

УДК 611-018:576.3

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА В ТЕРАПИИ
ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БЕЛЫХ КРЫС
НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

*В.И. Инчина, И.С. Рагинов, И.Н. Чаиркин,
Н.А. Костычев, А.Б. Коршунова*

Аннотация

Цереброваскулярная патология, особенно острые нарушения мозгового кровообращения, являются одной из сложнейших проблем медицины. В России заболеваемость инсультом составляет 3.48 ± 0.21 случаев на 1000 населения или до 500 тыс. новых случаев в год, а общая смертность – 1.17 ± 0.06 на 1000 в год, что почти в 2.5–3 раза превышает показатели экономически развитых стран. В последние десятилетия структура сосудистых заболеваний мозга изменяется за счет нарастания ишемических форм. Первостепенное значение при инсульте приобретают такие процессы, как нейропластичность и нейропротекция, а основная стратегия лечения острого ишемического инсульта включает в себя профилактику, реперфузию и нейропротекцию. Целью нашего исследования явился анализ терапевтического действия некоторых производных 3-гидроксипиридина на модели экспериментально вызванного ишемического инсульта. Эксперименты проводились на 308 нелинейных белых крысах обоего пола, массой тела 180–200 г, самцы и самки содержались раздельно. Сахарный диабет моделировали однократным внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 130 мг/кг. Церебральная ишемия выполнялась на модели с двусторонней перевязкой левой и правой общих сонных артерий. Через 24 ч после операции оценивали неврологический статус и ориентировочно-исследовательское поведение у крыс. В результате проведенного исследования были изучены цитопротекторные и ноотропные свойства изучаемых препаратов. Установлено, что терапевтическое применение производных 3-гидроксипиридина способствует более высокой выживаемости у крыс, более быстрой коррекции неврологического дефицита и подавлению процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: мексидол, 3-гидроксипиридина никотинат, острые нарушения мозгового кровообращения, ишемия мозга.

Введение

В Российской Федерации, по данным программы «Регистр инсульта в России» за 2001–2007 гг., заболеваемость инсультом составляет 3.48 ± 0.21 случаев на 1000 населения или до 500 тыс. новых случаев в год. В Москве число инсультов от 100 до 120 в сутки стало ежедневной нормой. В России общая смертность от инсультов в 2001–2007 гг. составила 1.17 ± 0.06 на 1000 населения в год, что почти в 2.5–3 раза превышает показатели экономически развитых стран.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место среди причин смерти и первое место среди причин первичной инвалидности. Среди всех видов инсультов преобладают ишемические поражения мозга [1, 2].

В 2001 г. в России 79.8% общего числа ОНМК составили ишемические инсульты, 16.8% – кровоизлияния в мозг, 3.4% – субарахноидальные кровоизлияния. За последние годы участились геморрагические формы инсультов, особенно у лиц среднего возраста. Около 20% пострадавших от инсульта умирают в течение первых 4 недель от начала заболевания, примерно 75% пациентов становятся инвалидами и численность этой категории превышает 1 млн. человек. Частота летальных исходов при ишемическом инсульте варьирует от 12 до 37%, при кровоизлиянии в мозг – от 52 до 82%, при субарахноидальном кровоизлиянии – от 32 до 64% [1].

Вследствие инсульта резко ухудшается качество жизни семьи заболевшего, так как он нуждается в помощи родных и близких. Помимо колоссальных моральных страданий пациентов и их близких материальные расходы, связанные с лечением, реабилитацией, уходом за больными, перенесшими инсульт, тяжелым бременем ложатся на бюджет семьи и государства. Кроме того, государство несет значительные экономические потери из-за убыли значительной части контингента перенесших инсульт в трудоспособном возрасте и затрат на социальную поддержку инвалидов [3].

Инсульт – это не только повреждение и гибель нейронов, это болезнь головного мозга в целом. Поэтому комплексная терапия при инсульте должна состоять в защите не только нейронов, но и астроцитов, олигодендроцитов, микроглии и всех механизмов, нарушающихся при ишемии. Очень важно обращать внимание на изменения, которые происходят во время ишемии не только в сером, но и в белом веществе головного мозга. К основным терапевтическим стратегиям при остром ишемическом инсульте относятся профилактика, реперфузия и нейропротекция. Особое внимание уделяется изучению возможностей расширения «терапевтического окна». Существуют предпосылки, указывающие на то, что применение некоторых лекарственных средств может повысить степень адаптации нейронов к ишемии, увеличить их жизнеспособность в неблагоприятных условиях и тем самым обеспечить их лучшее восстановление после более позднего возобновления кровотока в пораженных сосудах. Для предотвращения гибели нейронов в области «ишемической полутени» перво-степенное значение приобретают такие процессы, как нейропластичность и нейропротекция. Нейропластичность характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественных либо патологических повреждений [4].

Нейропротекцию определяют как непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям, как ключ к уменьшению повреждений мозговой ткани, вызванных ишемией, она действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов [5–7].

Применяют как один нейропротективный препарат, так и их комбинации – церебролизин, холина альфосцерат, карнитина хлорид, эмоксипин-глицин и др. Церебропротективное действие свойственно и некоторым вазоактивным препаратам (винпоцетин, ницерголин, циннаризин), которые назначают с целью усиления кровоснабжения ишемизированной ткани. Однако при этом нельзя

исключать феномена «обкрадывания», проявляющегося уменьшением кровотока в зоне ишемии за счет усиления его в здоровых тканях. В качестве нейропротекторов предложено достаточно большое число препаратов с различными механизмами действия. Перспективными средствами считаются антиоксиданты. Это убеждение основывается на том, что свободные радикалы играют важную роль в развитии тканевого поражения и в результате повреждающего воздействия чрезмерно перегружают системы эндогенных антиоксидантов, таких, как дисмутаза, супероксид водорода, каталаза, глутатион, аскорбиновая кислота. Их действие реализуется посредством перекисного окисления липидов клеточных мембран, микрососудистого поражения, образования отека и др. [2].

Особое место среди антиоксидантов занимает отечественный лекарственный препарат «Мексидол» (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), он относится к группе доноров протона. Основным механизмом антиоксидантного действия веществ этой группы является взаимодействие с образующимися в ходе перекисного окисления липидов перокси- и алкокси-радикалами за счет легкоподвижного атома водорода, связанного с азотом в составе ароматического гетероцикла. Препарат непосредственно модулирует активность мембраносвязанных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффекты которого обусловлены высвобождением во внутриклеточное пространство сукцината, окисляющегося затем в дыхательной цепи, направленного на восстановление в условиях острой кислородной недостаточности нарушенного процесса окислительного фосфорилирования. Мексидол ингибирует агрегацию тромбоцитов, обладает гиполипидемическим действием: уменьшает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, снижает соотношение холестерина/фосфолипиды [8]. Препарат имеет антиоксидантный и мембранопротекторный механизм действия и обладает уникальным спектром фармакологических свойств: проявляет ноотропную, нейропротекторную, анксиолитическую, противогипоксическую, антистрессорную, антиалкогольную, противопаркинсоническую и противосудорожную активность и др. [9].

3-гидроксипиридина никотинат (3-ГПН) – водорастворимый антиоксидант – структурный аналог соединений группы витамина В6. Эта химическая субстанция синтезирована кандидатом химических наук, доцентом кафедры органической химии Мордовского государственного университета А.В. Семеновым. В настоящее время данная субстанция находится на этапе экспериментального исследования. Как и все 3-гидроксипиридины обладает антирадикальной и антиокислительной активностью благодаря наличию гидроксила в пиридиновом ядре. Кроме того, в своем составе содержит никотиновую кислоту.

Целью нашего исследования является анализ терапевтического действия мексидола и 3-гидроксипиридина никотината на модели ишемического инсульта в сочетании с экспериментальным сахарным диабетом в опытах на крысах и оценка спектра их фармакологических эффектов.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 308 нелинейных белых крысах обоего пола, массой тела 180–200 г, самцы и самки содержались отдельно, в стандартных

условиях вивария с соблюдением всех гигиенических нормативов. Сахарный диабет моделировали однократным внутривентральным введением панкреатотоксического вещества – аллоксана – в дозе 130 мг/кг в течение 2-х недель после предварительной 24-часовой депривации пищи (со свободным доступом к воде). Затем животным в течение 14-ти дней один раз в день перорально вводили масляную суспензию холестерина в дозе 40 мг на 1 кг массы тела животного, предварительно растворив его в 0.5 мл растительного масла. С целью усиления пероксидного стресса к эмульсии добавляли 12500 ЕД витамина Д на 1 кг массы.

Церебральная ишемия выполнялась на модели с двусторонней перевязкой левой и правой общих сонных артерий. Наркотизировали животных эфирным наркозом, посредством хирургического доступа выделяли общие сонные артерии, подводили под них шелковые лигатуры и перевязывали их. Через 24 ч после операции начинали оценку неврологического статуса и ориентировочно-исследовательского поведения у крыс. Динамику развития нарушений и влияние мексидола, пирацетама и 3-ГПН на крыс изучали на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки после моделирования церебральной ишемии.

Для оценки неврологического статуса использовали следующие методы.

1. Метод оценки неврологического дефицита по шкале оценки инсульта (stroke-index) McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной.

Тяжесть состояния оценивалась по сумме соответствующих баллов. Отмечалось количество крыс:

- с легкой симптоматикой (до 2.5 баллов по шкале Stroke-index): вялость движений, слабость конечностей, односторонний полуптоз, тремор, маневренные движения;

- с тяжелыми проявлениями неврологических нарушений (от 3 до 10 баллов): парезы и параличи конечностей, а также боковое положение.

2. Метод регистрации мышечного тонуса. Для регистрации мышечного тонуса использовали тест подтягивания на горизонтальной перекладине. В этом тесте крысы подвешиваются передними лапами на проволоку, натянутую на высоте 20–30 см от поверхности стола. Интактные крысы с ненарушенным мышечным тонусом быстро подтягиваются и удерживаются на перекладине четырьмя лапами. Невыполнение этого рефлекса животными опытной группы свидетельствует о нарушении мышечного тонуса и неврологическом дефиците.

3. Метод регистрации координации движений. Для регистрации неврологического дефицита, выражающегося в нарушении координации движений, крыс помещали на горизонтальный стержень диаметром 4 см, вращающийся со скоростью 3 об/мин. Неспособность животных под влиянием препарата удерживать равновесие на стержне в течение 2-х мин рассматривалась как проявление нарушения координации движений.

Оценка ориентировочно-исследовательского поведения осуществлялась у всех экспериментальных крыс до проведения эксперимента в тесте открытого поля [10]. Тестирование повторяли в одно и то же время на протяжении всего эксперимента. Исследовали влияние препаратов на изменение МДА и каталазы в плазме крови.

Подопытные животные были разделены нами на 9 групп. Была выделена интактная группа, которая на протяжении эксперимента находилась на рационе

питания вивария. Во всех остальных группах у крыс воспроизводился экспериментальный сахарный диабет и гиперхолестеринемия, а также моделировалась острая ишемия головного мозга. Исследуемые препараты вводились внутрибрюшинно через 20 мин после двухсторонней перевязки общих сонных артерий, а затем однократно в течение 7 дней: пирацетам в дозе 1600 мг/кг; 3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол) в дозе 50 мг/кг; 3-ГПН в дозе 50 мг/кг. Была также выделена контрольная группа животных, которым вводили физиологический раствор в дозе 50 мг/кг. С целью изучения нейропротективного действия исследуемых препаратов были выделены группы с профилактическим направлением, в которых изучаемые препараты (пирацетам, мексидол, 3-ГПН) вводили внутрибрюшинно ежедневно в тех же дозах в течение 3-х суток до моделирования ишемического инсульта. После моделирования острой ишемии головного мозга исследуемые препараты в группах с профилактическим направлением вводили аналогично: внутрибрюшинно через 20 мин после двухсторонней перевязки общих сонных артерий, а затем однократно в течение 7 дней. С целью более подробного изучения 3-ГПН нами была выделена еще одна группа с профилактическим направлением, в которой исследуемый препарат вводили в дозе 100 мг/кг.

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Office Excel с вычислением средних арифметических значений (M), ошибок средних арифметических ($\pm m$) и их доверительных интервалов при $p < 0.05$. Для оценки достоверности результатов использовали параметрический критерий статистической обработки данных по методу Стьюдента (t -test).

Результаты исследования и их обсуждение

При моделировании ишемии по предложенной методике у крыс отмечался односторонний или двухсторонний полуптоз либо птоз, тремор, замедленность движений, слабость конечностей, парезы и параличи конечностей. В тяжелых случаях отмечалось наличие адинамии, угнетение рефлексов и чувствительности вплоть до коматозного состояния и смерти.

При моделировании аллоксанового диабета и гиперхолестеринемии летальность среди крыс в группах составила $16.2\% \pm 0.68\%$. После моделирования острой ишемии головного мозга летальность в 1-й (контрольной) группе животных (51 крыса), получавших физиологический раствор в дозе 50 мг/кг, составила в первые 3 ч 73.3%, а через 24 ч – 88.2%, общая смертность по истечении 7 суток составила 92.2%.

Во 2-й группе животных (42 крысы), получавших пирацетам в дозе 1600 мг/кг, смертность в первые 3 ч снизилась до 27.3%, а через 24 ч – до 78.6%, общая смертность по окончании 7 сут составила 88.1%. В 3-й группе животных (33 крысы), получавших пирацетам за 3 дня до моделирования острой ишемии с целью профилактики, смертность в первые 3 ч составила 20%, через 24 ч – 75.8%, а общая смертность по истечении 7 суток – 84.9%.

В 4-й группе (27 крыс) вводили 3-ГПН в дозе 50 мг/кг после моделирования острой ишемии, смертность в первые 3 ч составила 19.1%, через 24 ч – 77.8%, общая смертность по истечении 7 суток – 81.5%. В 5-й (22 крысы) и 6-й (30 крыс) группах вводился 3-ГПН с профилактической целью соответственно

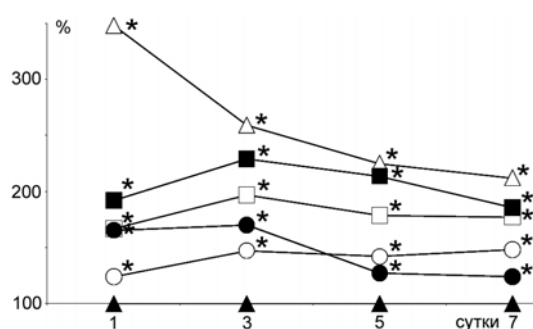


Рис. 1. Влияние исследуемых препаратов на двигательную активность у белых крыс после моделирования острой ишемии головного мозга. По оси абсцисс – время после инсульта в сутках. Ось ординат – двигательная активность исследуемых животных по отношению к контрольным. Светлые треугольники – интактная группа, темные треугольники – контрольная, темные шарик – мексидол после инсульта, темные квадраты – мексидол до инсульта, светлые шарик – 3-ГПН (50 мг/кг) после инсульта, светлые квадраты – 3-ГПН (100 мг/кг) до инсульта. Звездочкой обозначена достоверность отличий по сравнению с контрольной группой $p < 0.05$

в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг за 3 дня до моделирования острой ишемии. Смертность в 5-й и 6-й группах соответственно в первые 3 ч составила 17.7% и 18.2%, что явно ниже, чем в предыдущих группах. Смертность за 24 ч составила соответственно 77.3% и 73.3%. Общая смертность по истечении 7 сут составила соответственно 81.8% и 80%.

В 7-й группе (23 крысы) животным вводили мексидол в дозе 50 мг/кг после моделирования острой ишемии, а в 8-й группе (30 крыс) вводили мексидол за 3 дня до моделирования острой ишемии с целью профилактики. Смертность в первые 3 ч после моделирования острой ишемии составила соответственно 18.8% и 25%, а за 24 ч – 69.6% и 53.3%, общая летальность по истечении 7 сут составила соответственно 82.6% и 66.7%.

Характерной чертой динамики изменения двигательной активности в группе интактных животных с течением времени является постепенное уменьшение количества посещенных квадратов и дальнейшая стабилизация этих параметров. Животные с острой ишемией головного мозга на фоне экспериментального сахарного диабета и гиперхолестеринемии в послеоперационном периоде через 24 ч были малоподвижными в тесте «открытое поле». Это выражалось в уменьшении регистрируемых показателей двигательной активности, особенно в группе контроля по сравнению с интактной группой: количество посещенных квадратов уменьшилось на $248\% \pm 4.2\%$ (1-е сутки), на 3-и сутки – $134\% \pm 4.9\%$, на 5-е сутки – $125\% \pm 2.5\%$, на 7-е сутки – $112\% \pm 4.5\%$ (достоверность отличий по сравнению с интактной группой при $p < 0,05$). Динамика изменения двигательной активности представлена на рис. 1, на котором за 100% приняты показатели в группе интактных животных. Последующая динамика восстановления двигательной активности в различных группах носила различный характер, так в группе с введением пирацетама в дозе 1600 мг/кг после операции двигательная активность у крыс мало отличается от группы контроля. Характерной особенностью в контрольной группе является повышение двигательной активности на 3-и сутки с дальнейшим снижением показателей на 5-е и 7-е сутки.

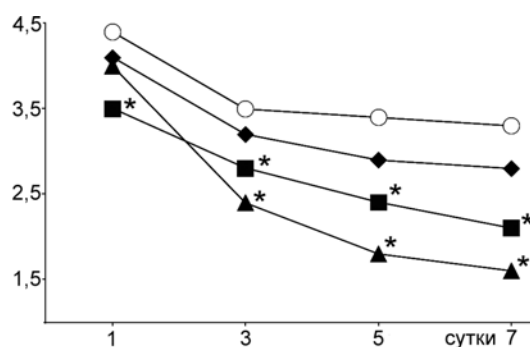


Рис. 2. Влияние изучаемых препаратов на динамику неврологического дефицита у белых крыс после моделирования острой ишемии головного мозга. По оси абсцисс – время после инсульта в сутках. Ось ординат – показатели неврологического статуса в баллах. Светлые шары – контрольная группа, темные ромбики – пирацетам (1600 мг/кг), темные квадраты – 3-ГПН (50 мг/кг), темные треугольники – мексидол (50 мг/кг). Звездочкой обозначена достоверность отличий по сравнению с контрольной группой $p < 0.05$

В группе с профилактическим применением пирацетама в дозе 1600 мг/кг отмечается двигательная активность, мало отличающаяся от показателей двигательной активности группы крыс с введением 3-ГПН в дозе 50 мг/кг. Динамика показателей двигательной активности в группе с профилактическим применением 3-ГПН в дозе 100 мг/кг подобна группе с профилактическим применением мексидола в дозе 50 мг/кг.

В группах с профилактическим направлением двигательная активность изначально была значительно выше и восстанавливалась быстрее, чем в группах с введением препарата после моделирования острой ишемии.

На 1-е сутки после операции при оценке неврологических отклонений у крыс 1-й группы средний неврологический балл составил 4.4 ± 0.4 ; в то время как в последующих группах с применением исследуемых препаратов он был достоверно ниже (при $p_k < 0.05$), так во 2-й группе – 4.1 ± 0.35 ; в 3-й группе – 3.6 ± 0.3 ; в 4-й группе – 3.5 ± 0.4 ; в 5-й группе – 3.7 ± 0.3 ; в 6-й группе – 3.9 ± 0.5 ; в 7-й и 8-й группах неврологический балл составил 4 ± 0.5 и 4.2 ± 0.35 соответственно. На 3-и сутки после операции происходило достоверное снижение тяжести неврологических нарушений в 5-й, 6-й, 7-й и 8-й группах (менее 2.5 баллов), которое проявляется и в 3-й группе, но только к 7-м суткам. В 1-й и 2-й группах вплоть до 7-х суток выраженность неврологических нарушений оставалась больше 2.5 баллов. На 7-е сутки средний неврологический балл в 1-й группе (контроля) составил 3.3 ± 0.29 ; во 2-й группе – 2.8 ± 0.3 ; в 3-й группе – 2.3 ± 0.3 ; в 4-й группе – 2.1 ± 0.25 ; в 5-й группе – 1.8 ± 0.3 ; в 6-й группе – 1.4 ± 0.3 ; в 7-й группе – 1.6 ± 0.4 ; в 8-й группе – 1.2 ± 0.3 соответственно (рис. 2).

Регистрация мышечного тонуса показала, что ослабление мышечного тонуса у животных не позволяет им выполнить подтягивание на горизонтальной перекладине. Так, на 1-е сутки в зависимости от группы его не смогли выполнить от 36% до 100% животных. Количество животных, подтянувшихся на горизонтальной перекладине, в группах с профилактическим направлением на 5-е и 7-е сутки больше, чем в остальных группах (табл. 1).

Табл. 1

Влияние изучаемых препаратов на мышечный тонус животных в тесте горизонтальной перекладины

Группа животных	Количество животных, подтянувшихся на горизонтальной перекладине, %			
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Контрольная группа	0	17	20	25
Пирацетам 1600 мг/кг	33*	43*	50*	60*
Пирацетам с профилактикой 1600 мг/кг	38**	29**	50**	40**
3-ГПН 50 мг/кг	17*	50*	60*	60*
3-ГПН с профилактикой 50 мг/кг	40**	60**	75**	75**
3-ГПН с профилактикой 100 мг/кг	38**	43**	67**	83**
Мексидол 50 мг/кг	29*	50*	80*	75*
Мексидол с профилактикой 50 мг/кг	64**	73**	80**	80**

* Достоверность отличий по сравнению с группой контроля при $p < 0.05$.

** Достоверность отличий по сравнению с группами без профилактического направления при $p < 0.05$.

Табл. 2

Влияние изучаемых препаратов на координацию движений животных в тесте вращающегося стержня

Группа животных	Количество животных, удержавшихся на вращающемся стержне, %			
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Контрольная группа	50	50	60	75
Пирацетам 1600 мг/кг	67*	71*	83*	80*
Пирацетам с профилактикой 1600 мг/кг	75**	86**	83**	80**
3-ГПН 50 мг/кг	67*	83*	80*	100*
3-ГПН с профилактикой 50 мг/кг	80**	80**	100**	100**
3-ГПН с профилактикой 100 мг/кг	50**	57**	83**	100**
Мексидол 50 мг/кг	57*	100*	100*	100*
Мексидол с профилактикой 50 мг/кг	86**	91**	100**	100**

* Достоверность отличий по сравнению с группой контроля при $p < 0.05$.

** Достоверность отличий по сравнению с группами без профилактического направления при $p < 0.05$.

Исследование динамики нарушений координации движений у крыс с ишемическим повреждением головного мозга показало, что на 1-е сутки после инсульта нарушение координации движений отмечалось у 14–50% животных в зависимости от группы, а на 7-е сутки – у 0–25% выживших животных (табл. 2).

При исследовании МДА в плазме крови было выяснено, что в группе контроля отмечалось достоверное увеличение данного показателя по сравнению с интактной группой на 75.3%; в группе с применением пирацетама 1600 мг/кг – на 33.3%; в группе с профилактическим применением пирацетама 1600 мг/кг – на 21.7%. На фоне применения 3-ГПН 50 мг/кг произошло снижение на 3.5%; при профилактическом применении 3-ГПН в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг отмечено снижение на 18.6% и 27.7% соответственно. В группах с назначением мексидола 50 мг/кг и в группе с профилактическим введением мексидола в дозе 50 мг/кг зафиксировано снижение показателя МДА на 27.2% и 35.9% соответственно.

Исследуя активность каталазы плазмы, установили, что на фоне применения физиологического раствора в группе контроля отмечалось достоверное

Табл. 3

Влияние исследуемых препаратов на показатели перекисного окисления липидов в сыворотке крови у крыс при моделировании острой ишемии головного мозга ($M \pm m$)

Группа животных	Показатели			
	МДА, мкмоль/л		Каталаза, мккат/с/л	
Интактная группа	5.8	± 0.11	0.47	± 0.011
Контрольная группа	10.17	$\pm 0.18^*$	0.13	$\pm 0.007^*$
Пирацетам 1600 мг/кг	7.73	$\pm 0.13^*$	0.19	$\pm 0.006^*$
Пирацетам с профилактикой 1600 мг/кг	7.06	$\pm 0.09^*$	0.22	$\pm 0.005^*$
3-ГПН 50 мг/кг	5.6	$\pm 0.06^*$	0.26	$\pm 0.007^*$
3-ГПН с профилактикой 50 мг/кг	4.72	$\pm 0.06^*$	0.31	$\pm 0.005^*$
3-ГПН с профилактикой 100 мг/кг	4.19	$\pm 0.07^*$	0.37	$\pm 0.004^*$
Мексидол 50 мг/кг	4.22	$\pm 0.09^*$	0.29	$\pm 0.008^*$
Мексидол с профилактикой 50 мг/кг	3.72	$\pm 0.06^*$	0.34	$\pm 0.009^*$

* Различия статистически значимы при $p < 0.05$ по отношению к интактной группе.

уменьшение активности каталазы на 72.3% по сравнению с интактной группой; в группе с введением пирацетама 1600 мг/кг – уменьшение на 59.6%; в группе с введением пирацетама 1600 мг/кг с профилактикой – достоверное уменьшение на 53.2%; в группе с введением 3-ГПН 50 мг/кг – на 44.7%; при профилактическом применении 3-ГПН в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг – снижение на 34% и 21.3% соответственно. В группах с назначением мексидола 50 мг/кг и в группе с профилактическим введением мексидола снижение на 38.3% и 27.7% соответственно (табл. 3).

Выводы

Полученные результаты позволяют считать мексидол и 3-ГПН эффективными средствами для терапии нарушений мозгового кровообращения при острой ишемии. Наиболее выраженная клиническая эффективность наблюдается в группах с профилактическим применением мексидола в дозе 50 мг/кг и 3-ГПН в дозе 100 мг/кг, что проявляется в более высокой выживаемости и двигательной активности крыс в этих группах, а также в более быстром регрессе неврологического дефицита. Значительное снижение МДА и увеличение активности каталазы в плазме крови по сравнению с интактными животными также наблюдается в этих группах, что отражает процесс подавления перекисного окисления липидов за счет активирования системы антиоксидантной защиты. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что 3-ГПН и мексидол обладают нейропротективными и ноотропными свойствами при острой ишемии головного мозга.

Summary

V.I. Inchina, I.S. Raginov, I.N. Chairkin, N.A. Kostichev, A.B. Korshounova. The Effect of Various Modes of Introducing 3-hydroxypyridine Derivatives in the Therapy of Acute Ischemic Stroke in White Rats against the Background of Experimental Diabetes Mellitus.

Cerebrovascular pathology, acute disorders of brain blood circulation in particular, is among the most complicated problems of medicine. In Russia, the ischemic stroke makes

3.48 ± 0.21 cases per 1000 of the population, or up to 500 thousand new cases each years, while the total mortality rate is 1.17 ± 0.06 per 1000, which exceeds indices of economically developed countries by 2.5–3 times. In the last decades, the structure of brain vascular diseases has changed due to an increase in ischemic forms. Such processes as neuroplasticity and neuroprotection are most important at the ischemic stroke, whereas the basic strategy of treatment of acute ischemic stroke includes prevention, reperfusion, and neuroprotection. The purpose of our investigation is to analyze the treatment influence of some 3-hydroxypyridine derivatives on the models of experimentally induced ischemic stroke. The experiments have been carried out on 308 nonlinear white rats of both sexes of the body weight of 180–200 g, males and females being kept separately. The diabetes mellitus has been modelled by a one-time intraabdominal introduction of aloxolant in the dose of 130 mg/kg. The cerebral ischemia has been performed on the model with a bilateral bandage of left and right common carotids. The neurologic status and the behaviour of the rats have been estimated in 24 hours after the operation. As a result of the experiments carried out, the cytoprotection and nootropic properties of the preparations under investigation have been studied. The therapeutic application of the 3-hydroxypyridine derivatives has been found to result in a higher survival of rats, as well as in an earlier correction of the neurologic deficit and in the suppression of the processes of lipid peroxidation.

Key words: mexidole, 3-hydroxypyridine nicotinate, acute disorders of brain blood circulation, brain ischemia.

Литература

1. Виленский Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы // Невролог. журн. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 4–10.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В., Киликовский В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России. – URL: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_05c/5.shtml.
4. Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2003. – V. 3, No 1. – P. 9–20.
5. Chacon M.R., Jensen M.B., Sattin J.A., Zivin J.A. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2008. – V. 10, No 1. – P. 37–42.
6. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // *Neuropharmacol.* – 2008. – V. 55, No 3. – P. 363–389.
7. Lees K.R. Management of acute stroke // *Lancet Neurol.* – 2002. – V. 1, No 1. – P. 41–50.
8. Fox E.R. et al. Longitudinal Study // *The 10th Annual Tulane Health Res. Day.* – 1998. – P. 35–45.
9. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – URL: <http://medi.ru/doc/a070196.htm>.
10. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга // *Атмосфера. Нервные болезни.* – 2005. – № 1. – С. 25–28.

Поступила в редакцию
08.07.09

Инчина Вера Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, г. Саранск.

E-mail: *vinchina@mail.ru*

Рагинов Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского государственного медицинского университета.

E-mail: *raginovi@mail.ru*

Чаиркин Иван Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, г. Саранск.

E-mail: *chairkin@rambler.ru*

Костычев Николай Александрович – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, г. Саранск.

E-mail: *kostnikal@yandex.ru*

Коршунова Анна Борисовна – аспирант кафедры нормальной анатомии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, г. Саранск.

E-mail: *akorshunova@nm.ru*