

Е. А. Стаценко¹, Ю. И. Стернин², А. Г. Пономарева³,
Л. В. Кутняхова⁴, Л. А. Калинин⁵, В. Н. Морозов⁵,
Е. Э. Константинова⁶, И. В. Буко⁶, Ю. М. Касянчук⁷

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИГИПОКСАНТОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования,¹
Северо-западный государственный медицинский университет,
г. Санкт-Петербург²,
Научно-исследовательский медико-стоматологический институт
г. Москва³,
Минский государственный торговый колледж⁴,
Всероссийский НИИ физической культуры и спорта, г. Москва⁵,
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»⁶,
УО «Белорусский государственный университет»⁷

В опытах на животных показано, что средство системной энзимной терапии Вобэнзим не обладает собственной антиоксидантной активностью, но способно усиливать защитные свойства комбинации антиоксидантов и антигипоксантов. Разработанная схема фармакологической защиты от окислительного стресса в составе средства системной энзимной терапии Вобэнзим, антигипоксант мексидол и поливитаминный препарат «Алфавит» способствует профилактике негативного воздействия гипоксии. Доказательств факта ускорения процессов срочного восстановления под действием ингаляций кислорода не получено. Однако получены положительные результаты в виде усиления протективных свойств разработанной схемы фармакологической защиты от окислительного стресса при назначении ее в комбинации с кислородотерапией.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидант, антигипоксант.

*E.A. Stacenko, U.I. Sternin, A.G. Ponomareva, L.V. Kutnyahova, L.A. Kalinkin,
V.N. Morozov, H.E. Konstantinova, I.V. Buko, U.M. Kasyanchuk*

STUDY OF ANTIOXIDANTS AND ANTIHYPOXANTS EFFECTIVENESS WITH THE EXPERIMENTAL MODEL OF HYPOXIC HYPOXIA

At the result of the experiments with laboratory animals it was found out, that the polyenzyme medicine Wobenzyme doesn't have its own antyoxoydant activity, but it can potentiate the protective ability of antyoxoydant and antyhypoxant combination. The scheme of pharmacological protection (defence) from oxidative stress includes the prescription of polyenzyme medicine Wobenzyme, antyhypoxant mexidol, antyoxoydant caomplex "Alfavit". The scheme is usefull in prophylaxis of hypoxia negative effect. It wasn't proved the ability to increase the speed of urgent rehabilitation with the help of oxygen inhalation. But there were achieved the positive results of usage the oxygen inhalation in addition to the prescription of pharmacological scheme.

Key words: oxidative stress, antioxidant, antihypoxant.

Изучение антиоксидантов и антигипоксантов является актуальным и перспективным направлением медицинских исследований, поскольку это дает возможность улучшать энергетический метаболизм клеток посредством управления процессами образования, переноса энергии. Однако, несмотря на большой перечень антигипоксантных средств, производимых современной фармацевтической промышленностью, и значительный объем экспериментальных данных, свидетельствующих о целесообразности применения антигипоксантных средств, отсутствуют достоверные доказательства эффективности большинства из них [1,4].

Большой выбор представленных на рынке и зарегистрированных препаратов, их разнообразное строение и механизм действия заставляют клинициста и врача спортивной медицины решать для себя вопрос относительно целесообразности назначения конкретного лекарственного средства или хотя бы фармакологической группы, к которой он относится. Между тем, отсутствует даже единая общепринятая классификация данной категории лекарственных средств. Так, помимо классификации А.Л. Костюченко (1998), предусматривающей деление антигипоксантов на препараты субстратного (АТФ, фосфокреатин, субстраты цикла Кребса, солкосерил, актовегин), регуляторного (цитохром С, триметазидин, милдронат) механизмов действия и пластические регуляторы нарушенного гипоксией обмена (инозин, бемитил, этомерзол, производные таурина), существуют более детальные классификации, учитывающие химическую структуру или механизм действия препаратов. По А.В. Смирнову целесообразно разделение антигипоксантов на препараты с поливалентным действием (гутимин, амтизол), ингибиторы окисления жирных кислот (триметазидин, милдронат, карнитин), сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства (мексидол, реамберин, цитофлавин, ГОМК, мафусол), естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром С, убихинон), искусственные редокс-системы (олифен), макроэргические соединения (креатинфосфат, АТФ) [2-4].

Изучение классификации ставит перед практикующим врачом проблему поиска данных относительно сравнительной эффективности препаратов разных групп. Однако подобная информация зачастую отсутствует в доступной литературе, что заставляет врача подходить к решению вопроса выбора лекарственного средства для назначения пациенту не на основании научных данных, а интуитивно. Для исключения подобной практики было проведено настоящее исследование.

Цель и задачи исследования. Целью исследования являлся поиск эффективных средств, повышающих переносимость организмом животного или человека гипоксических состояний. Для решения поставленной цели последовательно решались задачи: 1) разработана модель гипоксической гипоксии на лабораторных животных (белых мышах), 2) проведено изучение эффективности антиоксидантов и антигипоксантов на экспериментальной модели гипоксической гипоксии

Материалы и методы. Опыты выполняли на мышам-самцах массой 18-22 г. Животных предварительно тестировали в «открытом поле». При формировании выборок следили, чтобы в разные группы попадали активные и неактивные особи в одинаковом соотношении. Было сформировано 9 равновеликих групп по 12 животных в каждой. С целью коррекции антиоксидантного статуса организма применялись препараты из групп антиоксидантов и антигипоксантов, указываемые ниже.

Из литературы известно об эффективных сочетаниях средств системной энзимной терапии (СЭТ) с препаратами разных фармакологических групп, на которые средства СЭТ оказывали потенцирующее воздействие. Исходя из этого, представляло интерес изучение наличия у препаратов СЭТ как самостоятельной антиоксидантной активности, так и целесообразности их комбинации с антиоксидантами и антигипоксантами.

Первая группа лабораторных мышей составила контрольную выборку.

На второй группе мышей ежедневно на протяжении 2 недель моделировались условия гипобарической гипоксии: мыши-самцы помещались по 6 особей в эксикаторе объемом 5,8 л. Два эксикатора подключались параллельно к насосу, создававшему за 5 минут давление в каждом из эксикаторов 0,6 атм. После декомпрессии животные находились в гипобарических условиях на протяжении 30 минут, после чего осуществлялась компрессия до нормальных атмосферных условий за 1 минуту.

На животных 3-й – 7-й групп также на протяжении 2 недель моделировались условия гипобарической гипоксии. Помимо этого им вводился назначенный препарат ежедневно за 30 минут до сеанса гипобарической гипоксии: животные 3-й группы получали средство системной энзимной терапии Вобэнзим; 4-й – антигипоксикант мексидол; 5-й группы – поливитаминный препарат «Алфавит»; 6-й группы – сочетание мексидола и поливитаминного препарата «Алфавит»; 7-й группы – сочетание мексидола, поливитаминного препарата «Алфавит» и средства СЭТ Вобэнзим.

На мышах 8-й группы на протяжении 2 недель моделировались условия гипобарической гипоксии, сразу после декомпрессии животные помещались в условия газовой смеси, состоящей на 98% из чистого кислорода и 2% азота. Газовая смесь указанного состава подавалась в эксикатор с животными в течение 10 минут под постоянным давлением 1,2 атмосферы, вывод излишков газа из камеры с животными осуществлялся через дополнительное отверстие в другой части эксикатора для обеспечения постоянного равномерного потока обогащенной кислородом газовой смеси в эксикаторе

На животных 9-й группы на протяжении 2 недель оценивалась эффективность разрабатываемого сочетанного способа воздействия – кислородотерапии и фармакотерапии: им ежедневно вводили мексидол, поливитаминного препарат «Алфавит» и средство системной энзимной терапии Вобэнзим за 30 минут до сеанса гипобарической гипоксии. Сразу после сеансов гипобарической гипоксии животные помещались на 10 минут в условия

Таблица 1. Суточные дозировки для человека и лабораторных мышей

Препарат	Человек (m=70 кг)		Мышь (m=20 г)	
	Мексидол	0,8 г 5% раствора	внутримышечно	0,03 г 5% раствора
Алфавит	по 1 таблетке 3 цветов	перорально	по 0,03 таблетки 3 цветов	через желудочный зонд
Вобэнзим	12 капсул		0,4 капсулы	

газовой смеси, состоящей на 98% из чистого кислорода и 2% азота.

Используемые расчетные дозировки представлены в таблице 1.

По окончании 2-недельного периода назначения используемых средств воздействия животные подвергались вскрытию под кетаминным наркозом. Во 2-ой – 7-ой экспериментальной группах оно осуществлялось сразу после декомпрессии. Кровь для последующего исследования забиралась в количестве 3 мл из сосудов глазной ямки животного. В забранных образцах крови определяли значения показателей антиоксидантного статуса: спектрофотометрическим методом Э.Н. Корбейниковой (1989) оценивалось содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), по общепринятым в клинической практике лабораторным методикам измерялись активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), каталазы (КАТ).

Результаты и обсуждение. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели антиоксидантного статуса животных в конце исследования

№	Группа животных	ТБКРС, нмоль/мл	СОД, усл.ед./мл	ГП, ммоль/мин	КАТ, мкат/л
1	Контрольная	6,00±0,73	106,16±6,22	72,69±1,06	45,82±4,54
2	Сеансы гипобарической гипоксии	9,52±1,33	113,20±3,84	67,76±2,73	19,25±6,28
3	Сеансы гипобарической гипоксии, вобэнзим	9,49±1,19	112,01±4,27	65,89±2,91	18,99±5,77
4	Сеансы гипобарической гипоксии, мексидол	6,78±0,51	106,31±3,31	73,59±1,09	54,35±15,31
5	Сеансы гипобарической гипоксии, Алфавит	8,03±1,09	100,53±5,54	71,70±2,01	48,79±10,24
6	Сеансы гипобарической гипоксии, мексидол, Алфавит	6,50±0,90	108,12±4,03	73,08±1,54	46,48±12,39
7	Сеансы гипобарической гипоксии, мексидол, Алфавит, вобэнзим	5,78±0,88	109,22±6,35	73,93±1,74	32,28±11,59
Группы с кислородотерапией					
8	Сеансы гипобарической гипоксии, кислородотерапия	9,39±1,11	111,92±4,87	69,76±1,84	20,05±2,09
9	Сеансы гипобарической гипоксии, разработанный способ защиты (кислородотерапия и фармакотерапия)	4,91±1,68	110,40±8,97	75,86±2,18	28,95±8,75

Содержание ТБКРС во всех экспериментальных группах было ниже, чем в контрольной группе. Это свидетельствует об эффективности защиты. Лишь в экспериментальной группе № 3 оно не отличалось достоверно от группы № 2, животные которой не получали фармакологические препараты. Это свидетельствует об отсутствии антиоксидантных и антигипоксикантных свойств у средства СЭТ Вобэнзим. Отмечено, что в исследуемых группах высокому содержанию ТБК-реактивных субстанций соответствует низкая активность глутатионпероксидазы.

По результатам монотерапии (группы 3–5) протективные свойства наиболее выражены при назначении мексидола (минимальное значение ТБКРС и максимальные ГП). Сочетанная терапия мексидолом и поливитамином «Алфавит» (группа №6), не имели имела преимуществ перед монотерапией мексидолом (группа № 4).

В экспериментальной группе № 7 показатели антиоксидантного статуса были еще лучше: на фоне сочетанного применения антигипоксиканта мексидола, поливитамина «Алфавит» и средства СЭТ «Вобэнзим» отмечены низкое содержание ТБКРС. Это указывает на потенцирующее влияние средства СЭТ Вобэнзим на комбинацию антиоксидантов и антигипоксикантов. По полученным данным оформлена заявка на изобретение.

В группе №8, получавшей только кислородотерапию, содержание ТБКРС было незначительно ниже, чем в группе №2, животные которой никак не были защищены

от гипоксии, это указывает на низкую эффективность монотерапии кислородом.

В группе животных №9, на фоне сочетания кислородотерапии и фармакотерапии отмечено минимальное содержание ТБКРС. То есть, максимальный защитный эффект дает сочетанный способ профилактики и коррекции окислительного стресса, включающий фармакотерапию по разработанной схеме и кислородотерапию.

Выводы

1. В опытах на животных показано, что средство системной энзимной терапии Вобэнзим не обладает собственной антиоксидантной активностью, но способно усиливать защитные свойства комбинации антиоксидантов и антигипоксикантов.

2. Разработанная схема фармакологической защиты от окислительного стресса в составе средства системной энзимной терапии Вобэнзим, антигипоксиканта мексидол и поливитаминовый препарат «Алфавит») способствует профилактике негативного воздействия гипоксии.

3. Доказательств факта ускорения процессов срочного восстановления под действием ингаляций кислорода не получено. Однако получены положительные результаты в виде усиления протективных свойств разработанной схемы фармакологической защиты от окислительного стресса при назначении ее в комбинации с кислородотерапией.

Литература

1. Лукьянова, Л.Д. Методические рекомендации к экспериментальному изучению препаратов, предназначенных для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Л.Д. Лукьянова. – М., – 1990. – 18 с.

2. Маевский, Е. И. Коррекция гипоксических состояний путем поддержания функций митохондрий: Автореф. дис. докт. мед. наук: 03.00.04. – М., 1998 <http://earthpapers.net/korreksiya-gipoksicheskikh-sostoyaniy-putem-podderzhaniya-funktsiy-mitohondriy>

3. Новиков, В. Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В. Е. Новиков, Н. П. Катунина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1. – С. 73–87.

4. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология антигипоксикантов и антиоксидантов / С. В. Оковитый, С. Н. Шуленин, А. В. Смирнов. СПб.: ФАРМиндекс. – 2005. – 72 с.

Поступила 21.06.2013 г.