

УДК 616.379-085.322:547.823-092.9

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА МОНОАМИНОКСИДАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ГИППОКАМПА КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

© 2020 г. И. А. Волчегорский^{1,*}, А. И. Сеницкий¹, И. Ю. Мирошниченко¹, Л. М. Рассохина¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

*e-mail: volcheg@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.02.2019 г.

После доработки 25.03.2019 г.

Принята к публикации 15.05.2019 г.

Изучено влияние оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на динамику активности моноаминоксидаз (МАО-А и МАО-Б) в сопоставлении с уровнем биогенных аминов (серотонина и дофамина) в гиппокампе на протяжении первых двух недель аллоксанового диабета у крыс. Показано, что в динамике первых 14 дней аллоксанового диабета у крыс в их гиппокампе развивается накопление дофамина и серотонина на фоне неизменной активности МАО-А и МАО-Б. Установлено, что курсовое 14-дневное введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) животным с аллоксановым диабетом в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, предотвращало нарастание палеокортикального содержания серотонина и дофамина. Сукцинат-содержащие препараты (реамберин и мексидол) вызывали параллельное уменьшение активности МАО-Б в аммоновом роге больных животных. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, дополнительно снижал активность МАО-А в гиппокампе. По выраженности изученных эффектов реамберин и мексидол не уступали α -липоевой кислоте, которая использовалась как препарат сравнения. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин), в отличие от реамберина, мексидола и α -липоевой кислоты, способствовало нормализации палеокортикального содержания серотонина и дофамина, но не влияло на активность МАО-А и МАО-Б гиппокампа крыс с аллоксановым диабетом. Производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол), в отличие от реамберина и α -липоевой кислоты, не вызывали транзиторного прироста МАО-активности и содержания моноаминов в гиппокампе больных крыс. Полученные результаты согласуются с ранее продемонстрированным преимуществом эмоксипина и мексидола над реамберин и α -липоевой кислотой по выраженности церебропротекторного действия при аллоксановом диабете.

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

DOI: 10.31857/S0044452919050139

ВВЕДЕНИЕ

Гиппокамп относится к числу филогенетически “древних” структур головного мозга и играет важную роль в регуляции когнитивных функций, аффективного статуса и состояния нейроэндокринных систем [1]. Этот церебральный отдел характеризуется чрезвычайно высокой чувствительностью к оксидативному стрессу, являющемуся ключевым звеном патогенеза дисметаболических и дисциркуляторных расстройств, а также нейродегенеративных заболеваний [1, 16]. Данная закономерность наглядно иллюстрируется первоочередным окислительным поражением нейронов поля СА1 на ранних этапах формирования экспериментальной диабетической энцефалопатии [9]. Подобная эскалация оксидативного стресса в церебральных

структурах при сахарном диабете (СД) может быть связана с усилением экспрессии и увеличением активности известных форм моноаминоксидазы [МАО; амин: кислород оксидоредуктазы (дезаминирующей), (содержащей флавин); КФ 1.4.3.4] в результате абсолютного или относительного дефицита инсулина [22, 24, 26]. Невзирая на существенные различия двух форм МАО (МАО-А и МАО-Б) по субстратной специфичности, чувствительности к ингибиторам и локализации в отдельных клеточных популяциях головного мозга, одним из облигатных продуктов МАО-реакции является H_2O_2 [22], чрезмерная продукция которой вызывает выраженный оксидативный стресс и сопутствующую инсулинорезистентность [24, 27]. Эти обстоятельства могут играть важную роль в развитии диабетич-

ческого поражения гиппокампа, относящегося к инсулинзависимым структурам головного мозга [32] и содержащего многочисленные аксональные терминалы моноаминергических нейронов стволовой локализации [31]. Стоит добавить, что нарастание MAO-активности в структурах лимбической системы, включающей гиппокамп, способствует развитию дефицита серотонина и дофамина, недостаток которых считается важнейшей причиной развития депрессии [24]. Совокупность MAO-ассоциированных механизмов диабетического поражения гиппокампа иллюстрирует оптимальный спектр фармакологических эффектов лекарственных средств (ЛС), которые могут применяться для предотвращения и/или коррекции оксидативного поражения “древней коры” при СД. К числу таких ЛС относятся оригинальные отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол), продемонстрировавшие высокую клиническую эффективность в комплексном лечении диабетических нейропатий [7] и оказывающие антидепрессивное действие как у людей, больных СД [3], так и у животных с экспериментальным СД [5]. Эти ЛС обладают MAO-модулирующим действием *in vitro* [14], проявляют инсулинпотенцирующую активность в эксперименте *in vivo* и обладают выраженной гиппокамп-протекторной активностью при аллоксановом диабете [10]. Важно подчеркнуть, что направленность MAO-модулирующего действия отдельных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты определяет характер их влияния на оксидативный стресс *in vitro* [14]. До настоящего времени остается неизученным влияние эмоксипина, реамберина и мексидола на активность MAO-A и MAO-B в гиппокампе при экспериментальном СД. Представленная статья посвящена изучению влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику активности этих ферментов в аммоновом роге крыс с аллоксановым диабетом. Полученные данные были сопоставлены с изменениями содержания серотонина и дофамина в изученной структуре палеокортекса. Дополнительно были исследованы соответствующие эффекты α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая ранее использовалась как препарат сравнения при изучении MAO-модулирующего, инсулинпотенцирующего, антидепрессивного и церебропротекторного действия производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у крыс с аллоксановым диабетом [4, 6, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

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 живот-

ных [19]. 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 некритическую деструкцию β -эндокриноцитов и абсолютный дефицит инсулина в пределах 12–48 ч после введения [28]. Для надежного воспроизведения аллоксанового диабета период, предшествующий введению изученных ЛС, пролонгировали на сутки от максимальной латентности развития абсолютного дефицита инсулина. Изученные ЛС применяли в рамках трех схем введения: однократное введение без заместительной инсулинотерапии, 7- и 14-кратное введение на фоне заместительной инсулинотерапии. Первая инъекция ЛС всегда выполнялась через 3 сут после введения аллоксана. Во всех случаях изучаемые препараты вводили внутрибрюшинно, один раз в сутки. Каждое ЛС применяли в 3 дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [2]. 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. Исследовательские дозы 1.5% раствора реамберина (N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург) составили 12.5, 25 и 50 мл/кг. α -ЛК (берлитион, “Berlin-Chemie”, Германия) вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Все дозировки изучаемых ЛС вводили в конечном объеме 50 мл/кг (при необходимости препараты разводили в 0.9% растворе NaCl). Животные контрольных подгрупп (“интактный контроль” и “аллоксановый диабет – контроль”) получали изотонический раствор NaCl в том же объеме. При 7- и 14-кратном применении изученных препаратов всем крысам с экспериментальным СД проводили базисную инсулинотерапию, начиная с 4-го 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 14-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 [20]. Через 48 ч после заключительной инъекции изучаемых препаратов животных наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали, быстро извлекали головной мозг. Образцы головного мозга 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. Гиппокамп выделяли по технологии, описанной Гловински и Иверсеном [23], взвешивали и гомогенизировали в буфере вышеприведенного состава (соотношение 1:150 – 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 [25]. 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 [25]. На первом этапе этого процесса гомогенаты центрифугировали при 1824 g в течение 10 мин. Затем полученные супернатанты центрифугировали при 12 768 g в течение 35 мин (центрифуга Hitachi Himac CT 15RE с ротором T15A62, Япония). Осадок ресуспендировали в 250 мкл раствора 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) [25]. 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 флюориметрически после его предварительной адсорбции из депротеинатов на окиси алюминия с последующим элюированием уксусной кислотой и окислением йодом [15, 17, 18]. Содержание серотонина определяли модифицированным экстракционно-флюориметрическим методом по реакции с о-фталевым альдегидом [15, 17]. Флюоресценцию полученных образцов оценивали с помощью анализатора ФЛЮОР-02-АБЛФ-Т (ГК “Люмэкс”, Россия). Показатели содержания моноаминов выражали в микрограммах на грамм нервной ткани.

Учитывая известную роль нарушений углеводного обмена в развитии диабетической энцефалопатии [27], в дополнительной серии экспериментов оценивали влияние исследуемых препаратов на выраженность гипергликемии у крыс с аллоксановым диабетом (набор реагентов “Новоглюк-К,М (500)”, ЗАО “Вектор-Бест”, Россия). Содержание глюкозы в крови регистрировали на фоне предшествующей депривации пищи в течение 24 ч при сохранении свободного доступа к воде. По своему дизайну дополнительная серия экспериментов соот-

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

Группа	Активность моноаминоксидаз, ед.о.п./ мин×г ткани					
	MAO-A			MAO-B		
Кратность введения ЛС	1-кратное	7-кратное	14-кратное	1-кратное	7-кратное	14-кратное
Интактный контроль	0.48 (0.28–1.00) (n = 10)	0.73 (0.31–1.01) (n = 10)	0.46 (0.26–0.74) (n = 10)	0.57 (0.15–1.40) (n = 10)	0.42 (0.32–0.66) (n = 10)	0.53 (0.39–0.66) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	0.70 (0.19–1.25) (n = 10)	0.61 (0.15–0.79) (n = 10)	0.65 (0.39–0.89) (n = 11)	0.54 (0.36–0.62) (n = 10)	0.86 (0.42–0.93) (n = 10)	0.69 (0.62–1.11) (n = 11)
Эмоксипин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	0.47 (0.32–0.74) (n = 10)	0.40 (0.25–0.95) (n = 10)	0.52 (0.12–0.90) (n = 10)	0.51 (0.41–1.58) (n = 10)	0.42 (0.32–0.69) (n = 10)	0.38 (0.32–0.62) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.74 (0.52–1.59) (n = 10)	0.21 (0.13–0.61) (n = 10)	0.66 (0.61–0.98) (n = 10)	0.65 (0.27–1.00) (n = 10)	0.91 (0.64–1.25) (n = 10)	0.90 (0.49–1.18) (n = 10)
2 ЭСТД (25 мг/кг)	1.08 (0.82–1.41) (n = 10)	0.65 (0.54–1.15) (n = 10)	0.87 (0.32–1.15) (n = 10)	0.87 (0.35–1.18) (n = 10)	0.65 (0.34–1.03) (n = 10)	0.66 (0.43–1.16) (n = 10)
Реамберин						
1/2ЭСТД (12.5 мл/кг)	0.67 (0.40–1.30) (n = 10)	0.36 (0.11–0.86) (n = 10)	0.56 (0.41–0.66) (n = 10)	0.82 (0.30–0.92) (n = 10)	0.57 (0.44–1.34) (n = 10)	0.41** (0.26–0.49) (n = 10)
ЭСТД (25 мл/кг)	0.65 (0.08–1.07) (n = 10)	0.45 (0.15–1.33) (n = 10)	0.50 (0.12–0.83) (n = 10)	0.97 (0.45–1.84) (n = 10)	0.64 (0.38–0.77) (n = 10)	0.76 (0.48–1.01) (n = 10)
2 ЭСТД (50 мл/кг)	0.62 (0.33–0.85) (n = 10)	0.73 (0.19–0.98) (n = 10)	0.56 (0.05–1.05) (n = 10)	0.77** (0.61–1.27) (n = 10)	0.54 (0.43–0.77) (n = 10)	0.91 (0.49–1.58) (n = 10)
Мексидол						
1/2ЭСТД (12.5 мг/кг)	0.49 (0.26–0.95) (n = 10)	0.54 (0.20–0.85) (n = 10)	0.56 (0.41–0.76) (n = 10)	0.52 (0.30–1.02) (n = 10)	0.45** (0.33–0.66) (n = 10)	0.73 (0.25–1.04) (n = 10)
ЭСТД (25 мг/кг)	0.75 (0.69–1.14) (n = 10)	0.69 (0.43–1.18) (n = 10)	0.44 (0.25–1.39) (n = 10)	0.19** (0.04–0.33) (n = 10)	0.44 (0.28–0.99) (n = 10)	0.36 (0.22–1.02) (n = 10)
2 ЭСТД (50 мг/кг)	0.70 (0.22–0.98) (n = 10)	0.53 (0.32–0.63) (n = 10)	0.23** (0.12–0.53) (n = 10)	0.68 (0.17–1.16) (n = 10)	0.27** (0.06–0.63) (n = 10)	0.25** (0.13–0.59) (n = 10)
α-Липоевая кислота						
1/2ЭСТД (25 мг/кг)	0.51 (0.32–1.12) (n = 10)	1.07** (0.66–1.93) (n = 11)	0.40 (0.18–0.93) (n = 10)	0.76 (0.28–0.94) (n = 10)	0.51 (0.37–0.63) (n = 11)	0.28** (0.18–0.59) (n = 10)
ЭСТД (50 мг/кг)	0.84 (0.14–1.03) (n = 10)	0.30 (0.13–0.94) (n = 10)	0.58 (0.35–0.94) (n = 10)	0.36 (0.28–0.43) (n = 10)	0.90 (0.60–1.16) (n = 10)	0.45** (0.14–0.57) (n = 10)
2 ЭСТД (100 мг/кг)	0.70 (0.28–0.93) (n = 11)	0.51 (0.37–0.57) (n = 10)	0.47 (0.38–0.61) (n = 10)	0.79** (0.44–1.01) (n = 11)	0.66 (0.46–0.80) (n = 10)	0.57 (0.25–0.82) (n = 10)

Примечание: 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.

ветствовала основной серии, в которой изучалось влияние препаратов на активность MAO и содержание моноаминов в аммоновом роге крыс с экспериментальным СД.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета компьютерных программ SPSS-17.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между “нижним” (LQ, 25 процентиль) и “верхним” (UQ, 75 процентиль) квартилями. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна–Уитни. Оценку взаимосвязи между стандартизованными по соответствующим контролям результатами экспериментальных се-

рий проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r_s). Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $P = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенного исследования было установлено, что развитие экспериментального СД у крыс в пределах изученных сроков никак не отразилось на показателях MAO-активности гиппокампа (табл. 1). По-видимому, на раннем сроке исследования (через 5 дней после введения аллоксана) продолжительность инсулин-дефицитного

периода оказалась недостаточной для существенного усиления экспрессии генов MAO-A и MAO-B в изучаемой палеокортикальной структуре. Последующая заместительная инсулинотерапия, скорее всего, компенсировала дефицит эндогенного гормона до уровня, предотвращающего избыточные экспрессию генов MAO в клеточных популяциях аммонова рога. При этом заместительная инсулинотерапия в период с 4-го по 17-й день после инъекции аллоксана оказалась недостаточной для коррекции гипергликемии (табл. 3). Не исключено, что экспрессия обеих форм изучаемого фермента более чувствительна к инсулину, чем концентрация глюкозы в крови.

Независимо от стабильности показателей MAO-активности гиппокампа крыс с экспериментальным СД, содержание моноаминов в данной церебральной структуре существенно нарастало (табл. 2). Прежде всего это касается дофамина, уровень которого увеличивался на 30.4% через 11 дней после введения аллоксана и на 80.8% через 18 дней после инъекции данного диабетогена. Содержание серотонина в гиппокампе достоверно увеличилось на 189.5% только на заключительном этапе исследования. Вероятной причиной накопления дофамина и серотонина в аммоновом роге крыс с экспериментальным СД является системная реакция на воспалительное поражение печени и поджелудочной железы после введения аллоксана [12]. Такая возможность иллюстрируется стимулирующим влиянием циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО α) на обратный захват моноаминов-нейротрансмиттеров из синаптической щели с их последующим пресинаптическим депонированием [29]. Это приводит к развитию депрессивных расстройств в связи со снижением синаптической доступности дофамина и серотонина [21]. Подобный механизм может иметь прямое отношение к патогенезу СД-ассоциированных аффективных нарушений, выраженность которых нарастает [8] параллельно увеличению палеокортикального содержания дофамина и серотонина в динамике изучаемого периода аллоксанового диабета (табл. 2).

Введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты оказало существенное влияние на показатели MAO-активности гиппокампа животных с аллоксановым диабетом (табл. 1). Это касается только сукцинат-содержащих ЛС (реамберина и мексидола) и препарата сравнения (α -ЛК). Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) не влияло на активность MAO-A и MAO-B в аммоновом роге больных животных. Как видно, реамберин и α -ЛК характеризуются синхронной двухфазностью MAO-модулирующего действия в отношении активности B-формы изучаемого фермента. При однократном введении реамберина и α -ЛК в максимальных дозах (2ЭСТД) активность MAO-B в гиппокампе крыс с аллоксановым диабе-

том возрастала на 42.6% и 46.3% (соответственно) относительно группы “аллоксановый диабет – контроль”. При 7-кратном введении этих препаратов активность MAO-B нормализовалась и не отличалась от контрольных значений во всем диапазоне изученных доз. 14-дневное применение реамберина в минимальной дозе (1/2ЭСТД) и α -ЛК в относительно низких дозах (1/2ЭСТД и ЭСТД) привело к снижению палеокортикальной активности MAO-B на 34.8–59.4% по сравнению с соответствующим контролем. Первоначальное нарастание активности MAO-B после разового введения реамберина и α -ЛК (табл. 1) хорошо согласуется с MAO-B-стимулирующим действием этих ЛС *in vitro* при их использовании в концентрациях наномолярного диапазона [14]. Вполне возможно, что умеренное (физиологическое) увеличение продукции H₂O₂ в результате обсуждаемого прироста активности MAO-B вызывает увеличение чувствительности к инсулину за счет редокс-праймирования рецепторов этого гормона [24]. Правомерность этого предположения иллюстрируется констелляцией MAO-B-стимулирующего, умеренного прооксидантного и инсулинпотенцирующего действий, сочетание которых характерно для реамберина и α -ЛК, но не для производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) [13, 14]. Вероятно, первоначальное увеличение активности MAO-B в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом под действием реамберина и α -ЛК способствует нарастанию чувствительности палеокортекса к инсулину. В последующем это может привести к подавлению экспрессии MAO-B с постепенным уменьшением ее активности в гиппокампе при курсовом введении обсуждаемых препаратов на фоне заместительной инсулинотерапии.

Мексидол, в отличие от реамберина и α -ЛК, оказывал однонаправленное MAO-ингибирующее действие на всех сроках эксперимента (табл. 1). Данное ЛС вызывало снижение активности MAO-B в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом на 64.8% при однократном введении в дозе ЭСТД, на 47.7% и 68.6% при 7-кратном введении в минимальной и максимальной дозах (соответственно) и на 63.8% при 14-кратном введении в максимальной дозе.

Лишь в двух случаях изучаемые препараты оказали влияние на активность MAO-A в гиппокампе животных с экспериментальным СД. Это касается мексидола, двухнедельное введение которого в максимальной дозе снижало активность MAO-A на 64.6%, и препарата сравнения (α -ЛК), который вызывал транзитное увеличение активности этой формы фермента на 75.4% при 7-кратном введении в минимальной дозе.

Изменения содержания моноаминов в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом, получавших производные 3-оксипиридина и янтарной кисло-

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

Группа	Содержание моноаминов, мкг / г ткани					
	Серотонин			Дофамин		
Кратность введения ЛС	1-кратное	7-кратное	14-кратное	1-кратное	7-кратное	14-кратное
Интактный контроль	1.65 (1.41–3.33) (n = 10)	2.04 (1.05–2.33) (n = 10)	1.81 (1.65–1.94) (n = 10)	2.21 (1.35–4.05) (n = 10)	2.17 (0.89–2.47) (n = 10)	1.77 (1.47–2.08) (n = 10)
Аллоксановый диабет – контроль	1.44 (0.78–2.76) (n = 10)	3.18 (2.12–3.72) (n = 10)	5.24* (2.95–5.76) (n = 11)	1.54 (0.76–3.91) (n = 10)	2.83** (2.08–4.27) (n = 10)	3.20* (2.69–5.79) (n = 11)
Эмоксипин						
1/2ЭСТД (6.25 мг/кг)	1.88 (0.61–2.62) (n = 10)	2.00 (0.77–3.74) (n = 10)	1.71** (1.13–1.87) (n = 10)	2.15 (1.78–3.28) (n = 10)	1.62 (0.82–4.72) (n = 10)	1.51** (1.02–2.08) (n = 10)
ЭСТД (12.5 мг/кг)	1.75 (1.16–3.40) (n = 10)	2.72 (1.42–4.37) (n = 10)	4.34 (3.29–4.56) (n = 10)	2.02 (1.53–3.92) (n = 10)	3.00 (1.22–4.60) (n = 10)	5.13 (3.86–6.14) (n = 10)
2 ЭСТД (25 мг/кг)	2.04 (0.90–2.79) (n = 10)	3.51 (1.57–5.15) (n = 10)	2.26** (0.96–2.81) (n = 10)	2.41 (1.72–3.11) (n = 10)	2.96 (1.25–4.94) (n = 10)	3.23 (2.68–4.71) (n = 10)
Реамберин						
1/2ЭСТД (12.5 мл/кг)	2.33 (1.34–2.74) (n = 10)	3.12 (0.95–3.55) (n = 10)	1.64** (1.37–1.80) (n = 10)	2.26 (0.91–2.81) (n = 10)	3.23 (1.17–4.34) (n = 10)	1.88 (1.44–2.90) (n = 10)
ЭСТД (25 мл/кг)	2.19 (1.86–2.44) (n = 10)	2.74 (1.64–3.16) (n = 10)	0.96** (0.67–1.98) (n = 10)	2.58 (1.77–4.00) (n = 10)	2.65 (1.60–3.58) (n = 10)	1.46** (0.69–2.10) (n = 10)
2 ЭСТД (50 мл/кг)	1.61 (1.21–2.07) (n = 10)	2.28 (1.91–2.58) (n = 10)	3.24 (1.65–5.96) (n = 10)	1.90 (1.11–2.26) (n = 10)	2.16 (1.78–3.05) (n = 10)	3.02 (2.45–7.16) (n = 10)
Мексидол						
1/2ЭСТД (12.5 мг/кг)	2.16 (1.94–3.33) (n = 10)	1.90 (0.97–2.47) (n = 10)	1.33** (1.19–4.50) (n = 10)	2.54 (1.95–3.40) (n = 10)	1.66 (1.06–3.10) (n = 10)	1.98** (1.13–4.50) (n = 10)
ЭСТД (25 мг/кг)	1.58 (1.14–2.59) (n = 10)	2.44 (2.23–5.93) (n = 10)	2.34** (2.10–2.54) (n = 10)	1.98 (1.10–2.67) (n = 10)	3.65 (1.60–6.33) (n = 10)	2.96 (2.25–3.55) (n = 10)
2 ЭСТД (50 мг/кг)	1.71 (1.41–1.77) (n = 10)	2.28 (1.74–5.71) (n = 10)	1.41** (0.55–2.18) (n = 10)	1.68 (1.47–2.19) (n = 10)	2.04 (1.73–5.37) (n = 10)	1.17** (0.68–2.18) (n = 10)
α-Липоевая кислота						
1/2ЭСТД (25 мг/кг)	4.12** (2.44–5.06) (n = 10)	4.65** (4.44–5.05) (n = 11)	2.43** (1.77–3.51) (n = 10)	2.78 (1.95–4.45) (n = 10)	6.05** (5.60–6.62) (n = 11)	3.06 (1.81–4.19) (n = 10)
ЭСТД (50 мг/кг)	2.73 (1.63–2.83) (n = 10)	3.83 (1.48–4.27) (n = 10)	3.09 (2.45–3.78) (n = 10)	2.77 (2.04–3.37) (n = 10)	4.99 (1.21–5.70) (n = 10)	3.50 (2.19–4.30) (n = 10)
2 ЭСТД (100 мг/кг)	1.54 (0.77–1.86) (n = 11)	1.29** (0.78–2.35) (n = 10)	1.71** (1.55–1.93) (n = 10)	1.77 (1.47–2.36) (n = 11)	1.04** (0.56–2.40) (n = 10)	1.90** (1.19–2.46) (n = 10)

Примечание: 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.

ты, развивались позже, чем сдвиги палеокортикальной MAO-активности. Как видно (табл. 2), только двухнедельное введение соответствующих препаратов вызывало значимое изменение содержания серотонина и дофамина в аммоновом роге больных животных. Во всех случаях рассматриваемый эффект проявился снижением уровня изучаемых нейротрансмиттеров в гиппокампе крыс с экспериментальным СД. Курсовое введение эмоксипина уменьшало палеокортикальный уровень

серотонина при использовании максимальной и минимальной доз (на 67.4% и на 56.9% соответственно), а также снижало содержание дофамина в аммоновом роге на 52.8% при использовании минимальной дозы данного ЛС. Реамберин уменьшал содержание серотонина на 68.7–81.7% при введении в относительно низких дозах (1/2ЭСТД и ЭСТД) и дофамина на 54.4% при использовании в средней дозе (ЭСТД). Мексидол снижал уровень серотонина в “древней коре” на 55.3–74.6% во

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

Группа, доза	Лекарственный препарат			
	Эмоксипин	Реамберин	Мексидол	α -Липоевая кислота
1-кратное введение ЛС				
Интактный контроль	4.3 (4.0 – 5.8) (n = 11)	4.5 (3.5 – 5.6) (n = 10)	4.1 (3.1 – 5.9) (n = 13)	4.1 (3.1 – 5.9) (n = 13)
Аллоксановый диабет – контроль	19.9* (12.0 – 25.2) (n = 11)	20.1* (4.8 – 22.6) (n = 10)	12.3* (3.2 – 14.1) (n = 11)	12.3* (3.2 – 14.1) (n = 11)
1/2 ЭСТД	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)
2 ЭСТД	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)
1/2 ЭСТД	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)
2 ЭСТД	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)
1/2 ЭСТД	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)
2 ЭСТД	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)

Примечание: 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.

всем диапазоне изученных доз, а также уменьшал палеокортикальное содержание дофамина на 38.1% при введении в минимальной дозе и на 63.4% в максимальной дозировке. Препарат сравнения (α -ЛК) отличался от производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты по направленности и динамике влияния на содержание серотонина и дофамина в гиппокампе животных с экспериментальным СД. Прежде всего это касается содержания серотонина, которое увеличивалось на 186% уже после однократного введения α -ЛК в минималь-

ной дозе. 7-кратное введение α -ЛК в минимальной дозе привело к увеличению палеокортикального уровня серотонина на 46.2% и дофамина на 113.8%. Применение максимальной дозы α -ЛК в рамках той же схемы введения, наоборот, снижало содержание серотонина на 59.4% и дофамина на 63.2%. Двухнедельное введение α -ЛК в минимальной и максимальной дозах уменьшало содержание серотонина в гиппокампе крыс с аллоксановым СД на 53.6% и 67.4% (соответственно). Кроме того, 14-дневное введение α -ЛК в максимальной дозе

снижало палеокортикальное содержание дофамина на 40.6%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что курсовое введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты крысам с аллоксановым диабетом способствует нормализации палеокортикального содержания серотонина и дофамина, снижая уровень этих моноаминов в аммоновом роге больных животных. Аналогичный эффект развивался в результате двухнедельного применения α -ЛК после транзиторного увеличения содержания серотонина и дофамина в гиппокампе при 1- и 7-кратном введении данного препарата. Обсуждаемые изменения палеокортикального содержания моноаминов не связаны с усилением их окислительного дезаминирования, поскольку показатели MAO-активности гиппокампа крыс с аллоксановым диабетом под действием сукцинат-содержащих ЛС (реамберина и мексидола) снижались к концу эксперимента одновременно с уменьшением содержания серотонина и дофамина в аммоновом роге больных животных. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) вообще не влияло на палеокортикальную активность MAO-A и MAO-B, но существенно уменьшало уровень серотонина и дофамина в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом.

Однонаправленное влияние изученных ЛС на содержание моноаминов-нейротрансмиттеров и MAO-активность в аммоновом роге больных животных подтверждается результатами корреляционного анализа изучаемых показателей, стандартизованных по медианам соответствующих значений в группе "аллоксановый диабет-контроль". Было установлено, что изменения палеокортикального содержания дофамина, развивающиеся после двухнедельного применения изученных препаратов, прямо коррелируют со сдвигами активности MAO-A в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом ($r_s = 0.628$; $P = 0.029$). При том же режиме применения изученных лекарственных средств прослеживалась прямая корреляция между их влиянием на активности MAO-A и MAO-B ($r_s = 0.662$; $P = 0.019$), а также на содержание серотонина и дофамина ($r_s = 0.830$; $P = 0.001$) в гиппокампе больных животных. Результаты корреляционного анализа позволяют предполагать, что параллельное снижение содержания моноаминов и уменьшение показателей MAO-активности являются независимыми следствиями влияния изученных ЛС на первичные мишени, вовлеченные как в регуляцию синаптического оборота моноаминов, так и экспрессии генов MAO. Предположительно к числу подобных мишеней можно отнести фагоциты, продуцирующие провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β и ФНО- α), способные усиливать обратный захват серотонина и дофамина из синаптической щели с их последующим пресинаптическим депо-

нированием [29], а также интенсифицировать экспрессию гена MAO-B за счет активации MAPK-пути [30]. Кроме того, усиление продукции провоспалительных цитокинов вызывает нарастание церебральной активности MAO-A [29, 30]. В связи с этим важно подчеркнуть, что курсовое введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при обострении хронического воспалительного процесса приводит к значительному уменьшению лейкоцитарной инфильтрации в очаге воспаления с сопутствующим снижением концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в крови [8]. Не исключено, что уменьшение палеокортикальной MAO-активности и содержания моноаминов в гиппокампе крыс с аллоксановым диабетом под действием изученных препаратов связано с их противовоспалительной активностью. Необходимо заметить, что влияние изученных ЛС на палеокортикальную MAO-активность и содержание моноаминов в гиппокампе не зависело от гликемических эффектов соответствующих препаратов при экспериментальном СД. Большинство изученных препаратов значимо корректировали гипергликемию у крыс с аллоксановым диабетом (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 2–3 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 достигшие уровня статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в динамике первых двух недель аллоксанового диабета у крыс в их гиппокампе развивается накопление дофамина и серотонина на фоне неизменной активности MAO-A и MAO-B. Курсовое 14-и дневное введение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, нормализовало содержание изученных моноаминов в аммоновом роге больных животных. При двухнедельном применении аналогичное действие оказывал препарат сравнения (α -ЛК). Сукцинат-содержащие препараты (реамберин и мексидол) при том же режиме курсового применения снижали активность MAO-B в гиппокампе крыс с экспериментальным СД. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, дополнительно уменьшал палеокортикальную активность MAO-A при двухнедельном введении больным животным. Изолиро-

ванное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) не влияло на активность MAO-A и MAO-B гиппокампа при аллоксановом диабете. Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) и препарат сравнения (α -ЛК), в отличие от производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола), при однократном введении вызывали транзиторное нарастание активности MAO-B в аммоновом роге крыс с аллоксановым диабетом. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, в отличие от α -ЛК, не вызывали транзиторного нарастания палеокортикальной активности MAO-A и содержания моноаминов в гиппокампе больных животных. Отмеченные различия соответствуют ранее полученным данным о преимуществе эмоксипина и мексидола над реамберинем и α -ЛК по выраженности церебропротекторного действия при экспериментальном СД [11].

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гиппокамп как возможная мишень для действия ноотропных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 70 (4): 59–65. 2007. [Arushanyan E.B., Beier E.V. Hippocampus: a target for cognition enhancers. *Eksp Klin Farmakol.* 70 (4): 59–65. 2007 (in Russ).]
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма. Челябинск. Издательство ЧГПУ. 2000. [Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. *Ekspperimental'noe modelirovanie i laboratornaya ocenka adaptacionnyh reakcij organizma.* [Experimental modeling and laboratory assessment of adaptation reactions of an organism]. Chelyabinsk. Izdatelstvo CHGPU. 2000 (in Russ).]
3. Волчегорский И.А., Местер Н.В. Влияние антиоксидантов группы 3-оксипиридина на депрессию у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина. 85 (2): 40–45. 2007. [Volchegorskiy I.A., Mester N.V. The influence of 3-oxypyridine antioxidants on depression in patients with diabetes mellitus. *Clinical Medicine.* 85 (2): 40–45. 2007 (in Russ).]
4. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Малкин М.П., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е., Калугина А.В. Антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 115 (2): 48–52. 2015. [Volchegorski I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Malkin M.P., Faizullin R.M., Priakhina K.E., Kalugina A.V. Antidepressant effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives (experimental study). *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S. S. Korsakova.* 115 (2): 48–52. 2015 (in Russ).]
5. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Малкин М.П., Пряхина К.Е., Калугина А.В. Анксиолитическое и антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 77 (4): 14–20. 2014. [Volchegorskiy I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Faizullin R.M., Malkin M.P., Pryakhina K.E., Kalugina A.V. Anxiolytic and Antidepressant Effects of 3-Oxypyridine and Succinic Acid Derivatives in the Acute Phase of Alloxan-Induced Diabetes in Rats. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 77 (4): 14–20. 2014 (in Russ).]
6. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М. Влияние реамберина и α -липоевой кислоты на устойчивость к острой церебральной ишемии при экспериментальном сахарном диабете. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 116 (6): 53–59. 2016. [Volchegorskiy I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Faizullin R.M. The effect of reamberin and alpha-lipoic acid on the tolerance to acute cerebral ischemia in experimental diabetes mellitus. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S. S. Korsakova.* 116 (6): 53–59. 2016 (in Russ).]
7. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 105 (2): 41–45. 2005. [Volchegorskiy I.A., Moskvicheva M.G., Chashchina E.N. An effect of antioxidant drugs on symptoms of sensorimotor polyneuropathy and affective disorders in patients with diabetes mellitus. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S. S. Korsakova.* 105 (2): 41–45. 2005 (in Russ).]
8. Волчегорский И.А., Правдин Е.В., Узлова Т.В. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на лейкоцитарную инфильтрацию эндометрия, цитокинемию и сопутствующие аффективные нарушения при обострении хронических воспалительных заболеваний матки и придатков. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 156 (9): 323–330. 2013. [Volchegorskiy I.A., Pravdin E.V., Uzlova T.V. Influence of the derivative of the 3-oxypyridines and amber acid on leukocytic infiltration of endometrium, a cytokinemia and the accompanying affective violations at exacerbation of chronic inflammatory diseases of a uterus and appendages. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 156 (9): 323–330. 2013 (in Russ).]

9. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Динамика начальных проявлений экспериментальной диабетической энцефалопатии. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 99 (4): 491–500. 2013. [Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I. Yu. Dynamics of initial manifestations of experimental diabetic encephalopathy. Russ. J. Physiol. 99 (4): 491–500. 2013 (in Russ).]
10. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 155 (1): 63–70. 2013. [Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I. Yu. Cerebroprotective effects of emoxipin, reamberin, and mexidol in alloxan diabetes. Bull Exp Biol Med. 155 (1): 63–70. 2013 (in Russ).]
11. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 113 (6): 50–61. 2013. [Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I. Yu. Cerebroprotective effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives in experimental diabetes mellitus. Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S.S. Korsakova. 113 (6): 50–61. 2013 (in Russ).]
12. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротекторное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 74 (5): 17–25. 2011. [Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I. Yu. Cerebroprotective effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives in acute phase of alloxan-induced diabetes mellitus in rats. Eksp Klin Farmakol. 74 (5): 17–25. 2011 (in Russ).]
13. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю., Местер К.М., Новоселов П.Н., Астахова Т.В. Влияние про- и антиоксидантов на чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 150 (9): 295–301. 2010. [Volchegorskii I.A., Rassokhina L.M., Miroshnichenko I. Yu., Mester K.M., Novoselov P.N., Astakhova T.V. Effect of pro- and antioxidants on insulin sensitivity and glucose tolerance. Bull Exp Biol Med. 150 (3): 295–301. 2010 (in Russ).]
14. Волчегорский И.А., Сеницкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз *in vitro*. Химико-фармацевтический журнал. 52 (1): 3–7. 2018. [Volchegorskii I.A., Sinitckii A.I., Miroshnichenko I. Yu., Rassokhina L.M. Effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on monoamine oxidase activity *in vitro*. Pharmaceutical chemistry journal. 52 (1): 26–29. 2018 (in Russ).]
15. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва. МЕДпресс-информ. 2009. [Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam i laboratornoj diagnostike. [Reference book on clinical biochemical researches and laboratory diagnostics]. M.: MEDpress-inform. 2009 (in Russ).]
16. Кислин М.С., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О. Динамика перекисного окисления липидов в гиппокампе и неокортексе крыс после тяжелой гипобарической гипоксии. Нейрохимия. 26 (3): 213–219. 2009. [Kislin M.S., Tyul'kova E.I., Samoilov M.O. Changes in lipid peroxidation in the hippocampus and neocortex after severe hypobaric hypoxia in rats. Neurochemical Journal. 3 (3): 184–190. 2009 (in Russ).]
17. Колб В.Г., Камышников, В.С. Справочник по клинической химии. Минск. Беларусь. 1982. [Kolb V.G., Kamyshnikov, V.S. Spravochnik po klinicheskoy khimii. [Reference book on clinical chemistry]. Minsk. Belarus. 1982.]
18. Матлина Э.Ш., Меньшиков В.В. Клиническая биохимия катехоламинов. Москва. Медицина. 1967. [Matlina E.Sh., Men'shikov V.V. Klinicheskaya biohimiya katekholaminov. [Clinical biochemistry of catecholamines]. M.: Medicine. 1967 (in Russ).]
19. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепашин 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. М.: Гриф и К. 2012. [Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasil'ev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepashin V.K., Korobov N.V., Merkulov V.A., Orekhov S.N., Sakaeva I.V., Uteshev D.B., Yavorskij A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. [Guide to carrying out preclinical researches of medicines]. M.: Grif i K. 2012 (in Russ).]
20. Рассохина Л.М. Автореф. дисс... докт. мед. наук, Челябинск. ЮУГМУ. 2014. [Rassokhina L.M. Dissertation abstract. Diss... doct. medical sciences, Chelyabinsk. YuUGMU. 2014 (in Russ).]
21. Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Нейробиологические основы депрессивных расстройств и действия антидепрессантов. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 60 (2): 138–152. 2010. [Shishkina G.T., Dygalo N.N. Neurobiological Mechanisms of Depression and Antidepressant Therapy. Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im I. P. Pavlova. 60 (2): 138–152. 2010. (in Russ).]
22. Duncan J., Johnson S., Ou X.M. Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism. Drug discoveries & therapeutics. 6 (3): 112–122. 2012.
23. Glowinski J., Iversen L.L. Regional studies of catecholamines in the rat brain—I: the disposition of [3H] norepinephrine, [3H] dopamine and [3H] DOPA in various regions of the brain. Journal of neurochemistry. 13 (8): 655–669. 1966.
24. Goldstein B.J., Mahadev K., Wu X. Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. Diabetes. 54 (2): 311–321. 2005.
25. Huang G., Zhu F., Chen Y., Chen S., Liu Z., Li X., Yu Y. A spectrophotometric assay for monoamine oxidase activity with 2, 4-dinitrophenylhydrazine as a derivatized reagent. Analytical biochemistry. 512: 18–25. 2016.
26. Kleinriders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences. 12 (11): 3463–3468. 2015.

27. *Kodl C.T., Seaquist E.R.* Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 29 (4): 494–511. 2008.
28. *Lenze S.* The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 51 (2): 216–226. 2008.
29. *Miller A.H., Raison C.L.* The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*. 16 (1): 22–34. 2016.
30. *Ming Z., Wotton C.A., Appleton R.T., Ching J.C., Loeuwen M.E., Sawicki G., Bekar L.K.* Systemic lipopolysaccharide-mediated alteration of cortical neuromodulation involves increases in monoamine oxidase-A and acetylcholinesterase activity. *Journal of neuroinflammation*. 12 (1): 37. 2015.
31. *Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C.* Molecular basis of neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience. New York: McGraw-Hill. 2001.
32. *Vlasov T.D., Simanenkova A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V.* Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes mellitus*. 19 (1): 16–23. 2016.

The Effect of 3-Hydroxypyridine and Succinic Acid Derivatives on Hippocampal Monoamine Oxidase Activity in Rats with Alloxan Diabetes

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

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

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

The effect of the original domestically manufactured derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid (emoxipine, reamberin and mexidol) on the dynamics of monoamine oxidase (MAO-A and MAO-B) activities was studied as compared with the hippocampal level of biogenic amines (serotonin and dopamine) during the first two weeks of alloxan diabetes in rats. It was shown that during this period the hippocampus develops a buildup of dopamine and serotonin against the background of unchanged MAO-A and MAO-B activities. It was established that a 14-day administration of emoxipine, reamberin and mexidol in animals with alloxan diabetes at doses equivalent to the human therapeutic range prevented an increase in paleocortical serotonin and dopamine levels. Succinate-containing drugs (reamberin and mexidol) induced a parallel decrease in the MAO-B activity in the horn of Ammon of diabetic animals. Mexidol, which is a co-derivative of 3-hydroxypyridine and succinic acid, induced further decrease in the hippocampal MAO-A activity. In terms of the severity of the above effects, reamberin and mexidol were not inferior to α -lipoic acid, which was used as a reference drug. An isolated derivative of 3-hydroxypyridine (emoxipin), in contrast to reamberin, mexidol and α -lipoic acid, promoted normalization of paleocortical serotonin and dopamine levels but did not affect hippocampal MAO-A and MAO-B activities in rats with alloxan diabetes. 3-hydroxypyridine derivatives (emoxipine and mexidol), in contrast to reamberin and α -lipoic acid, induced no transient increase in MAO activity and monoamine levels in the hippocampus of diabetic rats. These results are consistent with the previously demonstrated superiority of emoxipin and mexidol over reamberin and α -lipoic acid in the intensity of their cerebroprotective effects in alloxan diabetes.

Keywords: alloxan diabetes, hippocampus, monoamine oxidase A and B, serotonin, dopamine, 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives