

пления опухолевой тканью или метастазами ¹³¹I. Показания:

— у пациентов с остаточной опухолевой тканью ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли);

— при местнораспространенных опухолях, когда имела место опухолевая инвазия в соседние органы и ткани;

— у пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами (кости, головной мозг).

Однозначного мнения о целесообразности применения дистанционной лучевой терапии

при дифференцированном РЩЖ на сегодняшний день нет. Большинство экспертов согласительной комиссии склоняется к ограничению ее применения.

4.4. Другие методы

КТ, МРТ, ПЭТ и сцинтиграфия костей проводятся только по медицинским показаниям, но не являются обязательным компонентом диагностического поиска дифференцированного РЩЖ.

Поступила 27.12.07

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.4.03:616.379-008.64].015.4.076.9

И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко

АНТИОКСИДАНТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава

Изучено влияние оригинальных отечественных антиоксидантов — производных 3-оксиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на расстройства метаболизма, условнорефлекторного обучения и мотивированного поведения крыс при аллоксановом диабете. Установлено, что 7-дневное применение изученных лекарственных средств нормализует поведение больных животных в "открытом поле" и существенно повышает качество формирования условного рефлекса активного избегания. Производные 3-оксиридина и янтарной кислоты не уступают α-липовой кислоте по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете. Психотропные эффекты изученных антиоксидантов не зависят от их влияния на уровень липопероксидов в крови больных крыс. Только эмоксипин и мексидол оказывают одновременное корректирующее влияние на изученные проявления церебральной дисфункции, гипергликемию и дислипидемию. Мексидол характеризуется наилучшим сочетанием позитивных метаболических и психотропных эффектов при экспериментальном сахарном диабете.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, нарушение поведения, условнорефлекторное обучение, метаболические расстройства, антиоксиданты.

The effect of original antioxidants - the derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid (emoxypin, reamberin, and mexidol) made in Russia on metabolic disturbances, conditioned training, and motivated behavior was studied in rats with alloxan diabetes. Seven-day use of the test drugs was ascertained to normalize ill animals' behavior in the open field and to substantially upgrade the quality of the formed conditioned reflex of active avoidance. The derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid are as effective as α-lipoic acid for experimental therapy of behavioral disorders and for conditioned training in alloxan diabetes. The psychotropic effects of the test antioxidants do not depend on their action on the blood levels of lipid peroxides in ill rats. Only emoxypin and mexidol have a concomitant modulating effect on the study manifestations of cerebral dysfunction, hyperglycemia, and dyslipidemia. Mexidol shows the best combination of positive metabolic and psychotropic effects in experimental diabetes mellitus.

Key words: alloxan diabetes, behavioral disorders, conditioned training, metabolic disturbances, antioxidants.

Гипергликемия при сахарном диабете (СД) является важным фактором индукции оксидантного стресса (ОС), играющего существенную роль в развитии многочисленных осложнений СД [1, 25]. Данная закономерность особенно заметна в отношении диабетических нейропатий (ДН), нередко прогрессирующих по ОС-зависимому механизму при вполне удовлетворительной компенсации СД [25]. Считается, что достижение устойчивой компенсации углеводного обмена является необходимым [12], но недостаточным условием [1, 25] эффективной профилактики и терапии нейропатических осложнений СД. Это связано с особой чувствительностью нервной ткани к ОС [3] и СД-ассоциированным угнетением антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 6], которые способствуют окси-

дантному повреждению нейронов даже в ответ на кратковременные эпизоды постпрандиальной гипергликемии [25]. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости совершенствования алгоритмов комплексного лечения ДН [7, 11, 24] за счет целенаправленной коррекции ОС-индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого являются важным фактором поражения нервной ткани при СД [1, 16]. Медико-социальная значимость данного направления иллюстрируется интенсивным изучением антинейропатического действия α-липовой кислоты (α-ЛК), препараты которой обладают доказанной клинической эффективностью [21, 23] и включены в российский федеральный стандарт терапии ДН [12].

Редукция симптоматики ДН под действием α -ЛК сопровождается нормализацией АОЗ и снижением интенсивности ПОЛ [22]. Аналогичное действие оказывают оригинальные отечественные антиоксиданты — производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол). Использование этих лекарственных средств в терапии нейропатических осложнений СД ограничивает ПОЛ, снижает выраженность симптомов периферической ДН, уменьшает когнитивный дефицит, нормализует аффективный статус и улучшает качество жизни пациентов [7—9, 11].

Позитивное влияние отечественных производных 3-оксипиридина на когнитивные функции и эмоциональную сферу больных СД [11] позволяет рассматривать эти антиоксиданты как потенциально эффективные средства лечения диабетической энцефалопатии (ДЭ). Такая перспектива заслуживает особого внимания, поскольку прогрессирование этого синдрома связано с нарастающим ухудшением жизни и высоким риском развития деменции [15]. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина, мексидола и α -ЛК на относительно мало изученные в эксперименте проявления ДЭ, представленные расстройствами формирования условных рефлексов и мотивированного поведения животных при аллоксаном диабете. Динамику этих проявлений центральной ДН под действием изученных антиоксидантов оценивали в сопоставлении со сдвигами показателей гликемии, липидемии и состояния системы ПОЛ—АОЗ.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 185 половозрелых беспородных крысах обоего пола, массой 140—160 г. Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [14]. СД моделировали путем внутрибрюшинного введения аллоксана тригидрата ("La Chema", Чехия) или аллоксана моногидрата ("ДИА^{ЭМ}", Россия) в эквивалентных дозах (200 и 163 мг/кг соответственно). Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Через 72 ч после индукции СД крыс, получавших инъекции аллоксана, равномерно распределяли на подгруппы антиоксидантной терапии и контроля. Изученные антиоксиданты вводили внутрибрюшинно, 1 раз в сутки, на протяжении 7 дней. Каждый антиоксидант применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [4]. Во всех случаях минимальной дозой изучаемого диапазона являлась 1/2 расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭСТД). В качестве максимальной дозировки использовали удвоенный ЭСТД. Берлитион (α -ЛК, "Berlin-Chemie", Германия) вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. 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 МЦ "Эллара", Москва) применяли в дозах 12,5, 25 и 30 мг/кг. Исследованные дозы 1,5% раствора реамберина (N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, "Полисан", Санкт-Петербург) составили 12,5, 25 и 50 мл/кг. Животные контрольных подгрупп получали соответствующие объемы 0,9% раствора NaCl. Всем крысам с экспериментальным СД проводили базисную инсулинотерапию начиная с 4-го дня после инъекции аллоксана. С этой целью животным 1 раз в сутки подкожно вводили 3 МЕ/кг инсулина аспарта двухфазного (Новомикс 30 Пенфилл, "Novo nordisk", Дания).

Через 7 дней с начала антиоксидантной терапии исследовали поведение животных в "открытом поле" [4] по показателям локомоции, исследовательско-ориентировочной активности, груминга и дефекации, считающейся вегетативным эквивалентом тревоги у крыс [2]. Примененный подход позволяет получить интегральную характеристику аффективного статуса грызунов, активность которых в "открытом поле" формируется как равнодействующая двух противоположных тенденций — страха незнакомого пространства и мотивации к его исследованию [2].

По завершении тестирования крыс в "открытом поле" оценивали их способность к выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ). В работе использовали вариант УРАИ, связанный с формированием навыка "избегания плаванием" за одну попытку [2]. О качестве формирования УРАИ судили по кратности снижения латентного периода избегания через 24 ч после обучающей попытки.

Сразу после окончания этиологического исследования животных наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали, получали кровь и извлекали головной мозг для последующего патогистологического изучения. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически, с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [3, 4]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед. и. о.) — E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгантов; ДК) и E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов и сопряженных триенов; КД и СТ). О состоянии антиокислительной защиты судили по содержанию α -токоферола (α -ТК) и церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови. Концентрацию α -ТК определяли с использованием реактива Эммери—Энгель и поправкой на оптическое поглощение каротинов [19]. Уровень ЦП регистрировали модифицированным методом Ревина [13]. Выраженность расстройств углеводного обмена оценивали по показателям гликемии натощак. Одновременно в сыворотке крови регистрировали концентрацию фруктозамина (ФА), отражающего интенсивность неферментного гликозилирования белков плазмы крови [17]. О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, а также по показателям липопротеидного распределения ХС.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О достоверности межгрупповых различий судили по критериям Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица и Колмогорова—Смирнова. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что через 10 дней после введения аллоксана у крыс развивались выраженные расстройства поведения в "открытом поле". Это проявлялось заметным снижением показателей двигательной, ориентировочной и исследовательской активности у животных, получавших после индукции СД только инсулинотерапию (табл. 1). Одновременно наблюдалось нарастание параметров груминга и дефекации, отражающих развитие тревоги [2] при экспериментальном СД. Интенсивность анксио-

генной дефекации отрицательно коррелировала с ориентировочной ($r_s = -0,501$; $p = 0,007$) и исследовательской активностью ($r_s = -0,425$; $p = 0,022$) в объединенной выборке животных, получавших только инсулин после введения аллоксана. Это свидетельствует о том, что при аллоксановом диабете страх незнакомого пространства превалирует над мотивацией к его изучению. Нарушения поведения крыс в "открытом поле" сопровождались существенным уменьшением показателя качества формирования УРАИ (см. табл. 1), что отражает наличие СД-ассоциированного когнитивного дефицита.

Полученные данные позволяют считать, что моделирование аллоксанового диабета у крыс приводит к развитию церебральной дисфункции, гомологичной ДЭ человека. Результаты патоморфологического исследования головного мозга животных иллюстрируют правомерность этого положения. Световая микроскопия церебральных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, позволила выявить тяжелые дистрофические изменения нейронов, явления глиоза, саттелитоза и нейронофагии на фоне периваскулярного отека в мозге крыс с экспериментальным СД. Установленные патогистологические изменения на фоне выраженной ги-

Таблица 1

Влияние 7-дневного курса введения антиоксидантов на поведение в "открытом поле" и формирование УРАИ у крыс с экспериментальным СД ($M \pm m$)

Группа	Горизонтальная активность (смена квадратов)	Ориентировочная активность (вертикальные стойки)	Исследовательская активность (выглядывания через отверстия)	Груминг	Дефекация	УРАИ
<i>Эмоксипин</i>						
Интактный контроль ($n = 10$)	47,80 ± 1,64	24,20 ± 1,69	23,00 ± 1,27	0,50 ± 0,17	0,30 ± 0,15	3,28 ± 0,56
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$)	20,55 ± 1,07*	14,00 ± 1,18*	13,36 ± 1,12*	1,73 ± 0,27*	1,64 ± 0,31*	1,57 ± 0,10*
1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; $n = 12$)	26,08 ± 2,59**	17,00 ± 1,41	16,42 ± 1,68	0,50 ± 0,15**	0,42 ± 0,19**	3,11 ± 0,30**
1 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 10$)	26,00 ± 1,45**	17,10 ± 0,66	15,40 ± 0,97	0,60 ± 0,16**	0,20 ± 0,13**	2,81 ± 0,38**
2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 12$)	28,33 ± 1,44**	18,33 ± 0,92**	17,92 ± 0,54**	0,42 ± 0,15**	0,25 ± 0,13**	3,45 ± 0,42**
<i>Реамберин</i>						
Интактный контроль ($n = 10$)	47,80 ± 3,01	24,40 ± 1,19	22,30 ± 1,63	0,90 ± 0,28	0,80 ± 0,20	2,80 ± 0,34
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 12$)	13,42 ± 1,53*	6,75 ± 0,78*	5,17 ± 1,20*	1,42 ± 0,36*	2,33 ± 0,36*	1,49 ± 0,14*
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 13$)	21,69 ± 1,82**	14,85 ± 1,57**	13,77 ± 1,29**	1,00 ± 0,23**	0,77 ± 0,20**	1,78 ± 0,20
1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$)	21,54 ± 1,67**	14,38 ± 1,19**	14,15 ± 1,56**	0,85 ± 0,22**	0,69 ± 0,21**	2,27 ± 0,28**
2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 13$)	24,92 ± 1,87**	15,08 ± 1,11**	12,53 ± 1,20**	0,85 ± 0,22**	0,62 ± 0,18**	1,93 ± 0,21
<i>Мексидол</i>						
Интактный контроль ($n = 10$)	47,80 ± 1,64	24,20 ± 1,69	23,00 ± 1,27	0,50 ± 0,17	0,30 ± 0,15	3,28 ± 0,56
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$)	20,55 ± 1,07*	14,00 ± 1,18*	13,36 ± 1,12*	1,73 ± 0,27*	1,64 ± 0,31*	1,57 ± 0,10*
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$)	28,64 ± 1,65**	19,45 ± 0,47**	18,45 ± 1,30**	0,36 ± 0,15**	0,36 ± 0,15**	3,14 ± 0,36**
1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 11$)	27,55 ± 2,62**	17,36 ± 1,60	17,91 ± 1,50**	0,36 ± 0,15**	0,36 ± 0,15**	3,00 ± 0,47**
2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$)	27,40 ± 1,89**	18,70 ± 1,28**	18,50 ± 0,91**	0,40 ± 0,16**	0,30 ± 0,15**	3,09 ± 0,42**
<i>α-ЛК</i>						
Интактный контроль ($n = 10$)	47,80 ± 3,01	24,40 ± 1,19	22,30 ± 1,63	0,90 ± 0,28	0,80 ± 0,20	2,80 ± 0,34
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 12$)	13,42 ± 1,53*	6,75 ± 0,78*	5,17 ± 1,20*	1,42 ± 0,36*	2,33 ± 0,36*	1,49 ± 0,14*
1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$)	25,69 ± 1,91**	17,23 ± 1,25**	16,08 ± 1,26**	0,46 ± 0,18**	0,85 ± 0,25**	2,33 ± 0,51
1 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 12$)	26,83 ± 1,97**	17,17 ± 1,25**	16,25 ± 0,99**	0,42 ± 0,19**	0,58 ± 0,15**	2,79 ± 0,41**
2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 12$)	30,25 ± 1,66**	20,92 ± 0,96**	17,33 ± 1,41**	0,58 ± 0,23**	0,67 ± 0,22**	4,72 ± 1,94**

Примечание. В таблице даны результаты регистрации актов поведенческой активности, полученные в течение 10-минутного наблюдения за животными в "открытом поле"; показатель анксиогенной дефекации представлен числом фекальных болюсов, показатель УРАИ — кратностью снижения латентного периода избегания через 24 ч после обучающей попытки; здесь и в табл. 2 и 3 * — $p < 0,05$ по сравнению с интактным контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой крыс с аллоксановым диабетом; значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица, Колмогорова—Смирнова.

пергликемии и дислипидемии (табл. 2) вполне укладываются в рамки представлений о морфологических признаках центральной ДН [20].

Отдельного обсуждения заслуживает вклад ПОЛ в развитие диабетогенных нарушений поведения животных. Несмотря на относительную стабильность показателей ПОЛ в отдельных сериях (табл. 3), в интегральной совокупности крыс, получавших только инсулинотерапию после индукции СД, отмечалось слабо выраженное, но достоверное нарастание уровня циркулирующих изопренолрастворимых КД и СТ. Через 10 дней после введения аллоксана соответствующие величины индекса окисления возросли с $0,37 \pm 0,02$ в интактном контроле ($n = 20$) до $0,40 \pm 0,01$ у животных с экспериментальным СД ($n = 22$; $p = 0,004$; критерий Вальда—Вольфовица). Важно добавить, что уровень гептанрастворимых ДК в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом отрицательно коррелировал с показателями ориентировочной ($r_s = -0,368$; $p = 0,046$) и исследовательской ($r_s = -0,396$; $p = 0,034$) активности в "открытом поле". Выявленные корреляционные зависимости соответствуют представлениям о патогенетической роли продуктов ПОЛ в развитии нейропатического процесса при СД [16, 25].

Курсовое применение изученных антиоксидантов оказало выраженное корригирующее влияние

на поведение крыс с аллоксановым диабетом в "открытом поле" (см. табл. 1). Прежде всего это касается реамберина и α -ЛК, 7-дневное введение которых привело к значимому увеличению двигательной, ориентировочной и исследовательской активности. Одновременно наблюдалось уменьшение анксиогенной дефекации и снижение показателя груминга. Отмеченные сдвиги были зарегистрированы при использовании всех изученных доз реамберина и α -ЛК. Курсовое применение реамберина и α -ЛК приводило также к коррекции когнитивного дефицита при экспериментальном СД. Наиболее ярко этот эффект проявился при использовании относительно высоких доз α -ЛК (ЭСТД и 2 ЭСТД), которые вызывали достоверное повышение качества формирования УРАИ. Реамберин оказывал такое действие лишь в одной дозе (ЭСТД).

Аналогичные эффекты развивались после недельного введения производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола). Вместе с тем производные 3-оксипиридина несколько уступали реамберину и α -ЛК по способности корригировать поведение больных животных в "открытом поле". Лишь максимальная доза эмоксипина (2 ЭСТД) вызывала значимую коррекцию исследовательской и ориентировочной активности, а ЭСТД мексидола не

Таблица 2

Влияние 7-дневного курса введения антиоксидантов на показатели углеводного и липидного обмена у крыс с экспериментальным СД ($M \pm m$)

Группа	Углеводный обмен		Липидный обмен				
	глюкоза, ммоль/л	ФА, мкмоль/г	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПОНП, ммоль/л
<i>Эмоксипин</i>							
Интактный контроль ($n = 10$)	$4,67 \pm 0,23$	$35,84 \pm 4,24$	$1,70 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,04$
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$)	$12,21 \pm 1,27^*$	$38,08 \pm 5,82^*$	$2,03 \pm 0,15$	$1,40 \pm 0,14^*$	$0,81 \pm 0,16^*$	$0,50 \pm 0,08^*$	$0,44 \pm 0,08^*$
1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; $n = 12$)	$6,43 \pm 0,58^{**}$	$36,39 \pm 4,62$	$1,72 \pm 0,05^{**}$	$1,04 \pm 0,05^{**}$	$0,48 \pm 0,06^{**}$	$0,49 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,02^{**}$
1 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 10$)	$6,49 \pm 0,64^{**}$	$30,04 \pm 6,04$	$1,75 \pm 0,12$	$1,16 \pm 0,14^{**}$	$0,68 \pm 0,17$	$0,28 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,08$
2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 12$)	$7,97 \pm 2,00^{**}$	$47,68 \pm 2,57^{**}$	$1,76 \pm 0,12$	$0,93 \pm 0,10^{**}$	$0,79 \pm 0,13$	$0,51 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,05$
<i>Реамберин</i>							
Интактный контроль ($n = 10$)	$4,68 \pm 0,40$	$30,02 \pm 5,91$	$1,61 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,08$	$0,36 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,04$
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$)	$14,74 \pm 2,87^*$	$21,20 \pm 5,33$	$1,69 \pm 0,15$	$0,84 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,13$
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$)	$7,70 \pm 1,42$	$28,23 \pm 4,84$	$1,55 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,06^{**}$	$0,89 \pm 0,12$	$0,35 \pm 0,03^{**}$	$0,25 \pm 0,06$
1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$)	$11,54 \pm 1,91$	$31,91 \pm 5,12$	$1,72 \pm 0,08$	$1,05 \pm 0,06^{**}$	$1,22 \pm 0,17^{**}$	$0,41 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,04$
2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 11$)	$9,67 \pm 2,36$	$23,85 \pm 4,06$	$1,56 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,07$	$0,40 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,04^{**}$
<i>Мексидол</i>							
Интактный контроль ($n = 10$)	$4,67 \pm 0,23$	$35,84 \pm 4,24$	$1,70 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,04$
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$)	$12,21 \pm 1,27^*$	$38,08 \pm 5,82^*$	$2,03 \pm 0,15$	$1,40 \pm 0,14^*$	$0,81 \pm 0,16^*$	$0,50 \pm 0,08^*$	$0,44 \pm 0,08^*$
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; $n = 11$)	$6,98 \pm 0,55^{**}$	$22,82 \pm 5,40^{**}$	$1,65 \pm 0,06^{**}$	$1,03 \pm 0,07^{**}$	$0,55 \pm 0,15^{**}$	$0,38 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,07^{**}$
1 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 10$)	$6,08 \pm 0,39^{**}$	$36,46 \pm 4,95$	$1,78 \pm 0,09$	$1,04 \pm 0,10^{**}$	$0,62 \pm 0,10$	$0,50 \pm 0,08$	$0,28 \pm 0,04$
2 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 10$)	$7,26 \pm 0,74^{**}$	$36,28 \pm 6,01$	$1,68 \pm 0,07^{**}$	$1,16 \pm 0,07^{**}$	$0,62 \pm 0,13$	$0,35 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,06^{**}$
<i>α-ЛК</i>							
Интактный контроль ($n = 10$)	$4,68 \pm 0,40$	$30,02 \pm 5,91$	$1,61 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,08$	$0,36 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,04$
Аллоксановый диабет (контроль; $n = 11$)	$14,74 \pm 2,87^*$	$21,20 \pm 5,33$	$1,69 \pm 0,15$	$0,84 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,13$
1/2 ЭСТД (25 мг/кг; $n = 13$)	$8,75 \pm 1,41$	$24,90 \pm 3,87$	$1,52 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,06^{**}$	$0,70 \pm 0,08$	$0,38 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,04$
1 ЭСТД (50 мг/кг; $n = 11$)	$8,84 \pm 1,58$	$27,35 \pm 3,54$	$1,43 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,07^{**}$	$0,67 \pm 0,10$	$0,33 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,06$
2 ЭСТД (100 мг/кг; $n = 12$)	$12,97 \pm 2,13$	$25,18 \pm 3,19$	$1,57 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,07$	$0,50 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,05^{**}$

Примечание. Содержание ФА представлено в расчете на 1 г альбумина сыворотки крови.

Таблица 3

Влияние 7-дневного курса введения антиоксидантов на показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты в сыворотке крови крыс с экспериментальным СД ($M \pm m$)

Группа	ДК _[г] , ед. и. о.	КД и СТ _[г] , ед. и. о.	ДК _[и] , ед. и. о.	КД и СТ _[и] , ед. и. о.	α -ТК, мкмоль/л	ЦП, мг/дл
<i>Эмоксилин</i>						
Интактный контроль (n = 10)	0,79 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,40 ± 0,03	12,41 ± 0,60	20,76 ± 1,28
Аллоксановый диабет (контроль; n = 11)	0,71 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0,64 ± 0,01	0,39 ± 0,02	12,49 ± 0,87	21,51 ± 1,48
1/2 ЭСТД (6,25 мг/кг; n = 12)	0,81 ± 0,03**	0,17 ± 0,02	0,57 ± 0,03**	0,42 ± 0,02	14,48 ± 0,71	17,44 ± 1,14
1 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 10)	0,81 ± 0,03**	0,15 ± 0,02	0,70 ± 0,02**	0,38 ± 0,03	14,61 ± 0,65	27,62 ± 3,10
2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 12)	0,71 ± 0,02	0,08 ± 0,01**	0,65 ± 0,02	0,40 ± 0,01	14,28 ± 0,96	21,85 ± 1,61
<i>Реамберин</i>						
Интактный контроль (n = 10)	0,80 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,59 ± 0,03	0,33 ± 0,03	14,00 ± 0,55	35,39 ± 2,86
Аллоксановый диабет (контроль; n = 11)	0,82 ± 0,04	0,10 ± 0,02*	0,65 ± 0,01	0,40 ± 0,02	14,23 ± 0,96	30,06 ± 3,07
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 11)	0,81 ± 0,04	0,07 ± 0,01**	0,59 ± 0,02**	0,42 ± 0,02	11,32 ± 0,95	34,06 ± 2,36
1 ЭСТД (25 мг/кг; n = 13)	0,80 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,63 ± 0,02**	0,39 ± 0,01**	13,20 ± 0,73	33,42 ± 1,88
2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 11)	0,82 ± 0,05	0,09 ± 0,02	0,61 ± 0,03**	0,38 ± 0,03	13,54 ± 0,94	36,05 ± 4,48
<i>Мексидол</i>						
Интактный контроль (n = 10)	0,79 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,40 ± 0,03	12,41 ± 0,60	20,76 ± 1,28
Аллоксановый диабет (контроль; n = 11)	0,71 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0,64 ± 0,01	0,39 ± 0,02	12,49 ± 0,87	21,51 ± 1,48
1/2 ЭСТД (12,5 мг/кг; n = 11)	0,79 ± 0,04	0,11 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,39 ± 0,01	13,37 ± 0,98	22,04 ± 1,98
1 ЭСТД (25 мг/кг; n = 10)	0,70 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,65 ± 0,04**	0,43 ± 0,04	13,71 ± 0,84	25,50 ± 4,30
2 ЭСТД (50 мг/кг; n = 10)	0,77 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,55 ± 0,04**	0,39 ± 0,02	13,46 ± 0,91	28,11 ± 2,91
<i>α-ЛК</i>						
Интактный контроль (n = 10)	0,80 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,59 ± 0,03	0,33 ± 0,03	14,00 ± 0,55	35,39 ± 2,86
Аллоксановый диабет (контроль; n = 11)	0,82 ± 0,04	0,10 ± 0,02*	0,65 ± 0,01	0,40 ± 0,02	14,23 ± 0,96	30,06 ± 3,07
1/2 ЭСТД (25 мг/кг; n = 13)	0,84 ± 0,03	0,08 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,36 ± 0,02**	13,97 ± 0,88	30,29 ± 2,51
1 ЭСТД (50 мг/кг; n = 11)	0,84 ± 0,03	0,10 ± 0,02	0,62 ± 0,03**	0,40 ± 0,03**	13,25 ± 1,01	34,19 ± 4,07
2 ЭСТД (100 мг/кг; n = 12)	0,76 ± 0,03	0,10 ± 0,01	0,59 ± 0,02**	0,34 ± 0,02**	13,23 ± 0,76	28,73 ± 1,78

Примечание. Содержание продуктов ПОЛ представлено в виде индексов окисления ДК — E_{232}/E_{220} ; КД и СТ — E_{278}/E_{220} ; α -ТК — содержание токоферола в сыворотке крови; ЦП — сывороточная концентрация церулоплазмينا; буквенные индексы "г" и "и" обозначают соответственно гептановую и изопропанольную фазы липидного экстракта.

оказал достоверного влияния на ориентировочную активность крыс с экспериментальным СД. Независимо на это, производные 3-оксипиридина дали выраженный ноотропный эффект, проявившийся практически двукратным увеличением показателя качества формирования УРАИ (см. табл. 1). Такое действие было отмечено для всех доз 3-оксипиридиновых антиоксидантов. Важно подчеркнуть, что у животных, получавших эмоксилин и мексидол, средние показатели УРАИ вплотную приблизились к соответствующим значениям группы интактного контроля. Полученные данные хорошо согласуются с результатами клинических исследований, продемонстрировавших анксиолитическое, тимоаналептическое и ноотропное действие производных 3-оксипиридина у больных СД [7, 8, 11].

Не меньшего внимания заслуживает влияние эмоксипина и мексидола на показатели углеводного обмена. Оба производных 3-оксипиридина во

всех изученных дозах достоверно корригировали гипергликемию при аллоксановом диабете (см. табл. 2). Реамберин и α -ЛК продемонстрировали заметные тенденции аналогичной направленности, но не вызвали достоверной коррекции углеводного обмена ни в одном из режимов дозирования. Наиболее выраженное нормализующее влияние на углеводный обмен оказал мексидол, который явился единственным препаратом, достоверно снизившим концентрацию ФА в сыворотке крови крыс с экспериментальным СД. Данный эффект проявлялся только при использовании минимальной дозы (1/2 ЭСТД) мексидола. Данные о корригирующем влиянии производных 3-оксипиридина на углеводный обмен при аллоксановом диабете противоречат результатам клинического исследования, продемонстрировавшего тенденцию к гипергликемизирующему действию эмоксипина у больных СД [9]. В основе этого противоречия может лежать за-

кономерность, характеризующая фазность показателей компенсации СД при использовании трициклических антидепрессантов [15]. Применение данных тимоаналептиков в комплексном лечении больных СД приводит к первоначальному ухудшению компенсации заболевания с последующей нормализацией углеводного обмена, которая по срокам совпадает с развитием антидепрессивного эффекта. Не исключено, что тимоаналептический эффект курсового лечения эмоксипином [11] компенсирует его неблагоприятное влияние на углеводный обмен и способствует коррекции гипергликемии при аллоксановом диабете. Правомерность предположения о транзиторном гипергликемизирующем эффекте эмоксипина иллюстрируется достоверным увеличением уровня ФА на фоне значимого снижения гликемии в результате 7-дневного применения этого производного 3-оксипиридина в максимальной дозе (см. табл. 2). При этом следует подчеркнуть, что в клинической практике содержание циркулирующего ФА считается интегральной характеристикой компенсации углеводного обмена на протяжении 3 нед [17].

Помимо благоприятного влияния на углеводный обмен, производные 3-оксипиридина уменьшали выраженность дислипидемических расстройств при аллоксановом диабете. В первую очередь это проявилось снижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), на долю которого приходится большая часть ХС сыворотки крови крыс (см. табл. 2). Все изученные дозы эмоксипина и мексидола достоверно уменьшали уровень ХС ЛПВП (см. табл. 2). Однако наиболее выраженное гиполлипидемическое действие было характерно для минимальных доз (1/2 ЭСТД) обоих производных 3-оксипиридина. Курсовое применение 1/2 ЭСТД эмоксипина и мексидола привело не только к уменьшению концентрации ХС ЛПВП, но и к достоверному снижению ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ОХС и ТГ в сыворотке крови животных с экспериментальным СД. В отличие от эмоксипина мексидол достоверно уменьшал уровень ОХС и ХС ЛПОНП как в минимальной, так и в максимальной дозе (2 ЭСТД).

Реамберин и α -ЛК значительно уступали производным 3-оксипиридина по гиполлипидемическому действию в условиях аллоксанового диабета. Лишь максимальные дозы (2 ЭСТД) α -ЛК и реамберина достоверно снизили уровень ХС ЛПОНП, но никак не повлияли на концентрации ОХС и ТГ в сыворотке крови больных животных (см. табл. 2). Более того, курсовое применение ЭСТД реамберина привело к значимому нарастанию триглицеридемии и содержания ХС ЛПВП. Этот эффект согласуется с результатами клинического исследования [9], продемонстрировавшего усугубление дислипидемических расстройств в результате включения реамберина в схему комплексной терапии СД. Справедливости ради необходимо отметить, что реамберин оказался единственным антиоксидантом, достоверно снизившим уровень ХС ЛПНП (см. табл. 2). Данное производное янтарной кислоты оказало такое действие лишь в минимальной дозе (1/2 ЭСТД), которая одновременно вызвала

слабовыраженное, но достоверное нарастание сывороточной концентрации ХС ЛПВП. Разнонаправленные сдвиги содержания ХС во фракциях ЛПНП и ЛПВП под действием минимальной дозы реамберина никак не отразились на уровне ОХС. Курсовое применение относительно низких доз α -ЛК (1/2 ЭСТД и ЭСТД) вызвало слабовыраженные разнонаправленные сдвиги показателя ХС ЛПВП, но не повлияло на уровень ОХС.

Несмотря на заметную гиполлипидемическую активность, производные 3-оксипиридина оказывали слабовыраженное влияние на уровень продуктов липидной перекисидации. Лишь единичные дозы эмоксипина и мексидола снижали содержание изопропанолрастворимых ДК в крови животных с экспериментальным СД (см. табл. 3). Это касается курсового применения минимальной дозы (1/2 ЭСТД) эмоксипина и максимальной дозы мексидола (2 ЭСТД). Необходимо добавить, что недельный курс 3-оксипиридиновых антиоксидантов вызвал отчетливое нарастание некоторых категорий липопероксидов в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом. Прежде всего ЭСТД эмоксипина вызвал увеличение уровня как гептан-, так и изопропанолрастворимых ДК. Применение 1/2 ЭСТД эмоксипина привело к нарастанию показателя только гептанрастворимых ДК. 7-дневное введение ЭСТД мексидола привело к слабо выраженному, но статистически значимому повышению уровня изопропанолрастворимых ДК. Не исключено, что увеличение содержания продуктов ПОЛ под действием относительно низких доз производных 3-оксипиридина развивается вследствие оптимального повышения бодрствования, обеспечивающего улучшение когнитивных функций больных животных. Подобная связь между интенсивностью ПОЛ и интеллектуальными возможностями была продемонстрирована у человека [5]. В связи с этим необходимо отметить повышение качества формирования УРАИ при введении всех доз 3-оксипиридинов (см. табл. 1), в том числе доз, оказавших прооксидантное действие *in vivo* (см. табл. 3). Стоит добавить, что "прооксидантные" дозировки эмоксипина и мексидола вызывали неполную коррекцию СД-индуцированных расстройств ориентировочной и исследовательской активности в "открытом поле" (см. табл. 1). Скорее всего, это является результатом неполного устранения астенических расстройств у больных животных. Аналогичная ситуация описана в клиническом исследовании [10], результаты которого продемонстрировали нарастание индекса невербального интеллекта (IQ) по мере увеличения депрессивной "утомляемости" у больных СД. При этом и IQ, и "утомляемость" положительно коррелировали с содержанием продуктов ПОЛ в крови.

Реамберин и α -ЛК в отличие от эмоксипина и мексидола оказывали однонаправленное влияние на уровень циркулирующих продуктов ПОЛ. Как видно (см. табл. 3), семидневное применение реамберина и α -ЛК во всех изученных дозах привело к достоверному снижению содержания изопропанолрастворимых липопероксидов. Кроме того, курсовое введение минимальной дозы (1/2 ЭСТД) реамберина вызвало значимое уменьшение уровня

гептанрастворимых КД и СТ. Ни одно из изученных лекарственных средств не вызвало значимых изменений содержания ЦП и α -ТК в крови крыс с экспериментальным СД (см. табл. 3).

Выраженное антиоксидантное действие α -ЛК и реамберина не обеспечивало их преимущества над эмоксипином и мексидолом по влиянию на гликемию, липидемию, поведение в "открытом поле" и формирование УРАИ у животных с экспериментальным СД (см. табл. 1, 2). По-видимому, антиоксидантная активность изученных лекарственных средств является значимым, но не единственным механизмом их позитивного влияния на метаболизм и функциональное состояние головного мозга при аллоксановом диабете. Не исключено, что антиагрегантное, ангиопротекторное и антигипоксическое действия антиоксидантов [18] вносят наиболее существенный вклад в реализацию их терапевтического эффекта при СД. Правомерность этого положения иллюстрируется наибольшей результативностью экспериментальной терапии производными 3-оксипиридина, которые позиционируются в регистре лекарственных средств России как антигипоксанты и антиоксиданты, анксиолитики, ноотропы, антиагреганты, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции. Полученные данные позволяют прийти к выводу о параллельном корректирующем влиянии производных 3-оксипиридина на проявления церебральной дисфункции и нарушения углеводного и липидного обмена при аллоксановом диабете.

Следует подчеркнуть, что отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты не уступают α -ЛК по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете. Оптимальное сочетание позитивных метаболических и психотропных эффектов отмечается для мексидола, являющегося одновременно производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, а также оказывающего официально признанное анксиолитическое и ноотропное действие [18].

В целом результаты проведенного исследования и ранее полученные клинические данные [7–9, 11] свидетельствуют о целесообразности включения отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему комплексного лечения поздних нейропатических осложнений СД. Подобное расширение существующих стандартов терапии позволит рассчитывать на нормализацию аффективного статуса, сопутствующее улучшение когнитивных функций и дополнительную коррекцию нарушений углеводного и липидного обмена.

Выводы

1. Развитие гипергликемии, дислипидемии и усиление липидной пероксидации при аллоксановом диабете у крыс сопровождается уменьшением исследовательско-ориентировочной активности животных в "открытом поле" и снижением их способности к условнорефлекторному обучению.

2. Семидневное введение α -ЛК и оригинальных отечественных антиоксидантов (эмоксипина, ре-

амберина и мексидола) крысам с аллоксановым диабетом нормализует поведение больных животных в "открытом поле" и повышает качество их условнорефлекторного обучения.

3. Эмоксипин, реамберин и мексидол не уступают α -ЛК по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете.

4. Эмоксипин и мексидол оказывают одновременное корректирующее действие на изученные проявления церебральной дисфункции, гипергликемию и дислипидемию при аллоксановом диабете.

5. Мексидол характеризуется наилучшим сочетанием позитивных метаболических и психотропных эффектов при экспериментальном СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Креминская В. М. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 10. — С. 57–64.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М., 1991.
3. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лившиц Р. И. // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–131.
4. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. — Челябинск, 2000.
5. Волчегорский И. А., Хребтова А. Ю. // Физиология человека. — 2002. — № 5. — С. 137–139.
6. Волчегорский И. А., Харченко Н. В. // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 4. — С. 13–15.
7. Волчегорский И. А., Московичева М. Г., Чащина Е. Н. // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 31–35.
8. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — № 2. — С. 41–45.
9. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. // Тер. арх. — 2005. — № 10. — С. 10–15.
10. Волчегорский И. А., Местер Н. В., Зотова О. Г. // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — № 9. — С. 12–16.
11. Волчегорский И. А., Местер Н. В. // Клин. мед. — 2007. — № 2. — С. 40–45.
12. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендация. — М., 2002.
13. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. — Минск, 1976.
14. Копаладзе Р. А. // Успехи физиол. наук. — 1998. — Т. 29, № 4. — С. 74–92.
15. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — № 3. — С. 80–84.
16. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
17. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987.
18. Регистр лекарственных средств в России. РЛС: Энциклопедия лекарств. — М., 2006; 2007. — Вып. 15.
19. Спиричев В. Б., Матусис И. И., Бронштейн Л. М. Экспериментальная витаминология: справочное руководство. — Минск, 1979.
20. Шестакова С. А., Степанов П. П., Григоренко Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 37–43.
21. Ametov A. S., Barinov A., Dyck P. J. et al. // Diabet. Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 770–776.
22. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S. P. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 1495–1500.
23. Foster T. S. // Diabetes Educator. — 2007. — Vol. 33, N 1. — P. 111–117.
24. Manuel y Keenoy B., Vertommen J., De Leeuw I. // Diabetes Nutr. Metab. — 1999. — Vol. 12. — P. 256–263.
25. Vincent A. M., Russell J. W., Low P. et al. // Endocrine Rev. — 2004. — Vol. 25, N 4. — P. 612–628.

Поступила 09.01.08