

УДК 616.379-008.64-085+557.146.1

ВПЛИВ МЕКСИДОЛУ ТА ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Вансович В.Є., Защук Р.Г.

Одеський національний медичний університет

Автори досліджували вплив роздільного та одночасного застосування мексидола (МД) і ліпоєвої кислоти (ЛК) у щурів в умовах стрептозотоцинової моделі периферичної полінейропатії. Показана нормалізація швидкості проведення збудження по хвостовому нерву у щурів в результаті введення їм МД і ЛК. Найбільшою мірою нормалізація зазначеного показника реєструвалася при введенні МД та спільного застосування МД з ЛК. По всій видимості, ефекти подібного поєднання препаратів доцільно тестувати у хворих з синдромом діабетичної стопи з дистальними периферичними полінейропатіями.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, швидкість проведення збудження, мексидол, ліпоєва кислота

Актуальність теми

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне метаболічне захворювання, яке характеризується зрушенням метаболізму глюкози завдяки недостатності інсуліну [1, 2]. Захворювання спричиняє виражені ураження практично всіх органів і систем людини. Найчастішим ускладненням ЦД є діабетичні ураження серцево-судинної та нервової систем [3]. Ушкодження нервової системи при ЦД проявляється периферичною діабетичною нейропатією (ДН), яка розвивається внаслідок діабетичної мікроангіопатії та характеризуються прогресуючою загибеллю аксонів периферичних нервів, що сприяє зниженню функціональної активності нервів [1].

Найбільш частим проявом ДН є дистальна симетрична полінейропатія (ДСН), при якій уражуються ніжні кінцівки. Останнє висвітлює важливий внесок ДСН у розвиток синдрому діабетичної стопи (СДС), в якому поєднуються нейропатичні та судинні ускладнення ЦД. Важливо, що нейропатична та нейроішемічна форми СДС за частотою переважають над ішемічною формою [4]. Ефективна фармакотерапія ДСН на ранніших стадіях СДС перешкоджає розвитку цього синдрому та знижує потребу в хірургічних втручаннях на стопах. В зв'язку з цим проблема фармакотерапії ДСН є актуальною для широкого кола фахівців. **Мета роботи** – дослідження впливу роздільного та сумісного застосування мексидолу (МД) та аліпоєвої кислоти (ЛК) на функціональну активність периферичних нервових волокон.

Матеріал та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту. Щурів містили у стаціонарних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви, вологістю 60% і температурою 22 ± 1 °С.

Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) відтворювали через в/очер застосування стрептозотоцину (СТЗ, 60 мг/кг; 'Serva', Німеччина). Його формування у щурів підтверджували на 2-у добу після введення СТЗ через визначення рівня глюкози в крові щурів, отриманій з хвостової вени, за допомогою стріп-смуги ('One Touch', Німеччина). До послідоючих дослідів обиралися лише ті щури, концентрація глюкози в крові яких перевищувала 15 ммоль/л. Щурів досліджували 6 тижнів без лікування, - цей термін є достатнім для формування експериментальної діабетичної полінейропатії (ЕДП) [5], - після чого починали лікування ЕДП. Препарати вводили, починаючи з 7 тижня впродовж 4 послідоючих тижней, одноразово на добу 6 разів на тиждень.

Виділяли такі групи: 1) контрольна, щурам котрої вводили розчин натрієвого цитратного буферу (рН = 4,5); 2) щури із ЕДП, лікування яким не проводили; 3) щури із ЕДП, яким вводили МД (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат; 30 мг/кг, «Фармасофт», Росія); 4) щури із ЕДП, яким вводили ЛК (Тіогама, 50 мг/кг; «Верваг Фарма ГмбХ», Німеччина); 5) щури із ЕДП, яким сумісно вводили МД і ЛК. Для оцінки функціональної активності периферичної нервової системи в щурів із ЕДП вимірювали швидкість проведення збудження (ШПЗ) по хвостовому нерву засобом, котрий описаний в досліджен-

нях [5]. Визначення проводили на 3-ю та 6-у доби кожного тижня лікування (тобто впродовж 7-10 тижней дослідів). За нормалізацією ШПЗ по хвостовому нерву висловлювали про ефективність застосування окремого лікувального комплексу. Отримані дані обчислювали статистично.

Результати та їх обговорення

До початку дослідів ШПЗ по хвостовому нерву у щурів всіх груп дорівнювала в середньому $28,9 \pm 1,8$ м/с. Після введення СТЗ ШПЗ у щурів знижувалася впродовж 6 тижнів – до моменту розвитку ЕДП. На 6-му тижні досліджень ШПЗ була мінімальною - в середньому в 1,5-2,5 разів меншою ($P < 0,05$) відносно початкових даних. В групі щурів, яким, починаючи з 6 тижня, лікування не проводили, ШПЗ продовжувала прогресивно знижатися. Цей показник на 10-ий тиждень дослідження дорівнював $11,1 \pm 0,9$ м/с.

Досліджуваний показник у групі щурів, яким, починаючи з 6 тижня, вводили МД, на 8-ий тиждень дослідження дорівнював $23,3 \pm 1,8$ м/с, що було в 2 рази більше, ніж відповідний показник в групі щурів із ЕДП без лікування ($P < 0,05$). ШПЗ по хвостовому нерву в даній групі продовжувала зростати та становила наприкінці дослідів $29,7 \pm 1,9$ м/с, що було більше відповідних показників в групі щурів із ЕДП без лікування ($P < 0,05$).

Показники ШПЗ по хвостовому нерву у щурів, яким вводили ЛК, на 9-ий тиждень дослідження дорівнювали $21,3 \pm 1,8$ м/с, що було в 1,9 рази більше, ніж відповідний показник в групі щурів із ЕДП без лікування ($P < 0,05$).

У групі щурів, яким, починаючи з 6 тижня, разом вводили МД та ЛК, ШПЗ 8-ий тиждень дослідів дорівнювала $24,1 \pm 1,8$ м/с, що було в 2 рази більше, ніж у групі щурів із ЕДП без лікування ($P < 0,05$). ШПЗ по хвостовому нерву в даній групі продовжувала зростати та дорівнювала наприкінці дослідів $30,1 \pm 2,1$ м/с, що було більше, ніж у групі щурів із ЕДП без лікування ($P < 0,05$).

Отже, при СТЗ-індукованому ЦД впродовж 6 тижней формуються певні функціональні та електрофізіологічні зміни, що свідчать про формування ЕДН та проявляються зниженням ШПЗ по хвостовому нерву щурів, що було найбільш помітним у щурів із ЕДП без проведеного комплексу лікування.

Найбільш ефективним в аспекті нормалізації функціональної активності периферичних нервів у щурів є сумісне введення

МД та ЛК, а також самостійне введення МД. Два зазначені фармакотерапевтичні впливи практично однаково впливають на функціональну активність нервової тканини. Позитивний ефект від їх застосування розвивається на 2-ий тиждень (еквівалентний 8 тижню всіх експериментальних дослідів) та триває до кінця дослідів.

Нейропроективна дія ЛК стає зрозумілою, беручи до уваги дані [6-8] про патогенетичну роль оксидативного стресу за умов СТЗ-викликаного ЦД та, відповідно, його ускладнень. Мексидол, який водночас є похідним 3-оксипіридину та янтарної кислоти, спричиняє антинейропатичну дію [9], тому також зрозумілим є наше бажання зіп'явстити ці дві сполуки з метою дослідження їх ефекту за умов СДС.

Висновки

1. У щурів із СТЗ-викликаним цукровим діабетом впродовж 6 тижнів формуються певні функціональні та електрофізіологічні зміни, що сприяють розвиткові експериментальної діабетичної полінейропатії та проявляються зниженням ШПЗ по хвостовому нерву.
2. За умов роздільного уведення щурам із ЕДП МД та сумісного застосування МД та ЛК нормалізація показників ШПЗ відбувається на 8-й тиждень перебуту ЕДП.
3. Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності подальшого експериментального тестування ефектів роздільного та сумісного застосування досліджуваних фармакологічних сполук в аспекті вивчення можливості їх введенням хворим із СДС.

Література

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс : пособие для врачей / [Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г. и др.]. - М. : Министерство здравоохранения РФ, ГУ эндокринологический научный центр РАМН, 2003. - 85 с.
2. Шварц В. Новые направления медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа / В. Шварц // Клини. мед. - 2008. - Т. 85, № 9. - С. 12-17.
3. Волчегорский И.А. Предикторы диабетической энцефалопатии / И. А. Волчегорский, Н. В. Местер, О. Г. Зотова / Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. - 2006. - Т. 106, № 9. - С. 12-16.
4. Дедов И.И. Диабетическая стопа / И. И. Дедов, О. В. Удовиченко, Г. Р. Гал-

- стан. - М. : Практическая медицина, 2005. - 197 с.
5. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats / [Biessels G.J., Smale S., Duis S.E.J. et al.] // J. Neurol. Sci. –2001. –Vol. 182, N2. –P.99-106.
 6. Балаболкин М. И. Современные возможности профилактики сахарного диабета 2 типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // РМЖ. - 2007. - Т. 15, № 11. - С. 916 - 921.
 7. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полинейропатии / Горбачева Ф. Е., Зиновьева О. Е., Мохова О. И. и др. // Неврол. журн. - 2004. - № 1. - С. 36 - 40.
 8. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of guar gum on streptozotocin-induced diabetes in male rats / [Saeed S., Mosa-Al-Reza H., Fatemeh A. N., Saeideh D.] // Pharmacogn. Mag. – 2012. – Vol. 8, N 29. – P. 65 - 72.
 9. Крайнева В.А. Особенности и механизм нейропротекторного действия препарата «Мексидол» при геморрагическом инсульте в эксперименте / В. А. Крайнева // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2006. -Прил. № 1. - С.40-44.

Резюме

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА И ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Вансович В.Е., Защук Р.Г.

Авторы исследовали влияния раздельного и совместного применения мексидола (МД) и липоевой кислоты (ЛК) у

крыс в условиях стрептозотоциновой модели периферической полинейропатии. Показана нормализация скорости проведения возбуждения по хвостовому нерву у крыс в результате введения им МД и ЛК. В наибольшей степени нормализация отмеченного показателя регистрировалась при введении МД и совместного применения МД с ЛК. По всей видимости, эффекты подобного сочетания препаратов целесообразно тестировать у больных с синдромом диабетической стопы с дистальными периферическими полинейропатиями.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, скорость проведения возбуждения, мексидол, липоевая кислота

Summary

MEXIDOL AND LIPOIC ACID INFLUENCE ON PERIPHERAL NERVES FUNCTIONAL ACTIVITY IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETIC FOOT

Vansovich V.Ye., Zashchuk R.G.

The separate and combined mexidol (MD) and lipoic acid (LA) administration effects on peripheral polyneuropathy in streptozotocin rats were investigated. Tail nerve conductance velocity was shown to be normalized after both MD and LA administration. The investigated index normalization was more expressed in case of single MD and combined MD with LA administration. Such drugs combination efficacy seems to be reasonable to check in clinical conditions in patients with diabetic foot syndrome suffering by distal peripheral polyneuropathy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, nerve conductance velocity, mexidol, lipoic acid

Впервые поступила в редакцию 07.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования