

## **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДІЇ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 4-(2-ОКСО-3-МЕТИЛ-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ ТА БЕМІТИЛУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЩУРІВ В УМОВАХ ТРИВАЛИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ**

**©О. В. Почелова, Г. І. Степанюк, Н. В. Заїчко, Н. Г. Степанюк**

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова*

**РЕЗЮМЕ.** Встановлено, що 14-денне внутрішньоочеревинне введення щурам натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38, 4,8 мг/кг), як і бемітилу (34 мг/кг), перед дозованим фізичним навантаженням (біг у третбані) сприяло послабленню в скелетних м'язах тварин енергодефіциту (збільшувався рівень АТФ при одночасному зменшенні вмісту АДФ та АМФ). Це корелювало із зростанням величини показника енергетичного заряду м'язів. Разом з цим у робочих м'язах спостерігалось зростання вмісту глікогену та глюкози, нормалізація рівнів МДА та відновленого глутатіону. Зазначені зміни метаболічних процесів в скелетних м'язах на тлі дії досліджуваних речовин супроводжувались вірогідним зростанням тривалості бігу щурів до відмови. **КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бемітил, похідне бутанової кислоти, актопротекторна дія.

**Вступ.** У патогенезі фізичної втоми провідна роль належить порушенням метаболічних процесів, які виникають в органах, насамперед, в скелетних м'язах. При цьому мають місце зрушення у вуглеводному обміні, пригнічується синтез макроергічних сполук, порушується прооксидантно-оксидантний гомеостаз тощо [1–3].

Для корекції зазначених порушень використовують актопротектори – лікарські засоби з невиснажучим типом дії [4, 5], нормалізуючий вплив яких на перебіг метаболічних процесів на тлі фізичних навантажень розглядається як механізм їх актопротекторного ефекту [3, 4].

У попередньому дослідженні [6] нами встановлено, що натрієвій солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38), в такій же мірі, як і бемітилу, притаманна властивість підвищувати фізичну витривалість щурів (плавальний тест) в умовах гіпер- та гіпотермії. При цьому за активністю DSK-38 у 7 разів переважала еталонний актопротектор. Отримані результати стали підставою для проведення даного дослідження.

**Мета роботи.** Охарактеризувати вплив сполуки DSK-38 у порівнянні з бемітилом на метаболічні процеси в скелетних м'язах щурів на тлі тривалих фізичних навантажень.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено на 48 нелінійних щурах-самцях масою 160–220 г, поділених на 4 групи по 12 тварин у кожній: 1 – інтактні щури; 2 – щури після навантаження без корекції (контроль); 3 та 4 – щури, які упродовж 14 діб за 30 хв до тренувань у третбані отримували внутрішньоочеревинно (в/оч) відповідно сполуку DSK-38 (4,8мг/кг) та бемітил (34,0мг/кг) в дозах, що становили їх ЕД<sub>50</sub> за плавальним тестом. Щури контрольної групи отримували в/оч еквівалентну кількість 0,9% NaCl.

Тварин 2–4 груп тренували щодня протягом 14 діб у третбані при швидкості руху стрічки 28 м/хв та куті нахилу доріжки 10°. На 15 добу тварин навантажували бігом при швидкості руху доріжки 42 м/хв та куті нахилу – 10°, що відповідає високому рівню інтенсивної фізичної роботи [7]. При цьому у половини щурів кожної групи реєстрували тривалість бігу (у хв) до повної втоми, яку визначали за показником відмови тварин від подальшого бігу та відсутністю реакції на стимуляцію електричним розрядом (40 В) на стартовій лінії доріжки [5,7]. Решту тварин кожної групи навантажували бігом у третбані протягом 10хв через 3–5 хв після цього проводили біохімічні дослідження. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, частину скелетного м'яза в ділянці стегна виділяли у морозильній камері (t=-2 °С) і заморожували у рідкому азоті.

У гомогенатах м'язів визначали вміст аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), глікогену та глюкози [8, 9]. Енергетичний заряд розраховували за формулою [10]. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією ТБК – активних продуктів – малонового діальдегіду (МДА) [11], стан антиоксидантної системи – за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [12].

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Результати, представлені у таблиці 1, вказують на те, що тривале, дозоване, інтенсивне навантаження щурів бігом у третбані супроводжувалось помітними відхиленнями від норми показників метаболічних процесів у скелетних м'язах.

У кінці експерименту в контрольних щурих реєструвались статистично вірогідні зрушення у складі аденілових нуклеотидів скелетних м'язів:

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

концентрація АТФ знизилась на 42 %, а рівень АДФ та АМФ при цьому збільшився відповідно на 30,3 та 86 % відносно відповідних показників інтактних тварин. При цьому порушення у складі аденілових нуклеотидів корелювали із зниженням енергетичного заряду скелетних м'язів. Водночас спостерігалось значне (на 31 %) зменшення у м'язах запасів глікогену при відносному збереженні в них рівня глюкози, що можна розцінити як більш інтенсивне споживання робочими м'язами власного глікогену для забезпечення інтенсивних тренувань.

Таблиця 1. Вплив DSK-38 та бемітилу на метаболічні процеси у скелетних м'язах щурів на тлі щоденного тренування бігом у третбані,  $M \pm m$ ,  $n=6$

Показники	Інтактні тварини	Після фізичного навантаження		
		0,9% NaCl (контроль)	DSK-38	Бемітил
Гомогенат скелетних м'язів				
АТФ, мкмоль/г сухої тканини	3,78±0,23	2,19±0,18* (-42%) <sup>i</sup>	2,98±0,26* <sup>#</sup> (+36,1%) <sup>к</sup>	3,02±0,25 <sup>#</sup> (+37,9%) <sup>к</sup>
АДФ, мкмоль/г сухої тканини	0,76±0,06	0,99±0,06* (+30,3%) <sup>i</sup>	0,75±0,05 <sup>#</sup> (-24,2%) <sup>к</sup>	0,73±0,05 <sup>#</sup> (-26,3%) <sup>к</sup>
АМФ, мкмоль/г сухої тканини	0,172±0,02	0,32±0,03* (+86%) <sup>i</sup>	0,167±0,01 <sup>#</sup> (-51%) <sup>к</sup>	0,17±0,02 <sup>#</sup> (-47%) <sup>к</sup>
Енергетичний заряд	0,883±0,01	0,760±0,02	0,863±0,01	0,864±0,01
Глікоген, мкмоль/г сухої тканини	22,7±1,8	15,7±1,1* (-31%) <sup>i</sup>	20,7±1,6 <sup>#</sup> (+31,8%) <sup>к</sup>	19,5±1,7 (+24,2%) <sup>к</sup>
Глюкоза, мкмоль/г сухої тканини	4,75±0,36	5,37±0,42 (+13%) <sup>i</sup>	6,79±0,54* (+26,4%) <sup>к</sup>	6,51±0,48* (+21,2%) <sup>к</sup>
МДА, ммоль/г сухої тканини	11,4±1,3	52,6±5,8* (+361,4%) <sup>i</sup>	15,5±1,4* <sup>#</sup> (-70,5%) <sup>к</sup>	16,7±1,7* <sup>#</sup> (-68,2%) <sup>к</sup>
Відновлений глутатіон, мкмоль/г тканини	1,54±0,12	1,22±0,11 (-21%) <sup>i</sup>	1,58±0,14 (+29,5%) <sup>к</sup>	1,49±0,12 (+22%) <sup>к</sup>

Примітки: 1) \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин;

2) # –  $p \leq 0,05$  відносно контролю;

3) відсотки у дужках означають динаміку показника відносно інтакту (i) або контролю (к).

Водночас у контрольних тварин спостерігалась активація ще одного лімітуючого фактора працездатності – перекисного окиснення ліпідів на тлі зниження антиоксидантного захисту. На це вказувало зростання у 4,6 раза у скелетних м'язах рівня МДА при одночасному зниженні концентрації відновленого глутатіону на 21,0 % ( $p > 0,05$ ) відносно інтактних щурів.

Курсове профілактичне введення шурам сполуки DSK-38, як і бемітилу, на тлі щоденних дозованих тренувань у третбані сприяло нормалізації у скелетних м'язах показників порушених метаболічних процесів. Перш за все, це проявилось послабленням дисбалансу у складі аденілових нуклеотидів. При цьому під впливом DSK-38 у такій же мірі, як і еталонного актопротектора, спостерігалось гальмування падіння рівня АТФ, величина якого зросла в середньому відповідно на 36,1 та 37,9 % ( $p < 0,05$ ) при певному зниженні показників АДФ та АМФ. При цьому повного відновлення рівня АТФ під дією обох речовин не було досягнуто.

Зазначені зміни аденілових нуклеотидів на тлі DSK-38 та бемітилу вказують на їх здатність усувати енергодефіцит у м'язах, що корелювало із зростанням в них енергетичного заряду, величина якого,

при цьому, наближалась до рівня тварин інтактної групи.

На спроможність DSK-38, як і бемітилу, посилювати енергозабезпечення робочих м'язів вказувало також зростання в них резервів глікогену відповідно на 31,8 та 24,2 % відносно контролю. Це корелювало із вірогідним збільшенням рівня глюкози у скелетних м'язах.

Зазначені зміни показників глікогену та глюкози, згідно з даними літератури [3], можуть бути ознакою спроможності досліджуваних речовин підвищувати ефективність тренувань, для якого характерне збільшення вуглеводних запасів у органах та посилення зсувів, викликаних адаптаційними процесами.

Згідно з точкою зору [4], виявлені нами зміни в енергетичному забезпеченні м'язової роботи на тлі DSK-38 та бемітилу можна розцінити як властивість обох речовин економізувати вуглеводні резерви, що відображає загальні принципи адаптаційних процесів.

Оцінюючи дію DSK-38 та бемітилу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у тренуваних щурів, можна говорити про нормалізуючий вплив обох речовин на перебіг зазначених процесів. Свідченням цього було вірогідне зниження на тлі

DSK-38, як і еталонного апропротектора, вмісту в скелетних м'язах тварин МДА (відповідно на 70,5 та 68,2 % відносно контролю). Однак повного відновлення рівня кінцевого продукту ліпідперекислення не відмічено. Зазначена динаміка МДА під дією обох речовин перебігала на тлі посилення антиоксидантного захисту, на що вказувало зростання у скелетних м'язах вмісту відновленого глутатіону відповідно на 29,5 та 22 % ( $p > 0,05$ ).

Введення шурам під час тренувань DSK-38 так само, як і бемітилу, сприяє адаптивній перебудові метаболічних процесів в скелетних м'язах тварин шляхом послаблення енергодефіциту та посилення антиоксидантного захисту, що ймовірно, лежить в основі їх механізму актопротекторного ефекту [3, 5]. Викликана дією DSK-38 та бемітилу оптимізація адаптивних процесів у тренуваних щурів проявилась у кінцевому результаті зростанням тривалості бігу щурів у третбані до відмови відповідно на 92,1 % та 107,1 % відносно контролю. При цьому за ефективністю сполука DSK-38 практично була зрівняна з еталонним актопротектором ( $p > 0,05$ ),

перевершуючи його в активності в 7 разів, оскільки аналогічний за величиною ефект у третбані викликала у 7 разів менша доза.

**Висновки.** 1. 14-денне внутрішньоочередне введення шурам натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38, 4,8 мг/кг), як і бемітилу (34 мг/кг), перед дозованим фізичним навантаженням викликає в скелетних м'язах тварин послаблення енергодефіциту, нормалізує рівні МДА та відновленого глутатіону.

2. Зазначені зміни метаболічних процесів в робочих м'язах на тлі дії досліджуваних речовин сприяють вірогідному зростанню фізичної витривалості організму щурів і, ймовірно, лежать в основі їх механізму актопротекторного ефекту.

**Перспективи подальших досліджень.** Для з'ясування інших механізмів актопротекторної дії сполуки DSK-38 доцільно дослідити її вплив на білковосинтезувальну функцію печінки та перебіг лактатацидозу, який має місце при значних фізичних навантаженнях.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовенко Н. В. Порушення метаболізму за умов активації перекисного окислення ліпідів під час м'язової діяльності / Н. В. Вдовенко, Г. А. Осипенко // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2012. – № 24 (2). – С. 49–52.
2. Фармакологія спорту; под. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфулла. – К.: Олімпійська література, 2010 – 638 с.
3. Мохан Р. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки / Р. Мохан, М. Глессон, П. Л. Гринхафф. – К.: Олімпійська література, 2001. – 296 с.
4. Шабанов П. Д. Нейропротектор Метапрот: механізм действия и новые клинические направления использования / П. Д. Шабанов // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 140–144.
5. Міщенко О. Я. Фармакологічна активність і механізми дії нового класу адаптогенів на основі продуктів бджільництва і бурштинової кислоти: автореф. дис. на здобут. наук. ступеня д-ра мед. наук / О. Я. Міщенко. – Харків, 2010. – 40 с.
6. Почелова О. В. Характеристика актопротекторної дії похідних (3-*R*- оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну-6-іл) карбонових кислот за різних температурних режимів / О. В. Почелова, Г. І. Степанюк, О. М. Денисюк,

Н. І. Чорноіван // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3 (34). – С. 54–57.

7. Шустов Е. Б. Биологическое моделирование утомления при физических нагрузках / Е. Б. Шустов, В. Ц. Болотова // Биомедицина. – 2013. – № 3. – С. 95–104.

8. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 253 с.

9. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под. ред. – Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982. – 272 с.

10. Atkinson D. E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism / D. E. Atkinson // The metabolic roles of citrate. – London – NewYork, 1968. – P. 23–40.

11. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / ред. В. И. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 57–59.

12. Круглікова Г. О. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки після введення селеніту натрію / Г. О. Круглікова, І. М. Штурман // Український біохімічний журнал. – 1976. – Т. 48, № 2. – С. 223–228.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

**COMPARISON OF ACTION SODIUM SALT OF 4- (2-OXO-3-METHYL-2H [1.2.4] TRIAZINE [2.3-C] QUINAZOLIN-6-YL) BUTANE ACID AND BEMETYLE ON METABOLIC PROCESSES IN SKELETAL MUSCLE IN LONG-TERM PHYSICAL ACTIVITY**

**©O. V. Pochelova, G. I. Stepanyuk, N. V. Zaichko, N. G. Stepanyuk**

*Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov*

SUMMARY. Found that 14-day intraperitoneal administration to rats of the sodium salt of 4- (2-oxo-3-methyl-2H [1.2.4] triazine [2.3-c] quinazolin-6-yl) butane acid (Compound DSK-38, 4.8 mg/kg) as bemetyle (34 mg/kg) before dosed physical activity (running in tretban) contributed to the weakening of skeletal muscle in animals energy deficit (increased ATP levels while reducing the content of ADP and AMP). This correlated with the growth of power charge indicator muscles. At the same time in the working muscles observed increase glycogen and glucose normalization of MDA and glutathione. These metabolic changes in skeletal muscle in the background of the test substances were accompanied by significant increase of the length of the run to failure rats.

KEY WORDS: bemetyle, butane derivative acids, act protective effect.

Отримано 09.03.2015