

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА  
НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БЕЛЫХ КРЫС

*Николай Александрович Костычев, Анна Борисовна Коршунова*

ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева», кафедра фармакологии,  
430000, г. Саранск, ул. Ульянова, 26А, e-mail: kostnikal@yandex.ru

Реферат: Проведен анализ терапевтического действия 3-гидроксипиридина сукцината, 3-гидроксипиридина никотината и пираретама на неврологический статус, двигательную активность и на некоторые биохимические показатели крови. Наиболее приемлемыми для выравнивания гомеостаза оказались 3-гидроксипиридина никотинат в дозе 100 мг/кг и 3-гидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг в группах с введением препаратов за 3 дня до моделирования острой ишемии головного мозга.

Ключевые слова: 3-гидроксипиридина сукцинат, 3-гидроксипиридина никотинат.

АК КҮСЕЛ•РД• ИШЕМИЯ ИНСУЛЬТЫНЫ•  
БАРЫШЫНА 3-ГИДРОКСИПИРИДИН  
ЧЫГАРЫЛМАЛАРЫНЫ• Т•ЭСИРЕ

Николай Александрович Костычев,  
Анна Борисовна Коршунова

Н.П. Огарев ис. Мордовия д•ул•т университеты,  
фармакология кафедрасы, 430000, Саранск ш•һ•ре,  
Ульянов урамы, 26 А, e-mail: kostnikal @yandex.ru

3-гидроксипиридин никотинаты, 3-гидроксипиридин сукцинаты һ•м пираретама ны• неврология статусына, х•р•к•т активлыгына һ•м канны• кайбер биохимик күрс•ткечл•рен• д•валу т•эсире анализлана. Гомеостазны тигезл•ү өчен и• кулае булып 100 мг/кг дозада 3-гидроксипиридин никотинаты һ•м 50 мг/кг дозада 3-гидроксипиридин сукцинаты табылган (препаратларны баш миенд• көчле ишемия модельл•шүг• 3 көн кала кертк•н группаларда).

Төп төшенч•л•р: 3-гидроксипиридин никотинаты, 3-гидроксипиридин сукцинаты .

THE EFFECT OF 3-GIDROXIPIRIDIN ON ISCHEMIC  
STROKE COURSE IN WHITE RATS

Nikolai A. Kostichev, Anna B. Korshunova

Mordovian State University named after N.P.Ogaryov, chair of  
pharmacology, 430000, Saransk, Ulyanov Street, 26A,  
e-mail: kostnikal@yandex.ru

There was performed analysis of therapeutic influence of 3-gidroxipiridin succinatis, 3-gidroxipiridin nicotinatis and pyracetami on neurologic status, movement activity and on some

biochemical blood indicators. The most comprehensible to homeostasis alignment were 3-gidroxipiridin nicotinatis in a dose of 100 mg/kg and 3-gidroxipiridin succinatis in a dose of 50 mg/kg in those groups where preparations had been given 3 days before modeling of cerebral acute ischemia.

Key words: 3-gidroxipiridin succinat, 3-gidroxipiridin nicotinat.

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают второе место среди причин смерти и первое — среди первичной инвалидности: в течение года после дебюта заболевания умирают 48% больных [3, 5]. Около 80% всех острых нарушений мозгового кровообращения составляет ишемический инсульт. Раннее применение нейропротекторов позволяет значительно уменьшить размеры зоны некроза мозга и увеличить период «терапевтического окна» [4]. Коррекция отдаленных последствий ишемии способствует окончательному формированию зоны некроза и приводит к замедлению развития церебрального атеросклероза и энцефалопатии в постинсультном периоде [6].

Целью исследования являлся анализ терапевтического действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидола) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина никотината (3-ГПН синтезирован канд. хим. наук, доцентом кафедры органической химии А.В. Семеновым в ГОУ ВПО «МГУ им. Н.П.Огарева», г. Саранск) в сравнении с пираретамом на модели ишемического инсульта у крыс с оценкой спектра их фармакологических эффектов.

Эксперименты проводились на нелинейных белых крысах обоего пола массой тела 180-200 г. Самцы и самки содержались отдельно в стандартных условиях вивария с соблюдением всех гигиенических нормативов. У животных моде-

лировали сахарный диабет и гиперхолестеринемию. Под эфирным наркозом посредством хирургического доступа перевязывали внутренние сонные артерии [2]. Изучаемые препараты вводили внутривенно, сначала через 20 минут после перевязки сонных артерий и далее ежедневно, а в группах с профилактическим направлением препараты начинали вводить за 3 дня до моделирования ишемического инсульта. Крысам 1-й контрольной группы (59) вводили физиологический раствор в дозе 50 мг/кг, 2-й (49) — пираретам в дозе 1600 мг/кг, 3-й (41) — то же с профилактикой в дозе 1600 мг/кг, 4-й (32) — 3-ГПН в дозе 50 мг/кг, 5-й (26) и 6-й (36) — то же с профилактикой в дозе 50 и 100 мг/кг, 7-й (28) — мексидол в дозе 50 мг/кг, 8-й (36) — то же с профилактикой в дозе 50 мг/кг. Степень неврологических нарушений определяли по шкале оценки инсульта (stroke-index) McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной. Об ориентировочно-исследовательском поведении судили по тесту открытого поля [1]. Исследовали влияние препаратов на изменение глюкозы, общего белка, малонового диальдегида (МДА) и каталазы в крови животных.

На 1-е сутки после операции при оценке неврологических отклонений у крыс 1-й группы средний неврологический балл составил  $4,4 \pm 0,4$ , в то время как в последующих группах с применением исследуемых препаратов он был достоверно ниже (при  $p < 0,05$ ): во 2-й —  $4,1 \pm 0,35$ , в 3-й —  $3,6 \pm 0,3$ , в 4-й —  $3,5 \pm 0,4$ , в 5-й —  $3,7 \pm 0,3$ , в 6-й —  $3,9 \pm 0,5$ , в 7 и 8-й — соответственно  $4 \pm 0,5$  и  $4,2 \pm 0,35$ . На 3-и сутки после операции происходило достоверное снижение тяжести неврологических нарушений в 5, 6, 7 и 8-й группах менее 2,5 балла, которое наблюдалось и в 3-й группе, но только к 7-м суткам. В 1 и 2-й группах вплоть до 7-х суток выраженность неврологических нарушений оставалась больше 2,5 балла. На 7-е сутки средний неврологический балл в 1-й группе (контроля) составил  $3,3 \pm 0,29$ , во 2-й —  $2,8 \pm 0,3$ , в 3-й —  $2,3 \pm 0,3$ , в 4-й —  $2,1 \pm 0,25$ , в 5-й —  $1,8 \pm 0,3$ , в 6-й —  $1,4 \pm 0,3$ , в 7-й —  $1,6 \pm 0,4$ , в 8-й —  $1,2 \pm 0,3$  (при  $p < 0,05$ ) соответственно. В послеоперационном периоде через 24 часа крысы были малоподвижными в тесте «открытое поле», что выражалось в уменьшении регистрируемых показателей двигательной активности, особенно в контроле по сравнению с интактной группой: количество посещенных квадратов уменьшилось

Таблица 1

Влияние различных режимов введения препаратов на двигательную активность крыс с острой ишемией головного мозга в тесте «открытое поле» в течение 300 с ( $M \pm m$ )

Группы крыс	Количество посещенных квадратов		
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Интактная	$24,1 \pm 0,8$	$19,8 \pm 0,5$	$17,6 \pm 0,7$
1-я	$7,5 \pm 0,3^*$	$9,3 \pm 0,1^*$	$8,3 \pm 0,4^*$
2-я	$7,9 \pm 0,2^*$	$9 \pm 0,2^*$	$9,5 \pm 0,1^{*\wedge}$
3-я	$8,8 \pm 0,2^{*\wedge}$	$13,5 \pm 0,3^{*\wedge}$	$11,8 \pm 0,2^{*\wedge}$
4-я	$9,3 \pm 0,2^{*\wedge}$	$13,7 \pm 0,3^{*\wedge}$	$12,3 \pm 0,2^{*\wedge}$
5-я	$10 \pm 0,2^{*\wedge}$	$14,3 \pm 0,3^{*\wedge}$	$13,9 \pm 0,2^{*\wedge}$
6-я	$12,5 \pm 0,2^{*\wedge}$	$18,3 \pm 0,3^{*\wedge}$	$14,7 \pm 0,2^{*\wedge}$
7-я	$12,4 \pm 0,2^{*\wedge}$	$15,8 \pm 0,1^{*\wedge}$	$10,3 \pm 0,2^{*\wedge}$
8-я	$14,4 \pm 0,2^{*\wedge}$	$21,3 \pm 0,2^{*\wedge}$	$15,4 \pm 0,2^{*\wedge}$

\* Различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ( $p < 0,05$ ),  $\wedge$  с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). То же в табл. 2.

Статистическую обработку данных производили в программе Microsoft Office Excel с вычислением средних арифметических значений ( $M$ ), ошибок средних арифметических ( $+m$ ). Степень достоверности различий между независимыми выборками определяли с помощью двухвыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий оценивали с помощью критерия соответствия  $\chi^2$ . Достоверно значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

и на 1, 3 и 7-е сутки составляло  $248\% \pm 4,2\%$ ,  $159,1\% \pm 4,9\%$  и  $112\% \pm 4,5\%$  соответственно (при  $p < 0,05$  по сравнению с интактной группой). Последующая динамика восстановления двигательной активности в различных группах носила различный характер: так, в группе с введением пираретама в дозе 1600 мг/кг после операции двигательная активность у крыс мало отличалась от контроля. У животных, получавших мексидол и 3-ГПН с введением за 3 дня до ишемии,

наблюдалась гиперактивность по сравнению с контролем. Однако эта гиперактивность достигала максимума на 3-й постинсультный день, а затем снижалась к 7-м суткам. Динамика показателей двигательной активности в группе с профилактическим применением 3-ГПН в дозе 100 мг/кг была подобна группе с профилактическим применением мексидола в дозе 50 мг/кг (табл. 1). На фоне сахарного диабета в сыворотке крови подопытных животных отмечалось достоверное снижение содержания общего белка. Так, концентрация общего белка достоверно снижалась с уровня интактных животных  $79,6 \pm 0,66$  г/л до  $58,25 \pm 0,4$  г/л в контроле, что составляло 26,8% ( $p < 0,05$ ). Наиболее эффективно нивелировало воздействие указанных патологических факторов введение 3-ГПН в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг за 3 дня до ишемии. Содержание общего белка в данных группах достоверно возрастало до  $69,7 \pm 0,78$  г/л и  $75,7 \pm 0,8$ , что на 19,7% ( $p < 0,05$ ) и 30% больше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ) и меньше интактных значений на 12,4% и 4,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

37,4% ( $p < 0,05$ ). Использование 50 мг/кг 3-ГПН за 3 дня до ишемии снижало гликемию до  $7,2 \pm 0,13$  ммоль/л, что больше, чем в группе интактных на 22% ( $p < 0,05$ ) и меньше, чем в контроле, на 44,3% ( $p < 0,05$ ). При исследовании МДА в плазме крови было выяснено, что в контроле отмечалось достоверное увеличение данного показателя по сравнению с таковым в интактной группе на 75,3%, в группе с применением 1600 мг/кг пирасетама на 33,3%, с профилактическим применением 1600 мг/кг пирасетама на 21,7%. На фоне 50 мг/кг 3-ГПН произошло снижение на 3,5%, при его профилактическом применении в дозе 50 и 100 мг/кг — на 18,6% и 27,7% соответственно. В группах с назначением 50 мг/кг мексидола и в группе с его профилактическим введением показатель МДА снизился на 27,2% и 35,9% соответственно. При исследовании активности каталазы плазмы установлено, что на фоне применения физиологического раствора в контроле отмечалось достоверное ее уменьшение на 72,3% по сравнению с таковой в интактной

Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на некоторые биохимические показатели крови у крыс при моделировании острой ишемии головного мозга ( $M \pm m$ )

Группы крыс	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мккат/с/л	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л
Интактная	$5,8 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,011$	$5,9 \pm 0,22$	$79,6 \pm 0,66$
1-я	$10,17 \pm 0,18^*$	$0,13 \pm 0,007^*$	$12,9 \pm 0,5^*$	$58,25 \pm 0,4^*$
2-я	$7,73 \pm 0,13^{*\wedge}$	$0,19 \pm 0,006^{*\wedge}$	$9,9 \pm 0,31^{*\wedge}$	$58,8 \pm 0,24^*$
3-я	$7,06 \pm 0,09^{*\wedge}$	$0,22 \pm 0,005^{*\wedge}$	$9,57 \pm 0,3^{*\wedge}$	$60,4 \pm 0,6^{*\wedge}$
4-я	$5,6 \pm 0,06^{*\wedge}$	$0,26 \pm 0,007^{*\wedge}$	$8,1 \pm 0,16^{*\wedge}$	$66,3 \pm 0,7^{*\wedge}$
5-я	$4,72 \pm 0,06^{*\wedge}$	$0,31 \pm 0,005^{*\wedge}$	$7,2 \pm 0,13^{*\wedge}$	$69,7 \pm 0,78^{*\wedge}$
6-я	$4,19 \pm 0,07^{*\wedge}$	$0,37 \pm 0,004^{*\wedge}$	$6,3 \pm 0,35^{*\wedge}$	$75,7 \pm 0,8^{*\wedge}$
7-я	$4,22 \pm 0,09^{*\wedge}$	$0,29 \pm 0,008^{*\wedge}$	$8,3 \pm 0,35^{*\wedge}$	$62,8 \pm 0,4^{*\wedge}$
8-я	$3,72 \pm 0,06^{*\wedge}$	$0,34 \pm 0,009^{*\wedge}$	$7,08 \pm 0,2^{*\wedge}$	$68,3 \pm 0,41^{*\wedge}$

Введение во 2 и 3-й группах пирасетама в дозе 1600 мг/кг заметно уступало другим исследуемым препаратам в выраженности корригирующего эффекта, и результат незначительно отличался от контрольной группы. Наиболее значимый гипогликемический эффект был выявлен у 3-ГПН в дозе 100 мг/кг с режимом введения за 3 дня до операции. Зафиксировано достоверное снижение уровня глюкозы с  $12,9 \pm 0,5$  ммоль/л в контрольной группе до  $6,3 \pm 0,35$  в данной группе ( $p < 0,05$ ), который максимально приблизился к таковому в группе интактных животных ( $5,9 \pm 0,22$  ммоль/л) и превысил его на 6,8% ( $p < 0,05$ ). При применении 3-ГПН в дозе 50 мг/кг уровень гликемии составил  $8,1 \pm 0,16$  ммоль/л, что меньше, чем в контроле, на

группе; в группе с пирасетамом в дозе 1600 мг/кг — на 59,6%, в группе с пирасетамом в целях профилактики в дозе 1600 мг/кг — на 53,2%, в группе с 50 мг/кг 3-ГПН — на 44,7%, при профилактическом применении 50 и 100 мг/кг 3-ГПН — на 34% и 21,3% соответственно. В группах с назначением мексидола 50 мг/кг и профилактическим его введением наблюдалось снижение на 38,3% и 27,7% соответственно (табл. 2).

Таким образом, наиболее эффективными оказались 3-ГПН в дозе 100 мг/кг и мексидол в дозе 50 мг/кг в группах с профилактическим введением, что проявлялось в более быстром регрессе неврологических нарушений и восстановлении мышечного тонуса, в ослаблении

нарушений координации движений у крыс. Характерная особенность поведенческих изменений в постинсультном периоде заключалась в нарастании двигательной активности начиная с 1-го дня моделирования инсульта с максимумом на 3-й день и незначительным снижением к 7-м суткам. Также можно утверждать, что мексидол и 3-ГПН способствуют достоверному снижению уровня вторичного продукта перекисного окисления липидов, достоверно стимулируют каталазную активность и эффективно корректируют нарушения белкового и углеводного обменов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахапкина, В.И. 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.

2. Виленский, Б.С. Инсульт — современное состояние проблемы // Неврологический журнал: научно-практический журнал. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 4—10.

3. Де Фританс Г.Р. Первичная профилактика инсульта // Журн. неврол. и психиатр. — 2001. — № 1. — С. 7—20.

4. Зозуля, И.С. Острый период ишемического инсульта: современный взгляд на проблему // Украинский мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 150—152.

5. Исмаилов, М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. — 2005. — вып. 1-2. — С. 67—76.

6. Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: пер. с англ. [под ред. Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон]. — М.: Высш. школа, 1991. — 399 с.

Поступила 09.04.10.

