

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА И ЕГО СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ НА
СОДЕРЖАНИЕ УГЛЕВОДОВ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ
ОСТРОМ СТРЕССЕ

Т.А.ДЕВЯТКИНА, Р.В.ЛУЦЕНКО, Е.М.ВАЖНИЧАЯ, Л.Д.СМИРНОВ*

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава,

*Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ,
Старая Купавна

Изучено влияние мексидола (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), его структурных компонентов (3-окси-6-метил-2-этилпиридина и натрия сукцината), а также пиридоксина гидрохлорида на содержание углеводов и перекисное окисление липидов в печени белых мышей при остром стрессе. Установлено защитное действие мексидола и пиридоксина на процессы пероксидации и способность мексидола нормализовать содержание гликогена в печени в условиях стресса.

Ключевые слова: 3-оксипиридины, сукцинат, стресс, печень.

ВВЕДЕНИЕ. Нарушение углеводного обмена и усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдается в разных условиях, сопряженных с общей реакцией организма на воздействие патогенных факторов, в том числе при стрессе. Усиление ПОЛ приводит к повреждению мембран гепатоцитов, угнетению различных функций печени, развитию гепатита [1,2]. Поэтому актуальной задачей остается поиск гепатопротекторов в ряду антиоксидантов. Среди этих препаратов привлекает внимание мексидол - 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат, имеющий стресспротективные и антигипоксические свойства [1,3]. Известно, что мексидол подвергается метаболизму в печени и в процессе его гидролиза из него освобождается сукцинат [4]. В связи с этим целью работы явилось изучение влияния мексидола, его 3-оксипиридинового основания - эмоксипина в виде хлоргидрата, натрия сукцината и структурного аналога - пиридоксина гидрохлорида на содержание углеводов и процессы ПОЛ в печени при остром эмоциональном стрессе.

МЕТОДИКА. Эксперименты выполнены на 48 беспородных белых мышах массой 25-45 грамм. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Острый стресс воспроизводился путем подвешивания животных за кожную складку шеи с помощью атравматических зажимов в течение 60 минут. Для коррекции стрессорных нарушений использовали субстанцию мексидола (Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна, Россия), коммерческие препараты эмоксипин (Химико-фармацевтический завод, Таллин, Эстония), пиридоксина гидрохлорид («Дарница», Киев, Украина) и натрия сукцинат (препарат для ветеринарии «Фармак», Киев, Украина). Мексидол *ex tempore* растворяли в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида. Мексидол, эмоксипин и пиридоксина гидрохлорид вводили животным в дозе по 100 мг/кг массы тела внутривентриально за 30 мин до стресса. Натрия сукцинат (50мг/кг массы тела) мыши получали накануне с кормом. По окончании стресса животных декапитировали под эфирным наркозом. В гомогенатах печени изучали содержание гликогена по Зейфтеру [5], глюкозы - стандартным орто-толуоидиновым

методом, также определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [6] и содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуратовой кислотой (ТБКАП), с помощью наборов реактивов «Биоконт-ТБК» (МП Агат, Москва, Россия). Результаты статистически обрабатывали с использованием критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Полученные данные биохимических исследований представлены в таблице. Установлено, что острый стресс вызывал повышение в печени содержания гликогена на 53%, а глюкозы на 77%. Активность СОД при этом увеличилась более чем в 2 раза, а содержание ТБКАП в ткани печени возросло на 59% по сравнению с контролем, что свидетельствует о повышении продукции активных метаболитов кислорода и промежуточных продуктов ПОЛ под влиянием стрессора. Индуцированные стрессом сдвиги в содержании глюкозы и гликогена в печени, по-видимому, можно объяснить одновременным повышением уровня катехоламинов, которые стимулируют гликогенолиз, и глюкокортикоидов, которые способствуют поддержанию адекватного метаболизма при стрессе и, в том числе, накоплению гликогена в печени [7].

Мексидол на фоне стресса тормозил повышение содержания гликогена в ткани печени, уровень которого был на 69% ниже, чем в контроле, и не влиял на содержание свободной глюкозы в ней. При этом препарат угнетал процессы ПОЛ, о чем свидетельствовало снижение содержания ТБКАП и активности СОД на 55% и 40% соответственно по сравнению со стрессом без коррекции. Протективное действие мексидола в печени можно объяснить его мембраностабилизирующим действием, которое проявляется угнетением ПОЛ мембран и изменением их фосфолипидного состава, а также нормализацией функционирования мембраносвязанных ферментов [8]. Наряду с этим сукцинат мексидола легко проникает в клетки и окисляется в цикле трикарбиновых кислот (ЦТК), что способствует поддержанию уровня макроэргов при стрессорной гипоксии [3,4]. Эмоксипин существенно не влиял на содержание углеводов и процессы ПОЛ в печени мышей при остром стрессе.

Превентивное введение пиридоксина накануне стресса вызывало тенденцию к нормализации уровня гликогена и достоверное снижение уровня свободной глюкозы в ткани печени по сравнению с показателями животных без коррекции. Ингибирующее влияние пиридоксина на процессы перекисидации в ткани печени в условиях стресса

Таблица. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и процессы перекисидного окисления липидов в печени мышей при остром стрессе

Показатели	Гликоген, мг/г	Глюкоза, мг/г	СОД. ед/акт	ТБКАП, ед. экст/г
1. Интактные (8)	43,0 ± 6,8	0,51 ± 0,08	1,73 ± 0,16	0,392 ± 0,035
2. Стресс (8) p-2	66,0 ± 8,0 <0,05	0,91 ± 0,07 <0,01	3,51 ± 0,45 <0,02	0,625 ± 0,050 <0,01
3. Стресс + мексидол (8) p2-3	39,1 ± 4,0 <0,02	0,81 ± 0,18	2,51 ± 0,19 <0,1	0,401 ± 0,047 <0,02
4. Стресс + эмоксипин (8) p2-4	74,0 ± 12,5	0,76 ± 0,10 <0,25	3,94 ± 0,26	0,485 ± 0,087 <0,25
5. Стресс + пиридоксин (8) p2-5	45,0 ± 8,0 <0,1	0,68 ± 0,08 <0,05	2,49 ± 0,20 <0,1	0,438 ± 0,050 <0,05
6. Стресс + сукцинат (8) p2-6	91,0 ± 10,0 <0,05	1,10 ± 0,11 <0,25	2,50 ± 0,39 <0,25	0,412 ± 0,086 <0,1

Примечание: В каждой группе было 8 животных.

было сопоставимо с таковым у мексидола. Препарат угнетал стрессорную активацию СОД (на 40%) и снижал содержание интермедиантов ПОЛ (на 43%) по сравнению с контролем. Учитывая, что нами применялась доза пиридоксина 100 мг/кг массы тела, можно считать, что в данном случае проявлялось не коферментное действие витамина В6, которое характерно для малых доз, а наблюдался его фармакодинамический эффект. Последний, связан с нормализацией тормозных и возбудимых процессов в ЦНС, что лежит в основе применения в клинике такого производного пиридоксина как пиридоксальфосфат [9].

Иной характер имели изменения углеводного обмена при использовании натрия сукцината, который вызывал повышение гликогена, и существенно не влиял на уровень свободной глюкозы в ткани печени. Натрия сукцинат снижал активность СОД на 40% и содержание ТБКАП на 52% по сравнению со стрессом без коррекции, что однако не было достоверно. Ранее полученные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об эффективности сукцината как энергообразующего средства при ишемии миокарда [10]. Можно предположить, что сукцинат, важный субстрат ЦТК, обеспечивает сохранность и поддержание энергетического потенциала клетки [11]. Таким путем сукцинат может стимулировать синтез глюкозы и через нее гликогена за счет сопряженности этих процессов с ЦТК. Стабилизация ферментативного окисления, очевидно, повышает порог чувствительности ткани печени к повреждающему действию активных форм кислорода. По-видимому, натрия сукцинат действует на метаболическом уровне, не затрагивая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую формацию.

Таким образом, мексидол оказывает нормализующее действие на содержание гликогена в печени при стрессе, так же в этих условиях мексидол, пиридоксина гидрохлорид, и, в меньшей степени, структурные составляющие мексидола способны защищать печень от избыточной перекисидации. Отсутствие суммации антиоксидантных эффектов продуктов гидролиза мексидола, свидетельствует, по-видимому, о более сложных взаимоотношениях, затрагивающих углеводный и энергетический обмен

ЛИТЕРАТУРА

1. Гонский Я.И., Корда М.М., Кчиш И.И., Фира Л.С. (1996) Пат. физиол. exper. тер., № 2, 43-45.
2. Логинов А.С. Матюшин Б.Н. (1996) Пат. физиол. и exper. тер., № 4, 3-5,
3. Тилекеева У.М., Доронина Т.А., Кузьмин В.И. и др. (1987) Фармакол. и токсикол., № 1, 74-77.
4. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. (1993) Бюл. exper. биол. 115, 259-260.
5. Асатиани В.С. Методы биохимических исследований. 1956.
6. Брусов О. С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. (1976) Бюл. exper. биол. мед., № 1, 33-35.
7. Голиков П.П. (1992) Пат. физиол. exper. тер., № 2, 48-49.
8. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. (1995) Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М.
9. Абакумов В.М., Ковлер М.А., Кругликова-Львова Р.П. (1992) Вопр. мед. химии., 38, 4. 14-21.
10. Гацура В.В. (1993) Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.
11. Косникова Н.В., Овчинникова И.В. (1995) Exper. и клин. фармакол., 2, 42 -43.

Поступила 15.10.98.