

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 перекисидации 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 внутрибрюшинно 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 тиобарбитуровой 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 перекисного 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 ₁₋₂	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) P ₂₋₃	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) P ₂₋₄	74,0 ± 12,5 -	0,76 ± 0,10 <0,25	3,94 ± 0,26 -	0,485 ± 0,087 <0,25
5. Стресс + пиридоксин (8) P ₂₋₅	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) P ₂₋₆	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 сукциат 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., Клиш 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., Воронина 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. Авакумов 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.

THE INFLUENCE OF MEXIDOL AND ITS STRUCTURAL COMPONENTS ON CARBOHYDRATE CONTENT AND LIPID PEROXIDATION DURING ACUTE STRESS

T. A. DEVYATKINA, R. V. LUTSENKO, E. M. VAZHNIKHAYA, L. D. SMIRNOV*

Ukraine Medical Stomatological Academy, Poltava

*All-Russian Research Centre on Safety of Biologically Active Compounds,
Staraya Kupavna

The influence of mexidol (3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine succinate) and its structural components (3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine and sodium succinate) and pyridoxine hydrochloride on carbohydrate content and lipid peroxidation was studied in the mouse liver under conditions of stress. Under stress conditions mexidol and pyridoxine exerted positive effects on peroxidation processes; mexidol also normalised glycogen content in the liver.

Key words: 3-hydroxypyridines, succinate, stress, liver.