

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ
НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ
И ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

© 2019 г. И. А. Волчегорский^{1, *}, И. Ю. Мирошниченко¹,
Л. М. Рассохина¹, М. П. Малкин¹

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

*E-mail: volcheg@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.12.2018 г.

После доработки 17.12.2018 г.

Принята к публикации 10.01.2019 г.

Изучено влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на физическую работоспособность в сопоставлении с действием этих препаратов на устойчивость к острой гипоксии различного генеза в эксперименте на мышах. Установлено, что однократное введение эмоксипина, реамберина и мексидола в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, увеличивает физическую работоспособность вне зависимости от влияния изученных препаратов на устойчивость к гипоксии. Показано, что актопротекторное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты связано с их антидепрессивной активностью и проявляется оптимальным чередованием активной и пассивной стратегий адаптации в условиях неизбежной физической нагрузки. Влияние изученных лекарственных средств (ЛС) на устойчивость к острой гипоксии носит неоднозначный характер и существенно зависит от вида гипоксии и химического строения ЛС. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) оказывает антигипоксическое действие при гипоксической гипоксии. Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) вызывает антигипоксический эффект при гиперкапнической гипоксии. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, обладает протекторным действием как при гипоксической, так и при гиперкапнической гипоксии. При гемической и гистотоксической формах острой гипоксии производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты ускоряют ее фатальный исход. Это касается сукцинат-содержащих препаратов (реамберина и мексидола) в случае гемической гипоксии и всех изученных ЛС в случае гистотоксической гипоксии. Установленные факты позволяют конкретизировать показания и противопоказания к назначению эмоксипина, реамберина и мексидола с целью увеличения эффективности и безопасности их применения для повышения физической работоспособности и коррекции гипоксических состояний различного происхождения.

Ключевые слова: физическая работоспособность, острая гипоксия, производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты

DOI: 10.1134/S0869813919030099

Физическая работоспособность является важнейшей основой адаптивного поведения, обеспечивающего активное преодоление жизнеугрожающих ситуаций, а также поиск пищи и укрытия в неблагоприятных условиях окружающей среды [1]. В первую очередь это касается представителей животного мира, обитающих в усло-

виях дикой природы, и в значительно меньшей степени относится к обыденной жизни современного человека. Тем не менее, высокая физическая работоспособность определяет успех в спорте высоких достижений и отдельных видах профессиональной деятельности, связанных с экстремальными нагрузками (подготовка личного состава спецподразделений силовых структур, исследователей Арктики, космонавтов и т.д.). В связи с этим изыскание физиологически обоснованных подходов к повышению физической работоспособности традиционно привлекает внимание заинтересованных ведомств. Такие подходы в значительной степени связаны с повышением устойчивости к гипоксии [1, 2], в частности, за счет использования лекарственных средств (ЛС), снижающих потребность в кислороде. К данной категории ЛС относятся отечественные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин и мексидол). Эти препараты обладают широким спектром мультитаргетных нейрорепаративных действий и высокой эффективностью в коррекции разнородных поражений нервной системы и внутренних органов [3–7]. В частности, эмоксипин, реамберин и мексидол предотвращают снижение переносимости острой гипоксической и/или циркуляторной гипоксии при экспериментальном сахарном диабете [8, 9]. Вполне вероятно, что эти производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты могут повышать устойчивость к гиперметаболической гипоксии. Такая возможность иллюстрируется способностью облучаемых ЛС вызывать нарастание устойчивости к адреналиновой интоксикации в прямой зависимости от их потенцирующего влияния на вазодилатацию в зонах тканевого повреждения [10]. Изложенные факты позволяют рассматривать производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты в качестве потенциальных актопротекторов, способных увеличивать физическую работоспособность за счет своего антигипоксического действия. Представленная статья посвящена исследованию влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на физическую работоспособность в сопоставлении с действием этих препаратов на устойчивость к острой гипоксии различного генеза в эксперименте на мышах. Дополнительно были изучены соответствующие эффекты α -липоевой кислоты (α -ЛК), которая ранее использовалась в качестве препарата сравнения при оценке антиишемической активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на интактных животных и при экспериментальном сахарном диабете [9, 11].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 5 серий экспериментов и было проведено на 660 половозрелых беспородных мышах обоего пола массой 18–25 граммов. Организация работы соответствовала этическим нормам, отраженным в российских и международных нормативно-правовых документах, регламентирующих эксперименты на животных [1]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 17 ноября 2016 г.). Во всех экспериментальных сериях изученные ЛС вводили однократно внутривентриально за 30 мин до моделирования физической нагрузки (I серия) или различных форм острой гипоксии (II–V серии). Каждое ЛС применяли в 3-х дозах, экстраполированных из разовых дозировок терапевтического диапазона для человека с учетом различий в величинах относительной площади поверхности тела [12]. Минимальной дозой изучаемого диапазона являлась $\frac{1}{2}$ от расчетного эквивалента средней терапевтической дозы (ЭSTD). В качестве максимальной дозировки использовался удвоенный ЭSTD. Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид, ФГУП “Московский эндокринный завод”, Россия) использовали в дозах 12.5, 25 и 50 мг/кг. Изученные дозы 1.5%-ного раствора реамберина (N-(1-дезоксидеокси-D-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат, ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Рос-

сия) составили 25, 50 и 100 мг/кг. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, ООО “НПК “Фармасофт”, Россия) применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Препарат α -ЛК (берлитион; Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия) применяли в дозах 50, 100 и 200 мг/кг ($\frac{1}{2}$ ЭСТД, ЭСТД и 2 ЭСТД соответственно). Все дозировки изучаемых ЛС вводили в конечном объеме 100 мл/кг (при необходимости препараты разводили в 0.9%-ном растворе NaCl). Мыши контрольных групп получали изотонический раствор NaCl в том же объеме.

Для изучения физической работоспособности в I серии экспериментов применяли тест “плавание до отказа”, моделирующий нагрузку смешанной (анаэробно-аэробной) направленности [1]. В работе использовалась модификация теста, предусматривающая принудительное плавание мышей без дополнительного отягощения в воде с температурой 20°C при высоте водного столба 20 см [12]. В качестве емкостей для плавания использовали стандартные пластиковые ведра, куда одновременно помещали по 5 мышей. О физической работоспособности животных судили по времени развития предельного утомления [1], которое в соответствии с рекомендациями [13] фиксировали в момент гибели мышей [12].

Устойчивость мышей к острой гипоксии оценивали с помощью гипоксической, гиперкапнической, гемической и гистотоксической моделей этого состояния (II–V серии эксперимента соответственно). Для моделирования острой гипоксической гипоксии использовали тест “асфиксии утопления” [14]. Для воспроизведения гиперкапнической гипоксии мышей помещали в индивидуальные, герметически закрывающиеся стеклянные емкости объемом 200 мл [1]. Гемическую гипоксию вызывали однократным введением нитрита натрия в дозе 200 мг/кг (20 мл/кг 1%-ного раствора NaNO, подкожно) [1]. Гистотоксическую гипоксию индуцировали разовой инъекцией нитропруссиды натрия в дозе 20 мг/кг (20 мл/кг 0.1%-ного раствора, внутрибрюшинно) [15]. Во всех случаях критерием устойчивости к острой гипоксии являлось время от момента ее индукции до гибели животных.

В соответствии с рекомендациями [13] отбор мышей для формирования экспериментальных групп во всех сериях проводили по принципу динамической (альтернативной) рандомизации [16], а регистрация изучаемых показателей осуществлялась исследователями, не осведомленными о принадлежности животных к конкретной группе.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между “нижним” (LQ, 25 перцентиль) и “верхним” (UQ, 75 перцентиль) квартилями. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна–Уитни. Оценку взаимосвязи между стандартизованными по соответствующим контролям результатами экспериментальных серий проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r_s). Аналогичный подход применялся в рамках мета-корреляционного анализа [17] для сопоставления полученных данных с результатами ранее проведенных исследований идентичного дизайна. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $p = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что все изученные производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты существенно увеличивали физическую работоспособность мышей (табл. 1). Это проявилось значительным нарастанием латентности фатального утомления, время развития которого достоверно увеличивалось при введении эмоксипина и реамберина во всем диапазоне использованных доз. Наиболее выраженный прирост физической работоспособности

Таблица 1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на физическую работоспособность мышей и их устойчивость к острой гипоксии различного происхождения [Ме (LQ-UQ)]

Показатели. Группы	“Плавание до отказа” (с)	Латентность гипоксической гибели (с)			
		гипоксическая гипоксия	гиперкапническая гипоксия	гемическая гипоксия	гистотоксическая гипоксия
Эмоксипин					
Контроль	313 (236–353)	41 (35–45)	332 (288–543)	2638 (2425–2751)	1759 (1226–2002)
½ ЭСТД (12.5 мг/кг)	440 * (364–523)	59 (35–65)	313 (242–391)	2842 (2463–3048)	798 * (629–890)
ЭСТД (25 мг/кг)	365 * (303–401)	54 * (42–59)	282 (168–385)	3743 (1935–5203)	1561 (1009–1736)
2 ЭСТД (50 мг/кг)	375 * (324–445)	57 * (39–60)	262 * (63–307)	4473 (2280–6383)	1348 (544–1654)
Реамберин					
Контроль	313 (236 – 353)	40 (34–44)	332 (288–543)	2638 (2425–2751)	1759 (1226–2002)
½ ЭСТД (25 мл/кг)	408 * (318–456)	41 (39–44)	490 (405–579)	2593 (2105–3037)	1454 * (855–1671)
ЭСТД (50 мл/кг)	368 * (308–455)	40 (37–46)	574 * (400–666)	1994* (1425–2421)	1013 * (680–1265)
2 ЭСТД (100 мл/кг)	388 * (286–420)	40 (39–42)	545 * (444–622)	1735 * (1628–1859)	1072 * (776–1197)
Мексидол					
Контроль	313 (236–353)	41 (35–45)	332 (288–543)	2638 (2425–2751)	1759 (1226–2002)
½ ЭСТД (25 мг/кг)	330 (248–455)	56 * (37–66)	466 * (370–631)	1611* (1307–1861)	944 * (780–1143)
ЭСТД (50 мг/кг)	318 (294–456)	58 * (43–69)	399 (320–433)	1500* (1368–1733)	1335 * (1111–1455)
2 ЭСТД (100 мг/кг)	444 * (423–493)	55 * (46–62)	399 (298–442)	2222 * (1982–2440)	1621 (1301–1687)
α-Липоевая кислота					
Контроль	313 (236–353)	40 (34–44)	332 (288–543)	2638 (2425–2751)	1759 (1226–2002)
½ ЭСТД (50 мг/кг)	383 (300–442)	45 * (43–48)	226 * (151–294)	2943 * (2528–3128)	768 * (435–942)
ЭСТД (100 мг/кг)	358 (299–396)	49 * (44–51)	198 * (108–237)	5131 (2134–6481)	589 * (451–828)
2 ЭСТД (200 мг/кг)	348 (271–420)	51 * (47–58)	97 * (65–139)	1196 * (995–1566)	672 * (513–967)

Примечание. 1) в каждой группе по 10 мышей; 2) мышам контрольных групп вместо изучаемых лекарственных средств вводили эквивалентное количество 0.9%-ного раствора NaCl; 3) * – $p \leq 0.05$ по сравнению с соответствующей группой контроля; показатели, по которым установлены достоверные отличия от контроля, выделены полужирным шрифтом.

наблюдался при использовании этих препаратов в минимальных дозировках. Эмоксипин в дозе ½ ЭСТД увеличивал переносимость физической нагрузки на 40.6% от значений контроля. Введение реамберина в минимальной дозе увеличивало физическую работоспособность мышей на 30.4%. При увеличении дозировок эмоксипина и реамберина выраженность их стимулирующего влияния на физическую работоспособность снижалась. Применение эмоксипина в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2 ЭСТД) увеличивало физическую работоспособность лишь

на 16.6 и 19.8% соответственно. Использование реамберина в тех же дозах повышало физическую работоспособность только на 17.6–24%. Мексидол в отличие от эмоксипина и реамберина увеличивал физическую работоспособность в единственной дозе (2 ЭСТД). Следует заметить, что применение максимальной дозы мексидола приводило к нарастанию длительности принудительного плавания на 41.9%, т.е. вызывало эффект, сопоставимый с действием эмоксипина в минимальной дозе. Препарат сравнения (α -ЛК) не влиял на физическую работоспособность мышей ни в одной из примененных доз.

Влияние изученных препаратов на устойчивость мышей к острой гипоксии носило неоднозначный характер и существенно зависело от вида гипоксии, химического строения ЛС и их дозировки. Это положение наглядно иллюстрируется влиянием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии. Было установлено, что изолированное производное янтарной кислоты (реамберин) не оказывает значимого влияния на устойчивость мышей к острой гипоксической гипоксии, в то время как производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) и препарат сравнения (α -ЛК) увеличивают длительность жизни мышей в условиях асфиксии (табл. 1). Наиболее выраженное антигипоксическое действие продемонстрировал мексидол, увеличивавший продолжительность жизни мышей на 34.1–41.5%. Эмоксипин несколько уступал мексидолу, увеличивая устойчивость к асфиксии на 31.7–39% в относительно высоких дозах (ЭСТД и 2 ЭСТД). Антигипоксическое действие α -ЛК нарастало по мере увеличения дозировок. $\frac{1}{2}$ ЭСТД α -ЛК увеличивала латентность асфиксической гибели лишь на 12.5%, в то время как 2 ЭСТД данного ЛС продлял жизнь животных на 27.5%, т.е. оказывал антигипоксический эффект, сопоставимый с действием максимальных доз эмоксипина и мексидола.

Не меньшего внимания заслуживает действие изученных ЛС на устойчивость к гиперкапнической гипоксии (гипоксии гермообъема), переносимость которой вполне сопоставима с длительностью жизни при принудительном плавании (табл. 1). Как видно, сукцинат-содержащие препараты (реамберин и мексидол) значительно увеличивали время жизни мышей в условиях гиперкапнической гипоксии. Прежде всего это касается реамберина, пролонгировавшего жизнь мышей на 72.9% при введении в средней дозе и на 64.2% в максимальной дозе. Мексидол продемонстрировал менее выраженную антигипоксическую активность, увеличивая длительность жизни мышей в гермообъеме только на 40.4% при использовании в единственной (минимальной) дозе. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) и препарат сравнения (α -ЛК) качественно отличались от сукцинат-содержащих ЛС (реамберина и мексидола) по направленности влияния на устойчивость к гиперкапнической гипоксии. Данное положение наиболее ярко проявилось при введении α -ЛК, которая в прямой зависимости от дозы на 29.2–68.1% ускоряла гибель мышей в гермокамере. Эмоксипин оказал аналогичное действие только в максимальной дозировке, вызывавшей снижение устойчивости к гиперкапнической гипоксии на 21.1%.

Действие изученных препаратов на устойчивость к острой гемической гипоксии значительно отличалось от их влияния на переносимость гипоксии гермообъема. В случае сукцинат-содержащих ЛС (реамберина и мексидола) это проявилось качественной инверсией антигипоксического действия, наблюдавшегося в III серии экспериментов (табл. 1). В условиях интоксикации метгемоглобинообразователем (NaNO) реамберин сокращал время жизни животных на 24.4% при введении в средней дозе и на 34.2% в максимальной дозе. Мексидол оказывал аналогичное действие во всем диапазоне изученных доз с наибольшим потенцированием нитритной интоксикации при использовании относительно низких дозировок ($\frac{1}{2}$ ЭСТД и ЭСТД). Устойчивость к гемической гипоксии под действием мексидола

снизилась на 38.9% при введении в минимальной дозе и на 43.1% в средней дозе. Увеличение дозы мексидола до 2 ЭСТД ускорило фатальный исход гемической гипоксии лишь на 15.8%. Эмоксипин проявил заметную, но статистически незначимую тенденцию к пролонгированию жизни мышей после затравки NaNO. Отдельного рассмотрения заслуживают эффекты препарата сравнения (α -ЛК), который оказывал разнонаправленное влияние на устойчивость к острой гемической гипоксии в зависимости от использованных доз. Введение α -ЛК в дозе $\frac{1}{2}$ ЭСТД достоверно увеличивало продолжительность жизни животных на 11.6%, в то время как применение максимальной дозы препарата сравнения ускорило гибель мышей на 54.7%.

Результаты V серии экспериментов продемонстрировали однозначное негативное влияние всех изученных ЛС на устойчивость к острой гистотоксической гипоксии (табл. 1). Реамберин и α -ЛК достоверно сокращали устойчивость к гистотоксической гипоксии во всем диапазоне применявшихся доз. Отягощающее действие реамберина существенно зависело от дозы, что проявилось сокращением жизни животных на 17.3, 42.4 и 39.1% при использовании минимальной, средней и максимальной дозировок соответственно. Аналогичная форма дозовой зависимости еще более выраженного эффекта была установлена для α -ЛК, которая снижала устойчивость к гистотоксической гипоксии на 56.3% в дозе $\frac{1}{2}$ ЭСТД, на 66.5% в дозе ЭСТД и на 61.8% в дозе 2 ЭСТД. Производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) ускоряли фатальный исход гистотоксической гипоксии при использовании в относительно низких дозах. Наибольшая выраженность этого действия наблюдалась при введении минимальной дозы эмоксипина, сокращавшей переносимость гистотоксической гипоксии на 54.6%. Менее выраженный эффект такой же направленности был отмечен для мексидола, который ускорял гибель мышей на 46.3% при введении в дозе $\frac{1}{2}$ ЭСТД и на 24.1% в дозе ЭСТД.

Стандартизация медианных параметров экспериментальных серий по медианам соответствующих контролей с последующим корреляционным анализом продемонстрировала отсутствие значимой зависимости между влиянием изученных препаратов на физическую работоспособность и их действием на устойчивость к изученным видам острой гипоксии ($r_s = -0.147 - 0.350$; $p = 0.265 - 0.649$). Отсутствие подобной зависимости подтверждается также результатами мета-корреляционного сопоставления полученных данных с результатами предыдущих исследований, выполненных по идентичному дизайну. Было установлено, что повышение физической работоспособности под действием изученных препаратов (табл. 1) не зависело от их влияния на устойчивость к циркуляторной гипоксии (острой церебральной ишемии) [9] и адреналиновой интоксикации [10] ($r_s = -0.168 - 0.126$; $p = 0.601 - 0.696$). Более того, мета-корреляционное сопоставление полученных данных с результатами ранее выполненных исследований продемонстрировало существенную зависимость всех рассматриваемых в представленной работе эффектов от психотропного действия изученных ЛС. Прежде всего это касается “плавания до отказа”, длительность которого под действием изученных препаратов прямо коррелировала с соответствующими значениями продолжительности “поведения отчаяния” в плавательном тесте Porsolt (рис. 1А) и обратно – с иммобильностью в тесте “подвешивания за хвост” по Steru (рис. 1Б). Оба этих теста предназначены для выявления потенциальных антидепрессантов по критерию сокращения времени “поведения отчаяния” (иммобильности) в условиях неизбежного стресса. Обсуждаемые корреляции иллюстрируют неоднозначную связь между известной антидепрессивной активностью изученных ЛС [18] и их способностью повышать физическую работоспособность мышей (табл. 1). По-видимому, прямая корреляция показателей длительности жизни в условиях принудительного плавания с продолжительностью “поведения отчаяния” в тесте Porsolt (рис. 1А) отражает способность изученных ЛС к своевременной мобилизации “толерантной” (пассивной) стратегии адаптации [19], ресурсосбе-

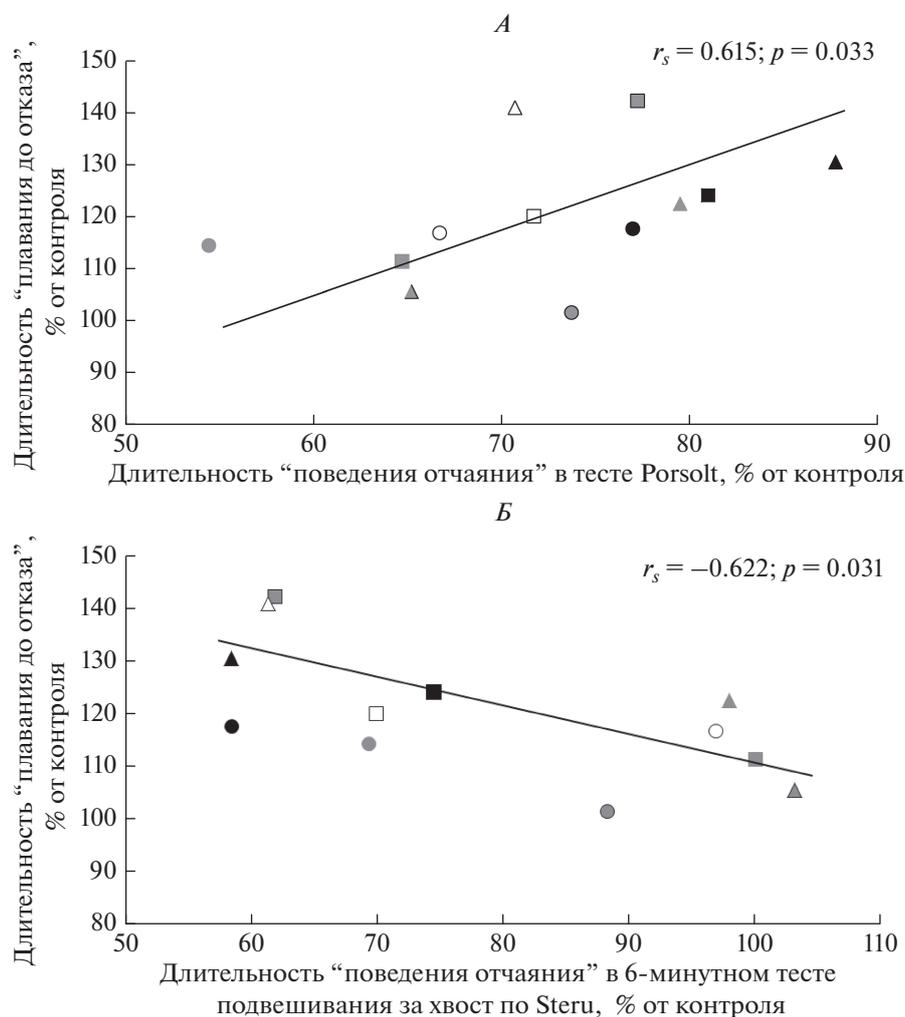


Рис. 1. Мета-корреляционный анализ зависимости между влиянием изученных препаратов на физическую работоспособность мышей и "поведение отчаяния" в тестах Porsolt (А) и Steru (Б). * – в мета-корреляционном анализе использовались стандартизованные показатели длительности "плавания до отказа" (табл. 1) и "поведения отчаяния", представленные в публикации [18]; треугольником обозначены ½ ЭСТД, кругом – ЭСТД, квадратом – 2 ЭСТД; серая заливка – α -липовая кислота; черная заливка – реамберин; серая заливка с очерченными контурами – мексидол; прозрачная заливка с очерченными контурами – эмоксипин.

регающий характер который препятствует гибели при длительном вынужденном плавании [20]. Данное положение хорошо согласуется с рекомендациями для моряков, изложенными в "базисных принципах выживания в море" [20]. Вместе с тем, удержание на воде в не меньшей степени требует активных физических усилий (т.е. "резистентной" стратегии адаптации), что иллюстрируется отрицательной корреляцией между длительностью жизни в тесте "плавание до отказа" и временем иммобильности в тесте Steru (рис. 1Б). Установленная закономерность позволяет рассматривать производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты в качестве свое-

образных адаптогенов (актопротекторов), обеспечивающих оптимальное чередование адаптационных стратегий [19] в экстремальных условиях принудительного плавания. Вполне возможно, что актопротекторная активность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты обусловлена их модулирующим действием на церебральную дофаминергическую нейропередачу [21], от состояния которой в значительной степени зависят как адаптация к принудительному плаванию [20], так и фенотип антидепрессивного эффекта [22].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что из всей совокупности изученных препаратов только два ЛС отвечают формальным критериям принадлежности к антигипоксантам, которые должны проявлять протекторное действие не менее чем на двух моделях гипоксии [1]. Это касается мексидола и α -ЛК. Оба этих препарата во всех использованных дозах увеличивали устойчивость к острой гипоксической гипоксии. Кроме того, мексидол повышает переносимость гиперкапнической гипоксии, а α -ЛК пролонгирует жизнь мышей при гемической гипоксии. В обоих случаях препараты проявляли антигипоксическое действие в минимальных дозах. Стоит заметить, что частота обнаружения антигипоксического действия в совокупности изученных препаратов снижалась по мере приближения моделируемого блока доставки O_2 к дистальным сегментам системы транспорта кислорода. На модели острой гипоксической гипоксии (асфиксии) была установлена антигипоксическая активность 3-х ЛС (эмоксипина, мексидола и α -ЛК). При острой гиперкапнической гипоксии антигипоксическое действие продемонстрировали только 2 препарата (реамберин и мексидол). На модели гемической гипоксии протекторный эффект был установлен лишь для препарата сравнения (α -ЛК) в минимальной дозе. В условиях блока тканевой утилизации кислорода (при гистотоксической гипоксии) ни один из изученных препаратов не оказал протекторного действия. Прямо противоположная закономерность наблюдалась в отношении отягощающего действия изученных препаратов на различных моделях острой гипоксии (табл. 1). При гистотоксической гипоксии все 4 препарата достоверно сокращали продолжительность жизни мышей. В условиях гемической гипоксии 3 ЛС (реамберин, мексидол и α -ЛК в максимальной дозе) ускоряли гибель животных. При гиперкапнической гипоксии отягощающее действие продемонстрировали 2 ЛС (эмоксипин и α -ЛК). Ни один из изученных препаратов не оказал отягощающего действия в условиях острой гипоксической гипоксии (табл. 1). Полученные данные позволяют считать, что антигипоксический потенциал производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты реализуется только в условиях гипоксической и гиперкапнической гипоксии. При этом антигипоксическая активность производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) наилучшим образом проявляется в условиях острой гипоксической гипоксии, а противогипоксическое действие производных янтарной кислоты (реамиберина и мексидола) – в условиях острой гиперкапнической гипоксии.

Отдельного анализа заслуживают результаты мета-корреляционного сопоставления психотропных эффектов производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты с их влиянием на устойчивость к острой гиперкапнической, гемической и гистотоксической гипоксии. Данный раздел обобщающего анализа продемонстрировал очевидное соответствие между действием изученных препаратов на интенсивность компульсивного “закапывания шариков” [23] и переносимость двух разнородных форм гипоксии – гиперкапнической (рис. 2А) и гистотоксической (рис. 2Б). Как видно, в обоих случаях устойчивость к острой гипоксии после введения изученных ЛС уменьшалась по мере нарастания их угнетающего действия на “закапывание шариков”. При этом важно подчеркнуть, что подавление “закапывания шариков” под действием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты отражает седативный эффект этих ЛС [23]. Неблагоприятное влияние седативного эффекта на

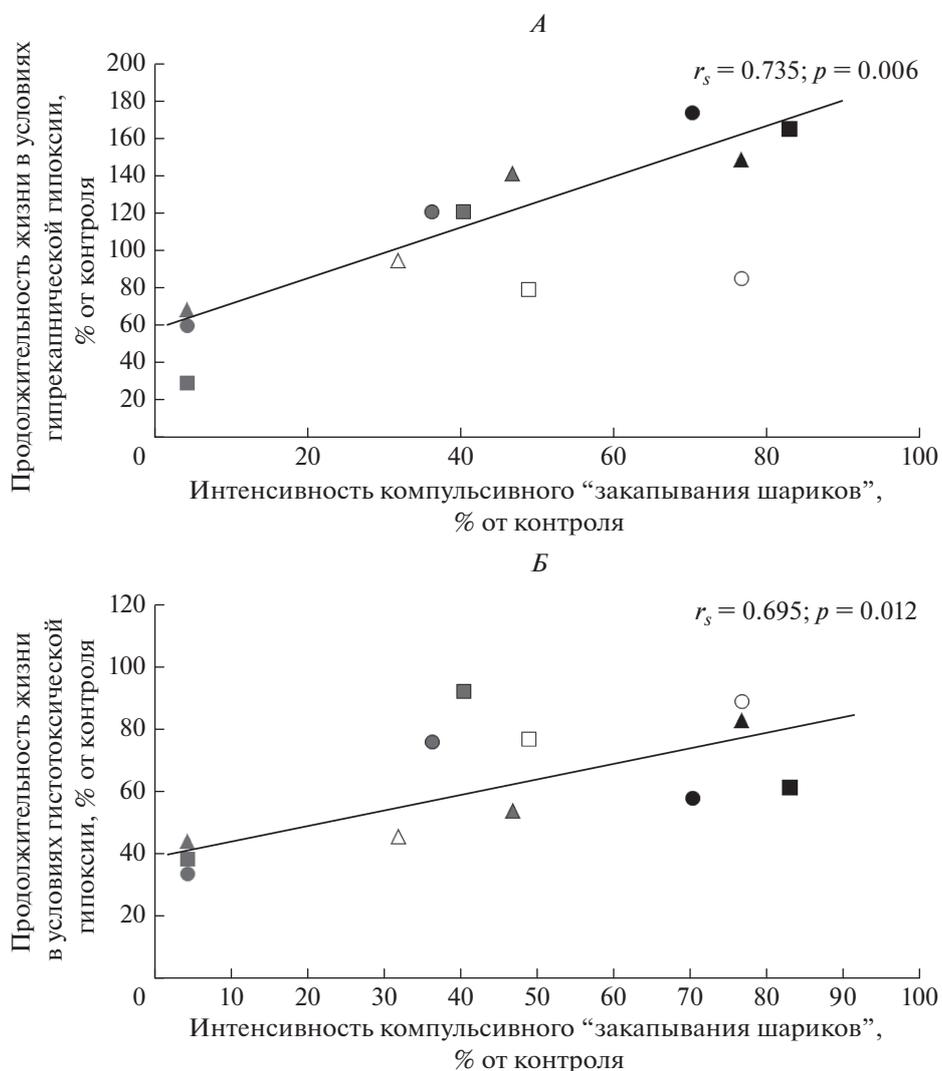


Рис. 2. Мета-корреляционный анализ зависимости между влиянием изученных препаратов на интенсивность компульсивного “закапывания шариков” и продолжительность жизни в условиях гиперкапнической (А) и гистотоксической (Б) гипоксии. * – в мета-корреляционном анализе использовались стандартизованные показатели продолжительности длительности жизни в условиях гиперкапнической и гистотоксической гипоксии (табл. 1) и интенсивность поведения закапывания шариков, представленные в публикации [23]; треугольником обозначены ½ ЭСТД, кругом – ЭСТД, квадратом – 2 ЭСТД; серая заливка – α -липовая кислота; черная заливка – реамберин; серая заливка с очерченными контурами – мексидол; прозрачная заливка с очерченными контурами – эмоксипин.

устойчивость мышей к изученным формам острой гипоксии отчетливо прослеживается на примере препарата сравнения (α -ЛК). Данное ЛС в прямой зависимости от дозы подавляет активность мышей в “открытом поле” [18] и уменьшает продолжительность их жизни в условиях гиперкапнической и гистотоксической гипоксии. В условиях гемической гипоксии обсуждаемая закономерность характеризу-

валась существенными особенностями, которые проявились протекторным действием α -ЛК в минимальной дозе, отсутствием значимого эффекта в средней дозе и отягощающим действием в максимальной дозировке. При этом в ранее проведенном эксперименте на крысах было показано, что α -ЛК в дозах эквивалентных $\frac{1}{2}$ ЭСТД и ЭСТД для мышей, увеличивает двигательную активность в “приподнятом крестообразном лабиринте”, а в дозе, эквивалентной 2 ЭСТД, подавляет “рискованное поведение” животных [24].

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты обладают актопротекторным действием, которое связано с их антидепрессивной активностью и проявляется оптимальным чередованием активной и пассивной стратегий адаптации в условиях не избегаемой физической нагрузки. Актопротекторное действие эмоксипина, реамберина и мексидола не зависит от их влияния на устойчивость к острой гипоксии, происхождение которой в значительной степени определяет направленность модулирующего действия этих препаратов. Антигипоксическое действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты развивается главным образом в условиях острой гипоксической гипоксии (для эмоксипина и мексидола) и/или острой гиперкапнической гипоксии (для мексидола и реамберина). При иных формах острой гипоксии производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты ускоряют ее фатальный исход. Это касается сукцинат-содержащих ЛС (реамберина и мексидола) в случае гемической гипоксии и всех изученных препаратов в случае гистохимической гипоксии. Установленные факты позволяют конкретизировать показания и противопоказания к назначению эмоксипина, реамберина и мексидола с целью увеличения эффективности и безопасности их применения для повышения физической работоспособности и коррекции гипоксических состояний различного происхождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М. Изд-во Гриф и К. 2012. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guide to carrying out preclinical researches of medicines]. Under the editorship of A.N. Mironov. M. Signature stamp and To publishing house; 2012.]
2. *Oliyunk S., Oh S.* The pharmacology of actoprotectors: Practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 20(5): 446–456. 2012.
3. *Попова О.А., Кудрин В.С., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Неробкова Л.Н., Капица И.Г., Воронина Т.А., Вальдман Е.А.* Влияние мексидола на нейрохимические изменения в структурах мозга крыс при моделировании паркинсонического синдрома. *Вестник РГМУ*. 1: 54–58. 2008. [*Popova O.A., Kudrin V.S., Klodt P.M., Narkevich V.B., Nerobkova L.N., Kapitsa I.G., Voronina T.A., Valdman E.A.* The effect of Mexidol on neurochemical changes in the brain structures of rats in the simulation of parkinson syndrome. *Bulletin RSMU*. 1: 54–58. 2008. (In Russ.)].
4. *Воронина Т.А.* Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 12: 85–90. 2012. [*Voronin T.A.* Mexidol: a spectrum of pharmacological effects. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 12: 85–90. 2012. (In Russ.)].
5. *Новиков В.Е., Лосенкова С.О.* Фармакология производных 3-оксипиридина. *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии*. 3(1): 2–14. 2004. [*Novikov V.E. Losenkova S.O.* Pharmacology of 3-hydroxypyridine derivatives. *Rev. Clin. Pharmacol. Drug Therapy*. 3(1): 2–14. 2004. (In Russ.)].
6. *Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н.* Метаболические корректоры гипоксии. *СПб. Информ-навигатор*. 2010. [*Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Gypsy V.N.* Metabolicheskie korrektory gipoksii [Metabolic correctors of hypoxia]. *SPb. Inform- navigator*. 2010. (In Russ.)].
7. *Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D.* Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants. *Bull. Exp. Biol. Med.* 153(3): 336–339. 2012.
8. *Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Пряхина К.Е.* Влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей. *Эксперим. и клинич. фармакология*. 9: 17–22. 2015. [*Volchegorsky I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Pryakhina K.E.* Effect of emoxipin and mexidol on re-

- sistance to acute cerebral ischemia in alloxan diabetes in mice. *Eksp. Klin. Farmakol.* 9: 17–22. 2015. (In Russ.).
9. 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. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 6: 53–59. 2016. [Volchegorsky I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Fayzullin R.M. Effect of reamberin and α -lipoic acid on resistance to acute cerebral ischemia in experimental diabetes mellitus. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 6: 53–59. 2016. (In Russ.).]
 10. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. Effects of 3-hydroхурпидин and succinic acid derivatives on resistance to acute adrenaline intoxication and formalin edema in mice. *Pharmac. Chem. J.* 48(9): 567–570. 2014.
 11. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е., Малкин М.П., Калугина А.В. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой церебральной ишемии в эксперименте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 12: 123–127. 2014. [Volchegorskii I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Fayzullin R.M., Pryakhina K.E., Malkin M.P., Kalugin A.V. The effect of 3-oxopyridine and succinic acid derivatives on the resistance to acute cerebral ischemia. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 12: 123–127. 2014. (In Russ.).]
 12. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. Изд-во Челябинского гос. пед. университета. 2000. [Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktcii organizma [Experimental modeling and laboratory assessment of adaptive reactions of an organism]. Chelyabinsk. Publishing house of the Chelyabinsk state pedagogical university. 2000].
 13. Александров И.В., Егорова Е.И., Васина Е.Ю., Новиков В.К., Матыко П.Г., Галагудза М.М. Экспериментальные исследования на животных в эпоху трансляционной медицины. Какими им быть? Трансляционная медицина. 4(2): 52–70. 2017. [Aleksandrov I.V., Egorova E.I., Vasina E.Yu., Novikov V.K., Matyko P.G., Galagudza M.M. Experimental studies on animals in the era of translational medicine. What should they be? *Translational medicine.* 4 (2): 52–70. 2017. (In Russ.).]
 14. Кулинский В.И., Ольховский И.А., Ковалевский А.Н. Защитное действие агонистов альфа-2-адренорецепторов при гипоксической гипоксии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 101(6): 669–671. 1986. [Kulinsky V.I., Olkhovskiy I.A., Kovalevskiy A.N. The protective effect of alpha-2 adrenoceptor agonists during hypoxic hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 101 (6): 669–671. 1986. (In Russ.).]
 15. Курбанов А.И., Самойлов Н.Н., Стратуенко Е.Н., Катунина Н.П., Шабанов П.Д. Антигипоксическая активность новых производных 3-оксипиридина. *Психофармакол. и биол. наркол.* 6(1–2): 1164–1170. 2006. [Kurbanov A.I., Samoilov N.N., Stratienko E.N., Katunina N.P., Shabanov P.D. Antihypoxic activity of new 3-hydroхурпидин derivatives. *Psychopharmacology and biology narcology.* 6(1–2): 1164–1170. 2006. (In Russ.).]
 16. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М. Медицина. 1985. [Dvoirin V.V., Klimenkov A.A. Metodika kontroliruemyykh klinicheskikh ispytaniy [Methods of controlled clinical trials]. M. Medicine. 1985. (In Russ.).]
 17. Peikova E., Tarpey T., Huang L., Deng L. Interpreting meta-regression: Application to recent controversies in antidepressants' efficacy. *Stat Med.* 32(17): 2875–2892. 2013.
 18. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М. Исследование антидепрессивной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на мышах. *Эксперим. и клинич. фармакология.* 76(7): 6–10. 2013. [Volchegorsky I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Fayzullin R.M. The study of the antidepressant activity of derivatives of 3-hydroхурпидин and succinic acid in an experiment on mice. *Eksp. Klin. Farmakol.* 76(7): 6–10. 2013. (In Russ.).]
 19. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов. *Успехи совр. биологии.* 112(5–6): 697–712. 1992. [Kulinsky V.I., Olkhovskiy I.A. Two adaptation strategies under adverse conditions are resistant and tolerant. The role of hormones and receptors. *Successes of modern biology.* 112(5–6): 697–712. 1992. (In Russ.).]
 20. De Kloet E.R., Molendijk M.L. Coping with the forced swim stressor: Towards understanding an adaptive mechanism. *Neural Plasticity.* 2016 (6503162): 1–13. 2016.
 21. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е. Effects of derivatives of 3-hydroхурпидин and succinic acid on stereotypical behavior and catalepsy in mice. *Neurosci. Behav. Physiol.* 48(8): 947–953. 2018.
 22. Lavergne F., Jay T.M. A new strategy for antidepressant prescription. *Front Neurosci.* 4(192): 1–13. 2010.
 23. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на обсессивно-компуль-

- сивную активность мышей в тесте “закапывания шариков”. Эксперим. и клинич. фармакология. 10: 10–14. 2014. [Volchegorsky I.A., Miroshnichenko I.Yu., Rassokhina L.M., Fayzullin R.M., Pryakhina K.E. Effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on obsessive-compulsive activity of mice in the balls instillation test. Eksp. Klin. Farmakol. 10: 10–14. 2014. (In Russ.)].
24. Volchegorskii I.A., Miroshnichenko I.Y., Rassokhina L.M., Faizullin R.M., Malkin M.P., Pryakhina K.E., Kalugina A.V. Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives. Bull. Exp. Biol. Med. 158(6): 756–761. 2015.

The Effect of 3-Hydroxypyridine and Succinic Acid Derivatives on the Physical Performance of Mice and Their Resistance to Acute Hypoxia of Different Origins

I. A. Volchegorskii^{a,*}, I. U. Miroshnichenko^a, L. M. Rassokhina^a, M. P. Malkin^a

^aSouth Ural State Medical University, 454092Chelyabinsk, Russia

*e-mail: volcheg@yandex.ru

Abstract—We studied the effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipin, reamberin and mexidol) on physical performance in comparison with the effect of these drugs on the resistance to acute hypoxia of different origins in the experiment on mice. It was found that a single administration of emoxipin, reamberin and mexidol in doses equivalent to human therapeutic range increases physical performance regardless of the effect of the studied medications on resistance to hypoxia. It was shown that the actoprotective action of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives is associated with their antidepressant activity and is manifested by the optimal alternation of active and passive adaptation strategies under conditions when physical activity is unavoidable. The effect of the studied drugs on the resistance to acute hypoxia is complex and depends significantly on the type of hypoxia and the chemical structure of the drug. The isolated derivative of 3-hydroxypyridine (emoxipin) exerts an antihypoxic effect in hypoxic hypoxia. The isolated succinic acid derivative (reamberin) causes an antihypoxic effect in hypercapnic hypoxia. Mexidol, which is simultaneously a derivative of 3-hydroxypyridine and succinic acid, has a protective action in both hypoxic and hypercapnic hypoxia. In hemic and histotoxic forms of acute hypoxia, the derivatives of 3-hydroxypyridines and succinic acid accelerate its fatal outcome. This applies to succinate-containing drugs (reamberin and mexidol) in the case of hemic hypoxia and all studied drugs in the case of histotoxic hypoxia. These evidences allow to specify the indications and contraindications for the administration of emoxipin, reamberin and mexidol with the goal of increasing the effectiveness and safety of their use to increase physical performance and correct hypoxic conditions of different origins.

Keywords: physical performance capacity, acute hypoxia, derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acid

ЦИТИРОВАТЬ:

Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Малкин М.П. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на физическую работоспособность мышей и их устойчивость к острой гипоксии различного генеза. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 105(3): 363–374.

DOI: 10.1134/S0869813919030099

TO CITE THIS ARTICLE:

Volchegorskii I.A., Miroshnichenko I.U., Rassokhina L.M., Malkin M.P. The Effect of 3-Hydroxypyridine and Succinic Acid Derivatives on the Physical Performance of Mice and Their Resistance to Acute Hypoxia of Different Origins. Russian Journal of Physiology. 105(3): 363–374.

DOI: 10.1134/S0869813919030099