

ВОЗМОЖНОСТИ АКТОПРОТЕКТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГРАВИТАЦИОННОГО СТРЕССА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ



Иорданишвили Андрей Константинович^{1,2}

1 - Международная академия наук экологии безопасности человека и природы, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург;

2 - Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

ГРАВИТАЦИОН СТРЕССНИ ОЛДИНИ ОЛИЩДА АКТОПРОТЕКТОРЛАРНИНГ ИМКОНИЯТЛАРИ ВА УНИНГ ОҚИБАТЛАРИ

Иорданишвили Андрей Константинович

Иорданишвили Андрей Константинович^{1,2}

1 - Экология, инсон ва табиат хавфсизлиги фанлари халқаро академияси,

Россия Федерацияси, Санкт-Петербург ш.;

2 – И.И. Мечников номидаги Шимолий –Фарбий давлат тиббиёт университети,

Россия Федерацияси, Санкт-Петербург ш.

THE POSSIBILITIES OF ACTOPROTECTORS IN THE PREVENTION OF GRAVITATIONAL STRESS AND ITS CONSEQUENCES

Jordanoshvili Andrey Konstantinovich^{1,2}

1 - International Academy of Sciences of Ecology, Human Security and Nature MANEB, Russian Federation, St. Petersburg;

2 - North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russian Federation, St. Petersburg

e-mail: mdgrey@bk.ru

Резюме. Долзарблиги: Ҳозиргача фармакологик дориларнинг нисбатан янги синфи - гравитациявий стресс ва унинг оқибатларини олдини олишда актопротекторларнинг имкониятлари ҳақида кам маълумот мавжуд, гарчи бу дорилар мураккаб шaroитларда инсоннинг мотор фаоллигини ва меҳнат қобилиятини сақлаб қолиши учун махсус яратилган бўлсада. Мақсад – гравитацион стресс ва унинг оқибатларини олдини олишда Бемитил эталон актопротекторини тажрибада қўллаш имкониятларини ўрганиш. Материаллар ва методлар: Қиёсий анъанавий лаборатория, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар 65 та лаборатория эркак каламушларида ўтказилди, улар тажрибалар сериясига қуйидагича тақсимланди: 1 серия - бузилмаган каламушлар (15 та ҳайвон); 2 серия - гипергравитациянинг сурункали таъсири (15 та ҳайвон); 3-серия - актопротектор Бемитилни олдиндан юбориш билан гипергравитациянинг сурункали таъсири (20 та ҳайвон); 4-серия - плацебо билан олдиндан даволаш билан гипергравитациянинг сурункали таъсири (15 та ҳайвон). Натижалар: Сурункали гипергравитация таъсирида стрессга мослашиш реакциялари ривожланиши аниқланди, бу эса профилактика чораларига эҳтиёжни патогенетик жиҳатдан асослайди. Синовдан ўтган Бемитил актопротекторидан фойдаланиш шуни кўрсатдики, ушбу актопротектор гравитациявий стресс остида тананинг типик патобиокимёвий жараёнлари ва иммунологик ҳимоя реакцияларига таъсир қилишининг мураккаб ва қўп қирралилигини кўрсатди. Шунинг учун гравитациявий стресс ҳолатида ва унинг оқибатларини олдини олиш учун Бемитил актопротекторини тайинлаш шаклида профилактик стрессдан ҳимоя қилиш чораларини амалга ошириш патогенетик жиҳатдан оқланади. Хулоса: Сурункали гравитациявий стрессда Бемитил актопротекторининг ҳимоя таъсирини ҳисобга олган ҳолда, ўз касбий вазифаларини бажариш жараёнида сурункали гравитацион ортиқча юкларга дучор бўлган шахслар учун ушбу фармакологик препаратнинг клиник синовини ўтказиш тавсия этилади.

Калит сўзлар: гравитацион стресс, гипоксия, сурункали гипергравитация, мослашиш синдроми, актопротекторлар, мослашув синдромининг фармако-оптимизацияси, Бемитил.

Abstract. Relevance: Until now, little is known about the possibilities of a relatively new class of pharmacological preparations – actoprotectors in the prevention of gravitational stress and its consequences, although these drugs were

created specifically to maintain motor activity and human performance in complicated conditions. Purpose to study the possibilities of using the reference aktoprotector Bemetil in the experiment in the prevention of gravitational stress and its consequences. Material and methods: comparative conventional laboratory, biochemical and immunological studies were carried out in 65 male laboratory rats, which were distributed over a series of experiments as follows: 1 series – intact rats (15 animals); 2 series – chronic exposure to hypergravity (15 animals); 3 series – chronic exposure to hypergravity with preliminary management of the aktoprotector Bemetil (20 animals); series 4 – chronic exposure to hypergravity with preliminary placebo management (15 animals). Results: it was found that with chronic hypergravity exposure, stress adaptive reactions develop, which pathogenetically justifies the need for preventive protective measures. The use of the tested aktoprotector Bemetil showed that this aktoprotector showed complexity and versatility of action on typical pathobiochemical processes and immunological protective reactions of the body under gravitational stress. Therefore, the implementation of preventive stress-protective measures in the form of the appointment of the aktoprotector Bemetil during gravitational stress and for the prevention of its consequences is pathogenetically justified. Conclusion: taking into account the protective effect of the aktoprotector Bemetil in chronic gravitational stress, it is advisable to conduct clinical testing of this pharmacological drug for persons who are subjected to chronic gravitational overload during the performance of their professional duties.

Key words: gravitational stress, hypoxia, chronic hypergravity, adaptation syndrome, aktoprotectors, pharmacooptimization of adaptation syndrome, Bemetil.

Актуальность. Профессиональная деятельность многих специалистов, в том числе летного состава гражданской авиации и военно-воздушных сил разных стран, связана с кислородным голоданием, последствия которого могут приводить к различным хроническим заболеваниям организма [1, 13]. В развитии кислородного голодания важную роль играет гравитационный стресс [4, 11]. Доказано, что его результатом является нарушение окисления субстратов в тканях организма из-за затруднения или блока транспорта электронов в дыхательной цепи [7]. Поэтому профилактика последствий гравитационного стресса должна реализовываться на клеточном уровне и быть направленной на дыхательную цепь, а также нарушение иммунной защиты [5, 8, 14].

Не смотря на хорошую известность актопротекторов, разработка которых была начата в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация) и ведется с 60-х годов прошлого века, до сих пор мало известны возможности этого класса фармакологических препаратов в профилактике гравитационного стресса и его последствий, хотя эти препараты создавались именно для поддержания двигательной активности и работоспособности человека в осложненных условиях [2, 6]. В связи с углублением представлений о клеточных механизмах гипоксии при хронических экстремальных воздействиях, а также благодаря успехам фармакологии в создании новых эффективных антигипоксантов представляется интересным и практически значимым изучить в эксперименте возможность их применения для оптимизации адаптационного синдрома, вызванного воздействием хронической гипергравитации.

Цель работы – изучить возможности использования в эксперименте эталонного актопротектора Бемитила в профилактике гравитационного стресса и его последствий.

Материал и методы. Для реализации цели настоящего исследования был выполнен эксперимент в котором использовали 65 здоровых белых

крыс– самцов линии "Вистар" в возрасте от 8 до 34 недель, которые составили 4 серии исследования (рис. 1): 1 серия – интактные крысы (15 животных); 2 серия – хроническое воздействие гипергравитации (15 животных); 3 серия – хроническое воздействие гипергравитации с предварительным ведением амтизола (20 животных); 4 серия – хроническое воздействие гипергравитации с предварительным ведением плацебо (15 животных). В 3 группе 20 животным перед каждым воздействием гипергравитации вводили внутривентриально фармакологический препарат эталонный актопротектор Бемитил, из расчета в дозе 15,5 мг/кг, с целью изучения влияния этого средства на повышение устойчивости организма животного к воздействию хронической гипергравитации и уменьшению его последствий на организм, а в качестве плацебо – предварительно вводили 0,9% раствор хлорида натрия (4 группа).

Гравитационные перегрузки моделировали по методике П. С. Пашенко [9], которая позволила моделировать по своим параметрам воздействия, которым подвергается организм человека во время полёта на современных сверхзвуковых самолетах и, следовательно. То есть, выбранная нами методика эксперимента была наиболее приближена к действительной работе летчиков истребительной авиации. Следует подчеркнуть, что гравитационное воздействие во время экспериментов на лабораторное животное в кранио-каудальном направлении осуществлялось на центрифуге с длиной плеча (радиус вращения) 1,5 метра. График действия перегрузок, разработанный П.С. Пашенко, включал 11 следующих друг за другом "площадок" различной продолжительности: от 3 до 60 секунд. Величина перегрузки колебалась от 4 до 6 ед., градиент нарастания и спада - порядка 0,4-0,6 ед/с. Между третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой и восьмой "площадками" предусматривались остановки центрифуги на 10 секунд. В день эксперимента (первый, второй и четвертый день недели) вращали животных по графику.

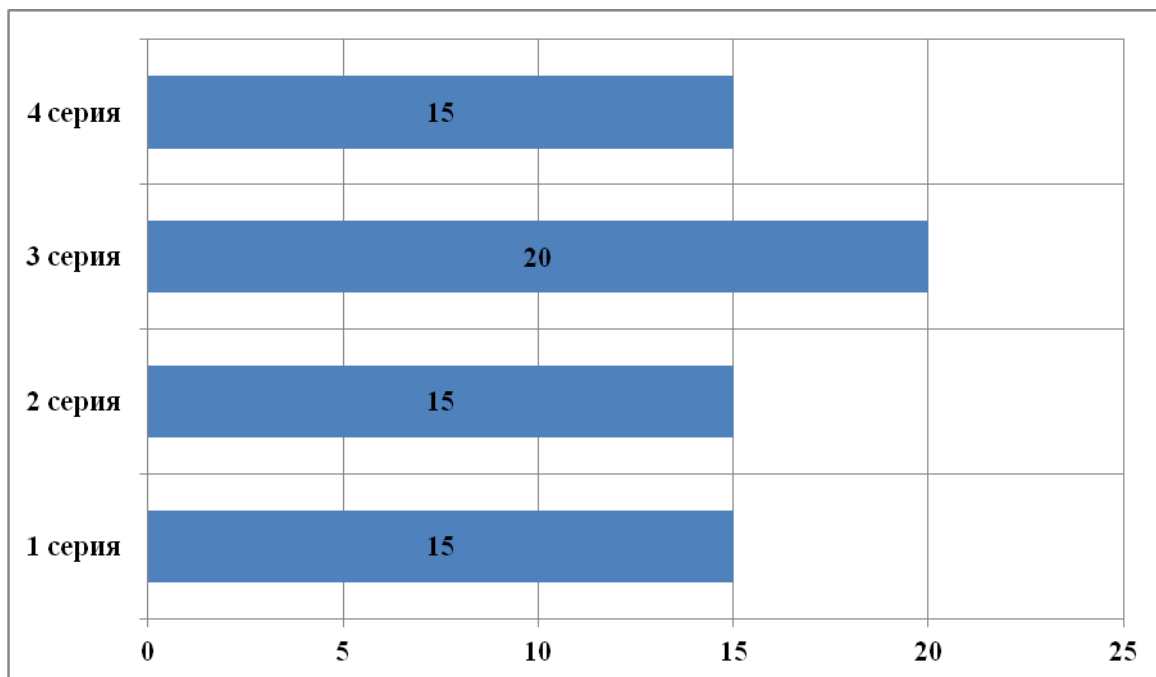


Рис. 1. Распределение животных по сериям экспериментов и их содержание: 1 серия – интактные крысы; 2 серия – хроническое воздействие гипергравитации; 3 серия – хроническое воздействие гипергравитации с предварительным ведением бемитила; 4 серия – хроническое воздействие гипергравитации с предварительным ведением плацебо, (n).

Выполняли троекратное вращение с двумя перерывами по 20 минут каждый, что соответствует организации летной работы при трех полетах в смену. К моменту окончания эксперимента время воздействия составило 40 час. 18 мин. [9].

Питание и условия содержания животных всех групп не отличались. По завершении эксперимента животные, спустя 14 суток после последнего экстремального воздействия, выводились из опыта парами эфира, а затем производили забор материала для общепринятых лабораторных, биохимических и иммунологических исследований [2, 3] в ходе которых оценивались: показатель качественного состава лейкоцитов периферической крови (энтропия лейкоцитарной формулы крови) и основные биохимические, иммунологические показатели и ферменты крови (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, гаммаглутаматтранспептидаза, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, альбумины, глобулины и их фракции, альбумино-глобулиновый коэффициент, НСТ и ЛКТ-тесты, циркулирующие иммунные комплексы, IgM, IgG, IgA).

Выполненное исследование полностью соответствовало этическим стандартам и проводилось в соответствии с действующими правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных и получило одобрение этического комитета Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы (протокол № 2 от 12.05.2021 г.).

Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро-

Уилкса. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что при всех проведенных экспериментах их результаты во 2 и 4 группе лабораторных животных достоверно не различались ($p \geq 0,05$), поэтому при дальнейшем описании результатов данные, полученные в 4 группе животных, получавших перед началом эксперимента плацебо, не представляются, так как они не отличались от показателями, полученных у 2 группы животных, которая подвергалась гравитационному воздействию.

Нами были изучены показатели энтропии лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК). Известно, что ЭЛФК является важным интегральным показателем качественного состава лейкоцитов периферической крови, который эффективно используется для выявления преднозологических состояний. ЭЛФК определяли общепринятым способом с помощью по формулы К.Э. Шеннона [12].

Было установлено, что при хронических гравитационных воздействиях в лейкоцитарной формуле у опытных животных 2 серии отмечены достоверные различия по сравнению с лабораторными животными 1 серии ($p \leq 0,001$), то есть группой интактных животных (табл. 1).

Таблица 1. Лейкоцитарная формула у экспериментальных животных в норме, при гравитационных воздействиях и под защитой актопротектора Бемитила ($X \pm m$)

Показатели %	Интактные животные (1 серия)	Гравитация (2 серия)	Гравитация + Бемитил (3 серия)
палочкоядерные нейтрофилы	1,5 ± 0,22	1,17 ± 0,17	0,99 ± 0,002
сегментоядерные нейтрофилы	25,5 ± 1,34	24,0 ± 3,41	34,00 ± 3,66***
лимфоциты	66,67 ± 1,5	66,17 ± 2,33	60,83 ± 3,20***
моноциты	1,67 ± 0,21	2,17 ± 0,48	2,17 ± 0,17
эозинофилы	4,67 ± 0,67	4,50 ± 0,76	3,83 ± 0,17
ЭЛФК, усл. ед.	0,53 ± 0,02	0,42 ± 0,03*	0,52 ± 0,02

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных животных (1 серия, норма); ** $p < 0,05$ при сравнении данных 3 серии с показателями после воздействия гравитации (2 серия).

Однако такие различия отсутствовали в группе животных, получавших актопротектор Бемитил (3 серия животных). Выполненный анализ изменений адаптационных реакций организма животного продемонстрировал, что в группе животных, подвергнутых хроническим гравитационным воздействиям (2 серия) ЭЛФК достоверно уменьшилась по сравнению с интактными животными ($p \leq 0,001$). Снижение ЭЛФК свидетельствовало о возрастании взаимосвязей внутри системы крови, а именно, между количеством клеток белой крови, и явилось показателем значительного адаптационного напряжения. Поэтому отсутствие достоверных изменений численности различных лейкоцитов у животных 2 серии при достоверном снижении показателя ЭЛФК было расценено нами как неблагоприятное. В 3 серии животных, получавших фармакологическую поддержку в виде актопротектора Бемитила, были определены достоверные изменения численности лейкоцитов различных популяций, как по сравнению с группой интактных животных, то есть 1 серии ($p \leq 0,05$), так и с группой животных 2 серии, подвергнутых хроническим гравитационным воздействиям ($p \leq 0,001$). Достоверность таких изменений наиболее четко показана в группе животных, получавших актопротектор Бемитил (табл. 1). Следует подчеркнуть, что перечисленные положительные изменения сопровождалась возрастанием ЭЛФК до величины, характерной для интактных животных, то есть 1 серии. Можно считать, что отмеченные изменения показателя ЭЛФК у животных 3 серии носили компенсаторный характер. Поэтому на основании полученных показателей ЭЛФК можно заключить, что применение актопротектора Бемитила, перед возможным гравитационным стрессом, повышает адаптационные резервы и реактивность организма.

Показатели функциональной активности печени в сериях изученных животных представлены в таблице 2. Полученные результаты свидетельствуют, что при хроническом гравитационном воздействии 92

серия животных) значительно изменялась активность ферментов (АлАТ, АсАТ и ГГТП) по сравнению с данными интактной (первой) серии животных ($p \leq 0,0001$). У интактных животных (1 серия) отмечалась выраженная взаимосвязь между активностью ферментов (корреляции АлАТ – АсАТ – $r = 0,813 \pm 0,049$; ГГТП – АлАТ – $r = 0,926 \pm 0,001$; и ГГТП – АсАТ – $r = 0,970 \pm 0,001$). Также было установлено, что при хроническом гравитационном воздействии (2 серия животных) вышеперечисленные взаимосвязи не выявлялись ($p \geq 0,05$), но были определены корреляционные связи между активностью ферментов и иммунными параметрами (корреляции АлАТ – $1дб$ – $r = -0,937 \pm 0,006$; и АлАТ – $1дА$ – $r = 0,811 \pm 0,050$). Снижение уровня глюкозы, отмеченное в таблице 2, при хроническом гравитационном воздействии (2 серия животных), нами связывается исключительно с изменением функциональной активности клеток печени животных, так как известно, что гипоксия приводит к активации анаэробного гликолиза, в результате которого происходит истощение запасов гликогена в гепатоцитах, а также снижение сывороточного уровня глюкозы [4, 5].

При анализе изменений показателей функциональной активности печени в серии животных, подвергнутых воздействию гравитации под защитой актопротектора Бемитила (3 серия), выявлен ряд существенных различий по сравнению с животными ($p \leq 0,05$), не получавшими фармакологических препаратов (2 и 4 серия). Так, установлено, прием Бемитила сопровождался повышением активности всех изученных ферментов с достоверной тенденцией к нормализации, включая показатели глюкозы (табл. 2).

При изучении показателей белкового обмена у экспериментальных животных установлено, что хроническое гравитационное воздействие приводило к снижению содержания общего белка в крови (табл. 3), что свидетельствовало о преобладании катаболических процессов над анаболическими.

Таблица 2. Лабораторные показатели функции печени экспериментальных животных в норме, при гравитационных воздействиях и под защитой актопротектора Бемитила, ($X \pm m$)

Показатели %	Интактные животные (1 серия)	Гравитация (2 серия)	Гравитация + Бемитил (3 серия)
Общий билирубин, ммоль /л	14,45 ± 0,41	14,58 ± 0,17	10,76 ± 0,51**
АлАТ ммоль /л /ч	8,50 ± 1,88	97,33 ± 1,73*	67,67 ± 3,00**
АсАТ ммоль /л/ч	272,67 ± 3,13	215,83 ± 4,14*	221,33 ± 3,02*
ГГТП ммоль /л /ч	389,17 ± 7,57	216,17 ± 1,90*	226,0 ± 10,05*
Глюкоза, ммоль /л	8,60 ± 0,16	7,03 ± 0,26*	8,07 ± 0,092*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных животных (1 серия, норма) ** $p < 0,05$ при сравнении данных 3 серии с показателями после воздействия гравитации (2 серия животных).

Таблица 3. Показатели белкового обмена у экспериментальных животных в норме, при гравитационных воздействиях и под защитой актопротектора Бемитила, ($X \pm m$)

Показатели	Интактные животные (1 серия)	Гравитация (2 серия)	Гравитация + Бемитил (3 серия)
Общ. белок, г/л	79,82 ± 0,41	69,32 ± 2,88*	79,30 ± 0,57*
Мочевина, моль /л	4,73 ± 0,067	4,52 ± 0,16	4,48 ± 0,40
Креатинин, мкмоль/л	82,55 ± 1,73	65,78 ± 1,79*	91,72 ± 1,30***
Альбумин, %	53,97 ± 0,37	43,32 ± 0,24*	48,10 ± 0,24***
Глобулин, %	36,48 ± 0,42	38,97 ± 1,44	40,25 ± 0,51
Альб./Глоб.	1,19 ± 0,02	0,80 ± 0,45	0,98 ± 0,36
α -глобулин, %	3,62 ± 0,16	4,12 ± 0,12	3,12 ± 0,39***
α_2 -глобулин, %	7,27 ± 1,38	6,23 ± 0,10*	7,23 ± 0,19**
β -глобулин, %	24,40 ± 1,05	28,57 ± 0,64	25,38 ± 0,22**
γ -глобулин, %	10,70 ± 0,18	17,23 ± 0,94*	16,17 ± 0,79*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных животных (1 серия, норма); ** $p < 0,05$ при сравнении данных 3 серии с показателями после воздействия гравитации (2 серия).

В основном гипопроотеинемия была обусловлена снижением содержания быстро обновляющихся альбуминов (период полураспада 3–7 дней). Также было установлено, что гипопроотеинемия развивается в меньшей степени при профилактическом приеме актопротектора Бемитила. В тоже время, следует отметить, что Бемитил не влиял на уровень альфа-1-глобулинов. Фракция альфа-2-глобулинов, в которую наряду с ингибиторами протеаз входят гаптоглобины и ингибитор интерлейкина-1 – альфа-2-макроглобулин под действием гравитации существенно убывает, а применение Бемитила предотвращало снижение содержания альфа-2-глобулинов, и даже приводило к увеличению уровня данного глобулина в периферической крови (табл. 3). Абсолютное содержание бета-глобулинов достаточно стабильно как при изолированном действии гравитации, так и при применении актопротектора Бемитила. Увеличение процентного содержания этих белков, очевидно, было обусловлено гипоальбуминемией.

Под действием гравитации содержание мочевины у исследуемых животных не изменялось ($p \geq 0,05$). В тоже время, следует подчеркнуть, что мочевина представляет собой главный конечный продукт катаболизма белков (точнее - аминокислот) у организмов уротелического типа обмена, к которым относятся тестируемые животные и человек.

При этом, главным, если не единственным, местом синтеза мочевины является печень. На синтез мочевины идет наибольшее количество аммиака, являющегося высокотоксичным соединением. В исследовании нами отмечена тенденция к снижению уровня мочевины в крови при использовании актопротектора Бемитила (табл. 3). Очевидно, его применение все же оказало положительное воздействие на повышение экскреторной функции почек. Также нами отмечено снижение содержания креатинина под действием гравитации (табл. 3) обуславливалось уменьшением синтеза креатина и креатинфосфата. Этот процесс нормализуется при применении актопротектора Бемитила ($p \leq 0,001$). Таким образом, применение тестируемого актопротектора Бемитила оказывало протективное действие в отношении стрессорных эффектов хронического гравитационного воздействия.

В ходе проведенного эксперимента было также установлено, что при гравитационном воздействии имеется тенденция к снижению концентрации кальция в сыворотке крови, достоверно снижается концентрация иона фосфора, что сопровождается некоторым увеличением (хотя и не достоверным) соотношения Ca/P (табл. 4). При использовании актопротектора Бемитила, включенного в настоящее исследование (3 серия), наблюдалось достоверное увеличение концентрации иона P^{3+} по сравнению с

группой животных, подвергнутых гравитационному воздействию без фармакологической защиты (2 серия).

Такое повышение концентрации иона P^{2+} может быть расценено как проявление компенсаторных защитных реакций, так как известно что длительное уменьшение концентрация неорганического P^{2+} ассоциировано с высокой интенсивностью кариеса ($p \leq 0,05$). Несколько более высокое содержание иона Ca^{2+} в сыворотке крови наблюдали в группах животных, испытывавших гравитационные воздействия под защитой Бемитила, по сравнению с группой животных, не получавших фармакологической поддержки.

Также важным для характеристики минерального обмена является Ca/P показатель. При этом, оптимальное соотношение Ca/P в плазме крови у здоровых животных составляет от 1,37 до 1,77 [6, 10]. Выход этого параметра за пределы референсных значений приводит к нарушению минерализации костной ткани. Мы наблюдали снижение соотношения Ca/P в настоящем исследовании в группах животных, подвергавшихся гравитационному воздействию без фармакологической защиты (2 и 4 серии). Выявленные нами нарушения сывороточной концентрации кальция и соотношения Ca/P у животных получавших Бемитил, свидетельствует о недостаточном его протекторном действии на состояние минерального обмена при хроническом гравитационном стрессе, что требует поиска других средств защиты от этого экпатогенного фактора в отношении указанных показателей.

Для целостного представления о протективном воздействии эталонного актопротектора Бемитила при хронических гравитационных перегрузках нами были также изучены некоторые показатели неспецифической резистентности организма. Говоря о неспецифической резистентности организма, следует отметить, что она обуславливается клеточными и гуморальными физиологическими защитными реакциями, которые направлены на сохранение постоянства состава внутренней среды, а также на восстановление нарушенных функций макроорганизма.

В таблице 5 представлены показатели базального и стимулированного НОТ-теста, которые свидетельствуют, что у животных, подвергнутых хро-

ническому гравитационному воздействию (2 серия) наблюдалось к значительное и достоверное снижение кислородзависимой бактерицидности лейкоцитов по сравнению с группой интактных животных. В группе животных, подвергнутых хронической гравитации (2 и 4 серии), появились выраженные корреляционные связи (отсутствующие в 1 серии интактных животных) между активностью в ЛКТ-тесте и базальным НСТ ($r = 0,81 \pm 0,04$; $p < 0,05$), а также стимулированным НСТ-тестом ($r = 0,93 \pm 0,01$; $p < 0,001$). Нами было установлено, что применение актопротектора Бемитила, в основном, не оказывало заметного протективного действия. В тоже время выявлено, что кислород-независимая бактерицидность возрастала как при хроническом гравитационном воздействии, так и при использовании актопротектора Бамитила. В некоторой степени показатели ЛКТ-теста возросли в группе животных, получавших Бемитил (3 серия). Учитывая, что при использовании этого средства не удалось полностью восстановить НСТ-стимулированную активность фагоцитов, такое повышение активности лизосомальных ферментов можно считать компенсаторным.

Также было установлено, что при воздействии хронической гравитации уровень ЦИК у животных 2 и 4 серий возрастал более чем в два раза по сравнению с интактными животными 1 серии (табл. 5). Кроме того, в этих группах животных определялась сильная отрицательная коррелятивная связь между концентрацией ЦИК и базальной и стимулированной активностью лейкоцитов в НСТ-тесте ($r = -0,923 \pm 0,008$ и $r = -0,992 \pm 0,001$, соответственно). В группе интактных животных (1 серия) таких корреляций нет, а, напротив, имелась положительная коррелятивная связь между активностью лейкоцитов в стимулированном НСТ-тесте и концентрацией сывороточных иммуноглобулинов (соответственно для IgM $r = 0,851 \pm 0,003$; $p < 0,05$; для IgG $r = 0,880 \pm 0,002$; $p < 0,01$; и для IgA $r = 0,843 \pm 0,033$; $p < 0,05$).

При использовании актопротектора Бемитил концентрация ЦИК достоверно снижалась ($p \leq 0,05$). При этом, что на фоне наблюдаемой нормализации уровня ЦИК в группе животных, защищенных актопротектором Бемитилом (3 серия), отрицательная коррелятивная связь между концентрацией ЦИК и активностью лейкоцитов в НСТ-тесте в основном не наблюдали.

Таблица 4. Показатели минерального обмена у экспериментальных животных в норме, при гравитационных воздействиях и под защитой актопротектора Бемитила, ($X \pm m$)

Показатели	Интактные животные (1 серия)	Гравитация (2 серия)	Гравитация + Бемитил (3 серия)
Ca^{2+}	2,20±0,05	2,10±0,03	2,22±0,08
P^{2+}	1,45±0,03	1,30±0,04*	1,50±0,03*
Ca/P	1,52±0,043	1,62±0,032	1,48±0,06

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных животных (1 серия, норма); ** $p < 0,05$ при сравнении данных 3 серии с показателями после воздействия гравитации (2 серия).

Таблица 5. Показатели неспецифической резистентности у экспериментальных животных в норме, при гравитационных воздействиях и под защитой актопротектора Бемитила, ($X \pm m$)

ПОКАЗАТЕЛИ	Интактные животные (1 серия)	Гравитация (2 серия)	Гравитация + Бемитил (3 серия)
НСТ- тест (базальн.) усл.ед.	0,095±0,01	0,06±0,02*	0,07±0,02
НСТ-тест (стимулир.) усл.ед.	0,97±0,026	0,60±0,10*	0,76±0,10*
ЛКТ-тест, усл. ед.	1,18±0,15	1,46±0,095*	1,64±0,036 *
ЦИК, усл.ед.	20,17±1,08	59,00±4,62*	38,83±5,95***
Ig M, г/л	0,36±0,01	0,88±0,02*	0,35±0,02**
Ig G, г/л	0,96±0,03	0,96±10,03	0,60±0,03***
Ig A, г/л	0,42±0,02	0,77±0,06*	0,14±0,03***

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных животных (1 серия, норма); ** $p < 0,05$ при сравнении данных 3 серии с показателями после воздействия гравитации (2 серия).

Представленные в таблице 5 данные также свидетельствуют, что концентрация IgG не изменялась при хроническом гравитационном воздействии ($p \geq 0,05$), а концентрация IgM и IgA достоверно возрастала ($p \leq 0,05$). Такое возрастание уровня сывороточных Ig, особенно класса M, вероятно, отражает повышение антигенемии вследствие неспецифических тканевых повреждений в результате гравитационного стресса. При применении исследуемого актопротектора Бемитила концентрация IgM заметно снижалась ($p \leq 0,01$), причем достоверных различий по сравнению с группой здоровых животных (1 серия) не выявлено ($p \geq 0,05$). Такой результат можно связать с уменьшением антигенной нагрузки вследствие эффективной защиты от тканевых повреждений у животных, получавших протективный фармакопрепарат.

Таким образом, при изучении показателей неспецифической резистентности выявлено, что хроническое гравитационное воздействие оказывает достоверное угнетающее действие на функциональное состояние фагоцитирующих клеток, обусловленное снижением кислородзависимой бактерицидности, дополнительно возрастает концентрация ЦИК и нарушается нормальное соотношение между иммуноглобулинами различных классов. Актопротектор Бемитил, в целом, оказывал защитное (протективное) действие в отношении фагоцитирующих клеток, преимущественно за счет изменения баланса между кислородзависимой и кислород-независимой бактерицидностью, а также обеспечил нормализацию концентрации ЦИК, а изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов классов G, A и M, обычно, соответствовали таковым при развитии типичных адаптационных защитных реакций.

Заключение. Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что при хроническом гипергравитационном воздействии в организме развиваются стрессорные адаптационные реакции, которых при кумулятивном эффекте хронической гипергравитации могут приводить к срыву адаптационных меха-

низмов с развитием ряда нарушений, ведущих к возникновению патологии, ее прогрессированию и хронизации. Такие изменения в организме при гравитационном стрессе обосновывают необходимость проведения патогенетических профилактических (протективных) мероприятий. Суммируя приведенные результаты многоуровневого исследования по применению эталонного актопротектора Бемитил при гравитационном стрессе показали, что данный актопротектор проявил комплексность и многосторонность действия на типовые патобиохимические процессы и иммунологические защитные реакции организма. Следовательно, проведение профилактических стресс-протективных мероприятий в виде назначения актопротектора Бемитила при гравитационном стрессе и профилактики его последствий, патогенетически обосновано. Считаем целесообразным провести клиническую апробацию Бемитила для людей, подвергающихся в ходе выполнения своих профессиональных обязанностей хроническим гравитационным перегрузкам. При этом, необходимо учитывать тенденцию в мировой фармакотерапии к созданию многокомпонентных лекарственных средств. Поэтому представляется целесообразно продолжить экспериментальные исследования по изучению использования новых актопротекторов и антигипоксантов, а также их сочетаний для оценки их лечебного и профилактического применения при хроническом гравитационном стрессе.

Литература:

1. Благинин А.А., Гребенюк А.Н., Лизогуб И.Н. Основные направления совершенствования медицинского обеспечения полетов авиации ВВС в современных условиях // Воен.-мед. журн. 2014. № 2. С. 42–44.
2. Гайворонский И.В., Курочкин В.А., Гайворонская В.В. и др. Жевательные мышцы: морфофункциональная характеристика и

возрастные особенности в норме и при воздействии экстремальных факторов. СПб., 2011.

3. Гайворонский И.В., Лобейко В.В., Гайворонская В.В. и др. Околоушная железа: морфофункциональная характеристика в норме и при воздействии экстремальных факторов. СПб., 2011.

4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990. 224 с.

5. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986. 279 с.

6. Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г.П. Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации. М.: Наука, 1994. 216 с.

7. Иорданишвили А.К. Стоматологические заболевания у летного состава. СПб., 1996.

8. Манянский А.Н., Манянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 344 с.

9. Пашенко П.С. Регуляторные системы организма в условиях гравитационного стресса (морфофункциональный аспект). СПб., 2007.

10. Пихур О.Л. Возрастные изменения состава и строения твердых тканей зуба. СПб.: Нордмедиздат, 2015. 154 с.

11. Пономаренко В.А., Ворона А.А. Предпосылки для развития профилактической авиационной медицины // Воен.-мед. журн. 2014. № 10. С. 55–56.

12. Шеннон К.Э. Математическая теория связи // Работы по теории информации и кибернетике / Под ред. Р.Л. Добрушина, О.Б. Лупанова. М.: ИЛ, 1963. С. 243–332.

13. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. The Journal of the American Dental Association. 2008;139:185–245. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0351> PMID:18460676.

14. Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1098:288–311.

15. Иорданишвили А.К., Ризаев Ж.А., Хазратов А.И., Солдатова Л.Н.; Правовые аспекты стоматологии как межгосударственная проблема: состояние вопроса и пути решения, Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 77-80, 2021

16. Керимханов К.А., Беделов Н.Н., Иорданишвили А.К., Хазратов А.И., Рогов Н.А.; Методика и оценка эффективности аргакола как средства для лечения травм слизистой оболочки

полости рта, Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 93-95, 2021

17. Керимханов, А.К. Иорданишвили, Ж.А. Ризаев, А.И. Хазратов, Н.Н. Беделов Характеристика результатов протезирования зубов съемными протезами с использованием крема для фиксации протезов Асепта Parodontal // Стоматологический научно-образовательный журнал 1/2, ст 14-17, 2022

ВОЗМОЖНОСТИ АКТОПРОТЕКТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГРАВИТАЦИОННОГО СТРЕССА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

Иорданишвили А.К.

Резюме Актуальность: До сих пор мало известны возможности сравнительно нового класса фармакологических препаратов – актопротекторов в профилактике гравитационного стресса и его последствий, хотя эти препараты создавались именно для поддержания двигательной активности и работоспособности человека в осложненных условиях. Цель – изучить возможности использования в эксперименте эталонного актопротектора Бемитила в профилактике гравитационного стресса и его последствий. Материал и методы: проведены сравнительные общепринятые лабораторные, биохимические и иммунологические исследования у 65 лабораторных крыс-самцов, которые распределялись по сериям экспериментов следующим образом: 1 серия – интактные крысы (15 животных); 2 серия – хроническое воздействие гипергравитации (15 животных); 3 серия – хроническое воздействие гипергравитации с предварительным ведением актопротектора Бемитила (20 животных); 4 серия – хроническое воздействие гипергравитации с предварительным ведением плацебо (15 животных). Результаты: установлено, что при хроническом гипергравитационном воздействии развиваются стрессорные адаптационные реакции, что патогенетически обосновывает необходимость проведения профилактических протективных мероприятий. Применение тестируемого актопротектора Бемитила показало, что данный актопротектор проявил комплексность и многосторонность действия на типовые патобиохимические процессы и иммунологические защитные реакции организма при гравитационном стрессе. Поэтому проведение профилактических стресс-протективных мероприятий в виде назначения актопротектора Бемитила при гравитационном стрессе и для профилактики его последствий, патогенетически обосновано. Заключение: учитывая протективное действие актопротектора Бемитила при хроническом гравитационном стрессе целесообразно провести клиническую апробацию этого фармакологического препарата для лиц, подвергающихся в ходе выполнения своих профессиональных обязанностей хроническим гравитационным перегрузкам.

Ключевые слова: гравитационный стресс, гипоксия, хроническая гипергравитация, адаптационный синдром, актопротекторы, фармакооптимизация адаптационного синдрома, Бемитил.