

В. Д. Лук'янчук¹, І. Й. Сейфулліна², К. О. Шебалдова³, О. Е. Марцинко²

Дослідження актопротекторної активності нового антигіпоксанта ВІТАГЕРМ-3 після перенесеної гіпоксії замкнутого простору

¹ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: ВІТАГЕРМ-3, актопротекторна активність, антигіпоксанти, гіпоксія замкнутого простору

Однією з небезпечних форм екзогенної гіпоксії є така її гостра форма, яка виникає за умов низького парціального тиску кисню та високої концентрації діоксиду вуглецю в повітрі, яке вдихають, тобто формується гостра гіпоксична гіпоксія в поєднанні з прогресуючою гіперкапнією. Така форма гіпоксичного синдрому розвивається в замкнутому невентильованому просторі й отримала назву гіпоксія замкнутого простору (ГЗП), яка, на жаль, нерідко зустрічається за аварійних ситуацій у глибоких вугільних шахтах, на підводних човнах тощо.

Враховуючи екстремальні обставини, що складаються у кисненедоступному просторі, є необхідність не тільки збільшити тривалість перебування в невентильованому замкнутому просторі, але й зробити все можливе для вивільнення постраждалих із гермооб'єму, що утворився. Ясна річ, що в обох випадках люди мають мати високу працездатність і фізичну витривалість за умов дефіциту кисню в навколишньому середовищі.

Теоретичним підґрунтям для пошуку та розробки такого антигіпоксанта, який поєднував би в собі актопротекторні властивості, є класичні уявлення щодо фармакодинаміки актопротекторів, які, згідно із даними [1–3], здатні попереджати виникнення наслідків гіпоксичного синдрому, що прогресує, при інтенсивних фізичних навантажен-

нях на тлі дефіциту кисню в повітрі, яке вдихають.

Мета дослідження – вивчення впливу ВІТАГЕРМ-3 на витривалість і працездатність тварин у ранній постгіпоксичний період після перенесеної ГЗП.

Матеріали та методи. Досліди виконані на 90 мишах масою 15–20 г після проходження карантину впродовж 14 днів. Експериментальна модель ГЗП – патологічний процес, що розвивається в тварин у замкнутому просторі. Моделювання гіпоксичної гіпоксії з прогресуючою гіперкапнією проводили шляхом поміщення тварин у скляні гермооб'єми (1 дм³), які перевертали догори дном та опускали в піднос з водою, щоб попередити потрапляння повітря. При цьому експозиція складала 30 хв. Усіх тварин було розподілено на 4 групи по 8–10 мишей у кожній: інтактну, контрольну, дослідну та референтну. Контрольній серії мишей після моделювання ГЗП внутрішньоочеревинно вводили еквівалентну кількість (відносно ВІТАГЕРМ-3) ізотонічного розчину натрію хлориду. Мишам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили ВІТАГЕРМ-3 (комплекс германію (IV) та калію з дітилентриамінпентаоцтовою кислотою) у раніше [4] експериментально обґрунтованому дозовому режимі: 48,7 мг/кг у вигляді 1 % водного розчину за 36 хв до початку моделювання ГЗП. Як препарат порівняння було обрано відомий фармакотерапевтичний засіб протигіпоксичної дії, що широко застосовується в клінічній практиці та експериментальній фармакології – мексидол (виробництво «Фармасофт», РФ), який застосовували для мишей у дозі

100 мг/кг за 36 хв до поміщення тварин у гермооб'єми.

Актопротекторну активність у мишей за умов профілактичного застосування ВІТАГЕРМ-3 при ГЗП оцінювали за плавальним тестом у воді (27–28 °C) із навантаженням 10 % від маси тіла миші. З метою максимально всебічної оцінки актопротекторної активності ВІТАГЕРМ-3 у ранньому постгіпоксичному періоді визначали наступні показники: $T_{\text{пшв}}$ – тривалість стабільного плавання мишей при диханні над поверхнею води; $T_{\text{пзв}}$ – тривалість здійснення плавальних рухів при повному зануренні під воду; $T_{\text{п}}$ – загальна тривалість плавання мишей від моменту потрапляння у воду до повної втоми, а саме до зупинки плавання та занурення під воду. Усі три показники вимірювали в секундах [5]. Отримані в експерименті дані обробляли на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Mathematica V.5.0 та Statistica V.10.0 за допомогою теста t-Ст'юдента (нормальність розподілу перевіряли тестом Левена) [6].

Результати та їх обговорення. Отримані в експерименті результати наведено в таблиці.

Показано, що в тварин після перенесеної гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією (контроль) через 6 год від моменту реоксигенації тривалість плавання навіть дещо більша, ніж у інтактних мишей, не дивлячись, що ця різниця не є вірогідною ($P > 0,05$). На перший погляд ці дані є артефактом, однак, згідно із даними літератури [7], гіпоксія виступає чинником, який здатен у короткі терміни підвищувати працездатність організму, що є актуальним для спортивної медицини. За даними [8–10], підвищення резистентності в процесі адаптації до гіпоксії й зміни гомеостазу під впливом цього чинника є одним із шляхів розширення функціональних можливостей організму. Не виключено також, що цей феномен є наслідком «гіпоксичного» збільшення кількості мітохондрій як адаптаційно-компенсаторної реакції на дефіцит кисню.

Наведене пояснення є слушним, якщо проаналізувати результати трива-

лості плавання контрольних мишей над водою в більш нізні терміни (24 год). Як видно з таблиці, дійсно, з плином часу фізична витривалість навпаки дещо зменшилася відносно інтактних мишей.

Поряд з цим, встановлено, що в дослідній групі тварин у ранньому постгіпоксичному періоді толерантність до фізичного навантаження, яка встановлена шляхом визначення тривалості стабільного плавання мишей при диханні над поверхнею води, у середньому на 15 % вище ($P < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами. На особливу увагу заслуговує той факт, що ці показники в тварин дослідної та референтної груп не мають вірогідної різниці ($P > 0,05$), проте відновлення даного параметра після ГЗП на фоні застосування ВІТАГЕРМ-3 відбувається більш інтенсивно (таблиця).

Порівняно високу актопротекторну активність ВІТАГЕРМ-3 відносно референтного препарату варто оцінювати оптимістично, оскільки є загальновідомим той факт, що мексидол як похідне янтарної кислоти підвищує резистентність організму до фізичних навантажень та різних екстремальних чинників. При цьому реалізується не тільки антигіпоксична дія, але й антиоксидантна та мембранопротекторна активність.

Встановлене в експерименті підвищення працездатності в групі тварин, які отримували з профілактичною метою координаційну сполуку германію, що вивчається, вірогідно, є свідченням більш швидкого включення компенсаторно-адаптаційних механізмів, в основі яких лежить аеробний шлях утворення енергії. Це, на нашу думку, відбувається за рахунок того, що ВІТАГЕРМ-3 попереджає роз'єднання окисного фосфорилювання в мітохондріях завдяки наявності мембранопротекторних властивостей, що забезпечує збереження резервів АТФ. Крім того, не слід забувати про внесок калію, який входить до складу ВІТАГЕРМ-3, у синтез глікогену [11], що також, як відомо, реалізується підвищенням толерантності до фізичного навантаження.

Вплив ВІТАГЕРМ-3 на показники фізичної витривалості за умов примусового плавання мишей після перенесеної гіпоксії замкнутого простору, $n = 8-10$

Група тварин	Статистичний показник	Термін дослідження (після початку реоксигенації)	
		6 год	24 год
Тривалість стабільного плавання мишей при диханні над поверхнею води ($T_{\text{пнв}}$), с			
Інтактна	$M \pm m$	50,00 $\pm$ 0,78	
Контрольна	M	53,00	47,70
	$\pm m$	$\pm$ 1,26	$\pm$ 1,51
	P_1	$>$ 0,05	$>$ 0,05
Дослідна	M	58,60	58,20
	$\pm m$	$\pm$ 1,60	$\pm$ 1,29
	P_1	$<$ 0,001	$<$ 0,001
	P_2	$<$ 0,05	$<$ 0,001
	P_3	$>$ 0,05	$>$ 0,05
Референтна	M	53,60	53,37
	$\pm m$	$\pm$ 1,55	$\pm$ 1,81
	P_1	$>$ 0,05	$>$ 0,05
	P_2	$>$ 0,05	$<$ 0,05
Тривалість здійснення плавальних рухів при повному занурюванні під воду ($T_{\text{пав}}$), с			
Інтактна	$M \pm m$	43,00 $\pm$ 1,49	
Контрольна	M	37,90	40,30
	$\pm m$	$\pm$ 0,94	$\pm$ 1,50
	P_1	$<$ 0,05	$>$ 0,05
Дослідна	M	37,30	42,60
	$\pm m$	$\pm$ 1,47	$\pm$ 1,97
	P_1	$<$ 0,05	$>$ 0,05
	P_2	$>$ 0,05	$>$ 0,05
	P_3	$>$ 0,05	$>$ 0,05
Референтна	M	37,60	43,87
	$\pm m$	$\pm$ 1,60	$\pm$ 1,06
	P_1	$<$ 0,05	$>$ 0,05
	P_2	$>$ 0,05	$>$ 0,05
Загальна тривалість плавання тварин від моменту потрапляння у воду до повної втоми ($T_{\text{д}}$), с			
Інтактна	$M \pm m$	94,00 $\pm$ 1,44	
Контрольна	M	90,90	88,00
	$\pm m$	$\pm$ 1,69	$\pm$ 1,86
	P_1	$>$ 0,05	$<$ 0,05
Дослідна	M	95,90	100,80
	$\pm m$	$\pm$ 1,99	$\pm$ 1,6
	P_1	$>$ 0,05	$<$ 0,05
	P_2	$>$ 0,05	$<$ 0,001
	P_3	$>$ 0,05	$>$ 0,05
Референтна	M	91,20	97,25
	$\pm m$	$\pm$ 1,58	$\pm$ 1,51
	P_1	$>$ 0,05	$>$ 0,05
	P_2	$>$ 0,05	$<$ 0,01

Примітка. P_1 – вірогідно порівняно з інтактною групою, P_2 – вірогідно порівняно з контрольною групою, P_3 – вірогідно порівняно з референтною групою.

Отже, експериментально доведено, що ВІТАГЕРМ-3 за умов його застосування із захисною метою за показником тривалості стабільного плавання мишей при диханні над поверхнею води чинить виразну активуючу дію на фізичну працездатність та не поступається ефекту референтного препарату мексидолу.

З метою експериментального підтвердження, що ВІТАГЕРМ-3 у ранньому постгіпоксичному періоді дійсно чинить актопротекторну активність, нами було виконано окрему серію дослідів з визначення в динаміці тривалості здійснення плавальних рухів при повному занурюванні тварин під воду. Встановлено, що в тварин, які перенесли ГЗП та не отримали лікування (контроль), через 6 год після початку реоксигенації тривалість спроби «виплисти» була на 12 % меншою ніж у мишей інтактної серії ($P < 0,05$), а вже через 24 год – ця різниця була невірогідною.

У протилежність цьому, застосування координаційної сполуки германію, що вивчається, після перенесеної ГЗП підвищує здатність тварин протистояти фізичному виснаженню на рівні з мишами інтактної групи і, що вельми важливо, при цьому зафіксовані дані не мають вірогідних відмінностей ($P > 0,05$). Крім того, необхідно підкреслити, що результати, які отримані при вивченні впливу ВІТАГЕРМ-3 на динаміку значень показника $T_{\text{пл}}$, практично відповідають таким величинам, котрі зареєстровані в групі порівняння, тобто на фоні введення мексидолу (таблиця).

Аналіз та узагальнення отриманих даних щодо визначення наявності та виразності актопротекторного ефекту у ВІТАГЕРМ-3 за показником тривалості плавання мишей під водою дозволяють заключити, що, по-перше, досліджуваній антигіпоксикант дійсно має здатність попереджати розвиток втоми та підвищувати працездатність. Важливим, на нашу думку, є те, що ВІТАГЕРМ-3 здійснює енергозабезпечення організму саме за анаеробних умов. З огляду на це, ВІТАГЕРМ-3 заслуговує на увагу ще й тому, що він сприяє покращанню

утилізації кисню в організмі та зменшенню потреби в кисні органів і тканин, підвищуючи таким чином стійкість організму до фізичних навантажень у безкисневому середовищі.

На завершення вважаємо за потрібне надати експериментальну оцінку загальної тривалості плавання тварин від моменту потрапляння у воду до повної втоми. Встановлено, що в контрольній групі тварин (ГЗП без лікування) толерантність до фізичного навантаження на 24 год дослідження на 6 % нижче ($P < 0,05$) порівняно з інтактною серією. Вірогідно, що зниження працездатності щурів контрольної групи відбувається внаслідок постгіпоксичного енергодефіциту, який знаходиться в тісному взаємозв'язку з активацією ПОЛ та пригніченням функціонування антиоксидантної системи, що виникає в нейронітах головного мозку за умов його гіпоксичного пошкодження.

У той самий час, на фоні застосування ВІТАГЕРМ-3 у всі терміни дослідження реєструється інша порівняно з контролем динаміка загальної тривалості плавання тварин, що перенесли ГЗП. Так, профілактичне введення ВІТАГЕРМ-3 сприяє вірогідному ($P < 0,01$) збільшенню часу до повної зупинки плавання та занурювання тварин під воду в середньому на 15 % порівняно з контролем ($P < 0,001$) та на 7 % порівняно з інтактними тваринами ($P < 0,05$). При цьому зареєстровані дані не мають вірогідних відмінностей ($P > 0,05$) з групою тварин, які в аналогічному режимі отримували еталонний препарат – мексидол, що є дуже важливим для оцінки актопротекторної ефективності ВІТАГЕРМ-3 у ранньому періоді реоксигенації.

Виявлена в експерименті актопротекторна активність координаційної сполуки, що досліджується, найвірогідніше реалізується за рахунок низки фармакодинамічних ефектів, що спрямовані на підвищення інтегральної стійкості організму до оксидативного стресу, який формується в період реоксигенації після ГЗП, і, відповідно, підвищення здатності організму тварин до фізичних навантажень.

Висновки

1. Гіпоксична гіпоксія в поєднанні з гіперкапінею призводить до зниження фізичної активності тварин після їхнього вилучення з замкнутого простору, що проявляється збільшенням рівня втомлюваності, який є наслідком порушення енергетичного гомеостазу на тлі кисневого дефіциту.

2. На фоні застосування ВІТАГЕРМ-3 відбувається суттєве підвищення працездатності та динамічної витривалості організму в періоді реоксигенації в мишей, що перенесли ГЗП. При цьому за впливом на показники актопротекторної активності ВІТАГЕРМ-3 не поступається референтному препарату – мексидолу.

1. Фармакологія / Під ред. І. С. Чекмана. – Вінниця, Нова Книга, 2011. – 219 с.
2. Фармакология спорта / Горчакова Н. А., Гудивок Я. С., Гунина Л. М. [и др.]; под. общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфуллы. – К. : Олимп. л-ра, 2010. – 640 с. : ил., табл. – Библиогр. : С. 631–639.
3. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов / Оковитый С. В. // Клиническая фармакология. Избранные лекции. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – С. 602.
4. Дослідження фармакометричних показників режиму дозування антигіпоксанта ВІТАГЕРМ-3 / В. Д. Лук'ячук, К. О. Шебалдова, Д. С. Кравець, Л. С. Бобкова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 4-5 (35). – С. 66–69.
5. Левина М. Н. Сравнительное изучение влияния ладастена, сиднокарба и их комбинации на физическую работоспособность / М. Н. Левина, Б. А. Бадыштин, М. А. Яркова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 68–70.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
7. Физическая работоспособность после курса интервальных гипоксических тренировок / В. Г. Давыдов, А. В. Дергунов, В. Н. Цыган [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 3 (43). – С. 99–101.
8. Исаев Г. Г. Взаимодействие гиперкапнического и гипоксического стимулов дыхания при мышечной работе / Г. Г. Исаев // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1979. – № 5. – С. 390–393.
9. Мищенко В. С. Чувствительность и устойчивость реакций системы дыхания к гипоксии как отражение адаптации к напряженной спортивной тренировке / В. С. Мищенко, А. И. Павлик // Спортивная медицина. – 2008. – № 1. – С. 55–65.
10. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс сигнализации / Т. Г. Сазонов, О. С. Глазачев, А. В. Болотова [и др.] // Российский физиологический журнал. – 2002. – № 6. – С. 793–807.
11. Северин Е. С. Биохимия / Под ред. Северин Е. С. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2004. – 521 с.

В. Д. Лук'ячук, І. Й. Сейфулліна, К. О. Шебалдова, О. Е. Марцинко **Дослідження актопротекторної активності нового антигіпоксанта ВІТАГЕРМ-3** **після перенесеної гіпоксії замкнутого простору**

На моделі гіпоксії замкнутого простору (ГЗП) досліджено вплив ВІТАГЕРМ-3 на витривалість і працездатність тварин у ранній постгіпоксичний період. Актопротекторну активність за умов профілактичного застосування ВІТАГЕРМ-3 на моделі ГЗП у мишей оцінювали за показниками тривалості плавального тесту. Як препарат порівняння було обрано відомий фармакотерапевтичний засіб протигіпоксичної дії – мексидол.

Встановлено, що на тлі застосування ВІТАГЕРМ-3 відбувається суттєве підвищення працездатності та динамічної витривалості організму. Це підтверджується підвищенням таких параметрів працездатності, як тривалість стабільного плавання мишей при диханні над поверхнею води, тривалість здійснення плавальних рухів при повному зануренні під воду та загальна тривалість плавання тварин до повної втоми. Усі показники в тварин дослідної та референтної груп не мають вірогідної різниці, проте відновлення працездатності після ГЗП на фоні застосування ВІТАГЕРМ-3 відбувається більш інтенсивно. Підтверджене в експерименті підвищення працездатності в тварин, які отримували з профілактичною метою ВІТАГЕРМ-3, є свідченням більш швидкого включення компенсаторно-адаптаційних механізмів.

Отже, застосування координаційної сполуки германію, що вивчається, після перенесеної ГЗП підвищує здатність тварин протистояти фізичному виснаженню. ВІТАГЕРМ-3 має виразну здатність підвищувати працездатність тварин за екстремальних умов.

Ключові слова: ВІТАГЕРМ-3, актопротекторна активність, антигіпоксанта, гіпоксія замкнутого простору