов МАО-активности в этой диэнцефальной структуре. Совпадение динамики изучаемых показателей (табл. 1, 2) с ранее установленными изменениями клеточного состава ПВЯ [21, 32] позволяет рассматривать сдвиги активности МАО-А и содержания моноаминов в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом в качестве нейрорхимического эквивалента убыли диэнцефальных нейронов. Оригинальные отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол) и препарат сравнения (α -ЛК), при однократном введении в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, снижали активность МАО-Б (в 1.6–3.2 раза) и уменьшали содержание обоих моноаминов (в 1.5–3.3 раза) в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом. Курсовое применение изученных препаратов в тех же дозах корректировало переходящие сдвиги активности МАО-А и отсроченный

дефицит моноаминов в гипоталамусе больных животных. Изолированные производные 3-окси-пиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин), а также α -ЛК компенсировали транзитное снижение гипоталамической активности МАО-А у крыс с аллоксановым диабетом. 7-и дневное введение этих препаратов вызывало прирост гипоталамической активности МАО-А в 1.6–2.7 раза по сравнению с группой “аллоксановый диабет – контроль”. При той же схеме введения эмоксипин, реамберин и мексидол предотвращали преходящее снижение гипоталамического уровня серотонина, увеличивая его содержание в 2.1–4.4 раза относительно группы “аллоксановый диабет – контроль”. 7-кратное применение эмоксипина и реамберина приводило к дополнительному 1.5–1.6-кратному приросту содержания дофамина в гипоталамусе животных с экспериментальным СД. Только два препарата (мексидол и α -ЛК) уменьшали дефицит содержания дофамина, формирующийся в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом на заключительном этапе эксперимента. При этом, двухнедельное применение мексидола вызывало увеличение содержания этого моноамина в 1.3 раза на фоне 2-кратного снижения гипоталамической активности МАО-А в сравнении с группой “аллоксановый диабет – контроль”. 14-дневное введение α -ЛК приводило к нарастанию уровня дофамина в 1.2 раза на фоне неизменной активности МАО-А в гипоталамусе крыс с аллоксановым диабетом. В остальных случаях снижение активности обеих форм МАО в результате двухнедельного применения изученных препаратов не сопровождалось изменением содержания серотонина и дофамина в гипоталамусе больных крыс. Полученные результаты хорошо согласуются с известной динамикой церебропротекторного действия изученных препаратов [21, 32] и не зависят от их влияния на выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете (табл. 3).

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. Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C. // *Molecular Neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. N.Y.: McGraw-Hill, 2001. 539 p.
2. Nicotra A., Pierucci F., Parvez H., Senatori O. // *Neurotox*. 2004. V. 25. № 1–2. P. 155–165.

3. Волчегорский И.А., Малиновская Н.В., Шумелева О.В., Шемяков С.Е. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006. Т. 142. № 8. С. 158–166.
4. Duncan J.W., Johnson S., Ou X.M. // *Drug Disc. Ther.* 2012. V. 6. № 3. P. 112–122.
5. Goldstein B.J., Mahadev K., Wu X. // *Diabetes*. 2005. V. 54. № 2. P. 311–321.
6. Goldstein B.J., Mahadev K., Wu X. // *Antioxid. Redox Signal*. 2005. V. 7. P. 1021–1031.
7. Evans J.L., Maddux B.A., Goldfine I.D. // *Antioxid. Redox Signal*. 2005. V. 7. P. 1040–1052.
8. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2015. V. 12. № 11. P. 3463–3468.
9. Figlewicz D.P. // *Brain Research*. 2016. V. 1645. P. 68–70.
10. Duncan J.W., Johnson S., Ou X.M. // *Drug Discoveries & Therap.* 2012. V. 6. № 3. P. 112–122.
11. Горкин В.З. // Аминоксидазы и их значение в медицине. М.: Медицина, 1981. 335 с.
12. Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus // *Endocrine Reviews*. 2008. V. 29. № 4. P. 494–511.
13. Попова О.А., Кудрин В.С., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Неробкова Л.Н., Капица И.Г., Воронина Т.А., Вальдман Е.А. // Вестн. РГМУ. 2008. № 1. С. 54–58.
14. Воронина Т.А. // Журн. неврол. и психиатрии. 2012. № 12. С. 85–90.
15. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2004. Т. 3. № 1. С. 2–14.
16. Волчегорский И.А., Местер Н.В. // Клин. мед. 2007. Т. 85. № 2. С. 40–45.
17. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Малкин М.П., Пряхина К.Е., Калугина А.В. // Эксперим. и клин. фармакол. 2014. Т. 77. № 4. С. 14–20.
18. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю., Местер К.М., Новоселов П.Н., Астахова Т.В. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 9. С. 295–301.
19. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е. // Рос. физиол. журн. 2016. Т. 102. № 11. С. 1312–1322.
20. Волчегорский И.А., Сеницкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. // Хим.-фарм. журн. 2018. Т. 52. № 1. С. 3–7.
21. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. // Журн. неврол. и психиатрии. 2013. Т. 113. № 6. С. 50–61.
22. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Малкин М.П., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е., Калугина А.В. // Журн. неврол. и психиатрии. 2015. Т. 115. № 2. С. 48–52.
23. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М. // Журн. неврол. и психиатрии. 2016. Т. 116. № 6. С. 53–59.
24. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: Гриф и К. 2012. 944 с.
25. Lenzen S. // *Diabetologia*. 2008. V. 51. P. 216–226.
26. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. // Экспериментальное моделиро-

- вание и лабораторная оценка адаптационных реакций организма. Челябинск: Издательство ЧГПУ, 2000. 167 с.
27. *Рассохина Л.М.* Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 48 с.
 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 клинко-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
 31. *Матлина Э.Ш., Меньшиков В.В.* // Клиническая биохимия катехоламинов. М.: Медицина, 1967. 304 с.
 32. *Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю.* // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2013. Т. 155. № 1. С. 63–70.
 33. *Higuchi Y., Soga T., Parhar I. S.* // *Front. Pharmacol.* 2018. V. 9. P. 1549.
 34. *Paul A., Chaker Z., Doetsch F.* // *Science.* 2017. V. 356. № 6345. P. 1383–1386.
 35. *Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Турыгин В.В., Малиновская Н.В.* // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т. 132. № 8. С. 174–177.
 36. *Шемяков С.Е.* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. Т. 131. № 6. С. 694.
 37. *Bortolato M., Chen K., Shih J.C.* // *Adv. Drug Del. Rev.* 2008. V. 60. № 13–14. P. 1527–1533.

Effect of 3-Oxypyridine Derivatives and Succinic Acid on the Activity of Monoamine Oxidases and the Content of Monoamines in the Hypothalamus of Rats with Alloxan-Induced Diabetes

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

^a*South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia*

We studied the effect of original domestic derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid (emoxypine, reamberin, mexidol) on the activity of monoamine oxidases (MAO-A and MAO-B) and the level of biogenic amines (serotonin and dopamine) in the hypothalamus during the first two weeks of alloxan-induced diabetes in rats. During the first 14 days of alloxan-induced diabetes in rats, the content of serotonin and dopamine decreased in the hypothalamus in the presence of unchanged MAO-B activity. The MAO-A activity and serotonin content in the hypothalamus of diabetic rats did not differ from the control values at the initial stage of the experiment, and after a significant transient decrease, they again reached normal levels. The dopamine content in the hypothalamus of rats with experimental diabetes decreased only at the end of the experiment. The course application of the studied drugs at doses equivalent to the therapeutic range for humans corrected the transient shifts in MAO-A activity and the delayed deficiency of monoamines in the hypothalamus of animals with alloxan-induced diabetes. The seven-day administration of an isolated derivative of 3-oxypyridine (emoxypine) and an isolated derivative of succinic acid (reamberin) prevented a transient decrease in MAO-A activity, compensated the concomitant deficiency of serotonin and increased the dopamine content in the hypothalamus of rats with alloxan-induced diabetes. Mexidol, which is simultaneously a derivative of 3-oxypyridine and succinic acid, prevented a decrease in the hypothalamic content of serotonin and dopamine in diabetic rats after 7 and 14-fold use (respectively). Correction of hypothalamic serotonin deficiency by Mexidol was not accompanied by changes in the activity of MAO-A and MAO-B. A decrease in hypothalamic dopamine deficiency as a result of a two-week administration of Mexidol was accompanied by a decrease in MAO-A activity. The intensity of neurochemical effects induced by derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid were similar to α -lipoic acid which was used as a comparison drug.

Keywords: alloxan-induced diabetes, hypothalamus, monoamine oxidases A and B, serotonin, dopamine, derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid