

Возможности сохранения работоспособности при отравлениях фосфорорганическими соединениями

А.Ю. Микшта, Л.П. Эрдниев, А.А. Власов, И.В. Леготин,
И.А. Ермолаева, С.А. Комиссаренко, И.А. Нельга

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт»
Министерства обороны Российской Федерации, 412918, Российская Федерация,
Саратовская обл., г. Вольск-18, ул. Краснознаменная, д. 1

Поступила 22.07.2019 г. Принята к публикации 17.08.2019 г.

Опыт современных локальных вооруженных конфликтов и мониторинг террористической активности в мире свидетельствуют о сохраняющейся угрозе поражений фосфорорганическими соединениями (ФОС) в боевой обстановке, а также в результате производственных аварий и террористических актов. При своевременном применении личным составом средств защиты можно прогнозировать, что, помимо летальных и тяжелых поражений, до 30 ± 5 % составят легкие и стертые формы интоксикации. Показано, что актопротекторы с различным механизмом действия (гипоксен, октодрин и мельдоний) при однократном пероральном применении повышают выносливость экспериментальных животных при легком отравлении ФОС. При этом степень угнетения ацетилхолинэстеразы периферической крови всех животных, получавших модельное ФОС, не различалась между группами и колебалась в пределах от 8 до 24 %. По степени увеличения времени удержания экспериментальных животных на поверхности воды препараты распределились в ряду: мельдоний < октодрин < гипоксен. Совместное пероральное применение исследуемых веществ не сопровождалось потенцированием актопротекторного эффекта. Комбинированное применение исследованных актопротекторов в отношении увеличения работоспособности и выносливости экспериментальных животных по данным пробы с принудительным плаванием сравнимо с изолированным введением мельдония, не имеет преимуществ перед использованием октодрина, превосходит гипоксен по скорости наступления эффекта, но уступает ему по выраженности и длительности. Полученные факты свидетельствуют о целесообразности применения изучаемых актопротекторов для профилактики снижения боеспособности при угрозе применения ФОС (гипоксен), для ее неотложного повышения у легкопораженных ФОС (октодрин), а также в комплексном лечении отравлений ФОС (мельдоний, гипоксен).

Ключевые слова: актопротектор; гипоксен; мельдоний; октодрин; работоспособность; фосфорорганическое соединение.

Библиографическое описание: Микшта А.Ю., Эрдниев Л.П., Власов А.А., Леготин И.В., Ермолаева И.А., Комиссаренко С.А., Нельга И.А. Возможности сохранения работоспособности при отравлениях фосфорорганическими соединениями // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 4. С. 311–318. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2019-3-4-311-318>

Опыт современных локальных вооруженных конфликтов и мониторинг террористической активности в мире свидетельствуют о сохраняющейся угрозе поражений фосфорорганическими соединениями (ФОС) в боевой обстановке [1], а также в результате производственных аварий и террористических актов [2]. Токсиче-

ское действие ФОС на центральную нервную систему человека дозозависимо и может проявляться широким спектром расстройств – от снижения боеспособности и выносливости, и до психических нарушений, состояния «оглушенности» и комы [3–10]. При своевременном применении личным составом средств защиты можно

прогнозировать, что, кроме летальных и тяжелых поражений, до 30±5 % составят легкие и стертые формы интоксикации [2]. Существующие подходы к решению проблемы поддержания высокого уровня боеспособности легко пораженных ФОС сконцентрированы, главным образом, на специфических составляющих патогенеза токсических поражений, а именно – на воздействии на холинорецепторы и ацетилхолинэстеразу. Однако в последние годы все большее развитие получает в Российской Федерации адаптация фармакопейных лекарственных средств для использования в качестве специальных средств медицинской противохимической и противорадиационной защиты [11, 12].

Цель работы – изучение возможности использования актопротекторов для сохранения работоспособности при отравлениях фосфорорганическими соединениями легкой степени тяжести.

Материалы и методы

Исследование проводили с соблюдением Правил лабораторной практики в Российской Федерации с использованием белых нелинейных половозрелых крыс-самцов, массой 200±20 г.

За 8 ч до опытов кормление животных прекращали. Для оценки выносливости и работоспособности использовали плавательную пробу с отягощением (тест Порсолта, «принудительное плавание»), оценивая предельную продолжительность плавания (ППП) [15]. Методика позволяет определить физическую выносливость белых крыс в условиях стресса и запредельных нагрузок. Плавание проводили в прозрачном цилиндре диаметром 20 см, высота воды – от 0,8 до 0,9 м, температура 25 °С. При вынужденном плавании использовали груз 5 % от массы тела, который фиксировали у основания хвоста. При проведении пробы оценивали время плавания. Окончание фиксировали при отказе животного от плавания, то есть при полном погружении под «водное зеркало» на 5 с.

28 животных были рандомизированы на 7 равных групп. Все вещества вводили однократно, внутривенно, с помощью металлического зонда и шприца 2,0 мл в удельном объеме 5,0 мл/кг. Особям первой группы (контрольной) – дистиллированную воду, второй – комплекс актопротекторов (полидигидроксибензилтиосульфат натрия («Гипоксен», ООО «Олифен», Россия) 30 мг/кг + 2-(2-карбоксилатэтил)-1,1,1-триметилгидразиний (мельдоний) («Кардионат», ОАО «Нижфарм», Россия) 60 мг/кг + 1,5-диметилгексиламин (октодрин) («DMHA HCl», ООО «НордФит», Россия) 15 мг/кг), животные остальных опытных групп получали модельное ФОС типа VX в дозе 0,003 мг/кг, изолированно (3 группа), либо с последующим введением указанного выше комплекса актопротекторов (4

группа); гипоксена – в дозе 30 мг/кг (пятая группа); мельдония – в дозе 60 мг/кг (шестая группа); октодрин – в дозе 15 мг/кг (седьмая группа). Затем пробу с «принудительным плаванием» повторяли через 1, 4, 21 и 26 ч после введения препаратов. Оценку активности ацетилхолинэстеразы проводили по методу Хестрина через 26 ч после введения ФОС [16].

Данные представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей (Q25; Q75), их статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA for Windows 6.0. Значимость различий между несколькими независимыми группами определяли при помощи критерия Краскелла-Уоллиса для множественных сравнений с последующим расчетом значения p по методу Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони, различия показателей между зависимыми группами определяли с применением теста Фридмана и критерия Тьюки для зависимых групп. Разницу частоты изменения показателя в зависимости от действия фактора определяли при помощи точного двухстороннего критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [17].

Результаты. PPP у всех животных контрольной группы в точках 4, 21 и 26 ч значимо превышала исходные значения ($p < 0,05$), наиболее высокий показатель наблюдался на 21 ч (рисунок 1).

Динамика PPP у интактных животных, по-видимому, обусловлена адаптацией к предъявляемой нагрузке на фоне достаточных для отдыха временных интервалов. Применение комплекса актопротекторов приводило к увеличению PPP у всех животных данной группы в сравнении с исходными значениями и уже к первому часу она практически удваивалась, достигая максимального прироста также на 21 ч эксперимента ($p < 0,05$), а на 26 ч PPP статистически значимо снижалась в сравнении с 4 и 21 ч, превышая при этом исходную.

Динамика изменения PPP в группе отравления ФОС без коррекции свидетельствовала об умеренном снижении этого показателя во всех контрольных точках, начиная с первых часов после введения, наименьшее время удержания на воде регистрировалось через 21 ч (на 28 (20;31) % ниже исходных значений).

Применение комплекса актопротекторов на фоне отравления ФОС позволило не только сохранить, но и повысить исходный уровень выносливости всех крыс группы на протяжении всего эксперимента ($p < 0,05$), о чем свидетельствовал значительный прирост PPP (в 2,4 раза) уже на 1 ч с последующим плавным снижением до значений, все же превышающих исходные.

К наиболее существенному и стойкому увеличению работоспособности приводило перо-

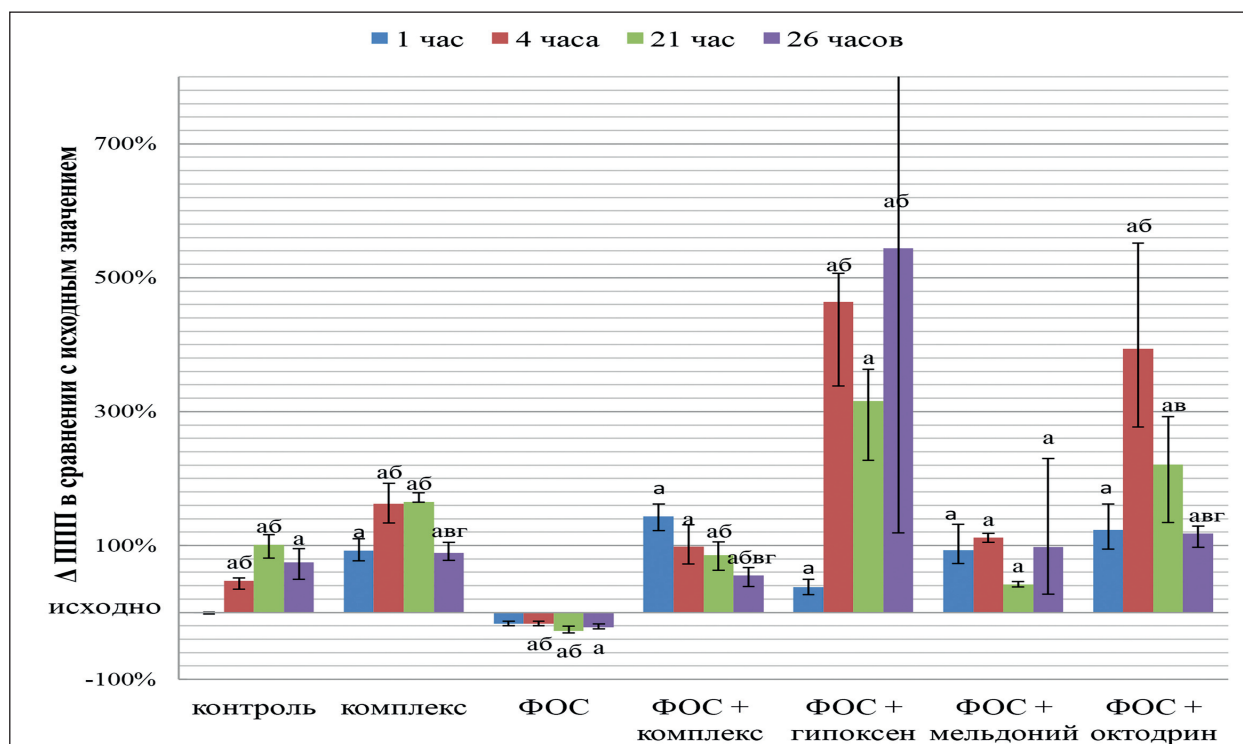


Рисунок 1 – Динамика предельной продолжительности плавания

(в % к исходному показателю), по группам ((а – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении ППП в данной точке с исходными значениями внутри группы; б – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении ППП в данной точке с значениями «1 час» внутри группы; в – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении ППП в данной точке с значениями «4 часа» внутри группы; г – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении ППП в данной точке с значениями «21 час» внутри группы)

ральное изолированное применение гипоксена на фоне отравления ФОС, при умеренном эффекте на 1 ч, в точке 4 происходил прирост ППП в 5,5 раза, в дальнейшем эффект сохранялся до 26 ч у всех животных.

Применение мельдония характеризовалось существенным, плавным и стойким увеличением ППП, максимальные значения которого наблюдались на 4 ч.

Закономерное, значительное и воспроизводимое у всех животных группы повышение работоспособности к 4 ч наблюдалось при применении октодрина с последующим плавным снижением, при этом и к 26 ч эффект сохранялся. Исходные показатели ППП между группами не имели статистически значимых различий (таблица 1).

Межгрупповой анализ ППП свидетельствует о ее снижении в сравнении с контрольной группой у отравленных ФОС крыс во всех точках, при этом через 4 и 26 часов различия статистически значимы ($p = 0,03$). Применение комплекса актопротекторов приводило к значительному повышению ППП в сравнении с контрольной группой лишь в точке 1 ч, в остальных точках оно сохранялось на уровне тенденции ($p < 0,1$). При применении комплекса на фоне отравления ФОС отмечено протективное действие. Так, уже на 1 ч

комбинированное применение актопротекторов приводило к увеличению ППП не только в сравнении с группой ФОС без коррекции, но также с группой контроля и гипоксена ($p = 0,03$); статистически значимый терапевтический эффект в отношении ФОС по показателю ППП сохранялся к 4 ч ($p = 0,03$) и на уровне тенденции – к 21 и 26 ч ($p = 0,061$).

Наиболее выраженный протективный эффект гипоксена в сравнении с группой ФОС без лечения наблюдался на 4-м, 21-м и 26-м ч эксперимента ($p = 0,03$), при этом ППП превышала таковую в контрольной группе, хотя статистической значимости эти различия достигли лишь в точке 4 ч. В сравнении с мельдонием, гипоксен был более активен на 21 ч ($p = 0,03$).

Максимальный протективный эффект мельдония в сравнении с ФОС также регистрировался на 4 ч эксперимента ($p = 0,03$), хотя на уровне тенденции имел место и в других точках. Необходимо отметить, что ППП в данной группе превышала значения контрольной через час (0,03), на уровне тенденции – через 4 ч (0,061), а на 21 ч уступало контрольной группе ($p = 0,029$).

Эффективность октодрина в отношении ФОС превышала таковую гипоксена и комплексного применения актопротекторов на 1 ч ($p = 0,03$),

Таблица 1 – Предельная продолжительность плавания крыс, по группам (абсолютные значения)

Группа	Препарат	ППП, с (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅))				
		Накануне	Через 1 ч	Через 4 ч	Через 21 ч	Через 26 ч
1	Контроль	130 (108;150)	127 (106;149)	161 (157;178)	231,5 (230;246)	208 (201;217)
2	Комплекс актопротекторов	112,5 (108;120)	226 (182,5;268) ^{1,3}	305,5 (260;347) ³	326,5 (294;352) ^{3,6}	221,5 (204;239) ³
3	ФОС	123 (111;135)	106 (85;119)	103 (83;123) ¹	85 (78;102)	91,5 (81;111) ¹
4	ФОС + комплекс актопротекторов	104,5 (103;119)	279,5 (259;298) ^{1,3,5}	251,5 (215;273) ³	222 (190;246)	175,5 (161;191)
5	ФОС + гипоксен	137,5 (118;146)	171 (161;181) ⁷	636,5 (441;769) ^{1,3}	466,5 (370;542) ^{3,6}	782,5 (292;1300) ³
6	ФОС + мельдоний	120,5 (105;132)	230,5 (216;252) ^{1,3}	251 (214;282) ^{3,7}	174 (157;182) ^{1,7}	214 (128;413)
7	ФОС + октодрин	123 (101;151)	292,5 (281;298) ^{1,3,4}	496 (411;806) ^{1,2,3}	332 (267;462) ³	236,5 (229;272) ³

^{1,2,3,4,5,6,7} Различия статистически значимы при $p < 0,05$ в сравнении с показателем в данной точке группы, соответствующей цифре в сноске.

в дальнейшем была сравнима с гипоксеном (таблица 1).

Степень угнетения ацетилхолинэстеразы периферической крови всех животных, получавших модельное ФОС, не различалась между группами и колебалась в пределах от 8 до 24 %.

Обсуждение

Полученные данные о снижении работоспособности и выносливости животных при отравлении ФОС легкой степени тяжести согласуются с литературными [4-10] и подтверждают гипотезу о необходимости исследования актопротекторных свойств известных препаратов с целью сохранения в строю легко пораженных. Влияние всех изученных препаратов как в монотерапии, так и при совместном комбинированном пероральном применении одновременно с ФОС, заключалось в сохранении и повышении работоспособности и выносливости на фоне отравления. По степени увеличения предельного времени плавания с грузом препараты распределились в ряду мельдоний < октодрин < гипоксен.

Результаты исследования подтверждают универсальность гипоксена в качестве средства поддержания работоспособности и выносливости, однако скорость развития его эффекта не так велика, как у октодрина. В основе быстрого увеличения работоспособности под действием стимуляторов моноаминоэргических структур, подобных октодрину, лежит стрессорная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что особенно важно в условиях накопления ацетилхолина и противоположных эффектов холинэргической стимуляции [14]. Од-

нако, как уже было отмечено, после выраженного стимулирующего эффекта наблюдается довольно резкий спад исследуемого показателя, в отличие от стойких эффектов препаратов с неистощающим типом действия.

Одним из патофизиологических обоснований применения неспецифических средств с антиоксидантными свойствами является сопряженность отравления ФОС с активацией каскадных реакций свободнорадикального окисления биосубстратов, в частности, с перекисным окислением липидов (ПОЛ), формированием свободнорадикального повреждения тканевых структур и с истощением системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [11, 18].

Серосодержащему олигохинону – гипоксену присущи свойства антиоксиданта и антигипоксанта. По данным разных авторов, его механизм действия связан со стимуляцией клеточного дыхания, увеличением сопряжения в дыхательной цепи и ускорением окислительного фосфорилирования, а также со способностью нейтрализовать кислородные свободные радикалы, активировать аденозинтрифосфат-чувствительный калиевый канал [19], тормозить выход кальция из митохондрий [20] и ингибировать митохондриальные дегидрогеназы [21]. Множество точек приложения гипоксена на субклеточном уровне обуславливают выраженность и длительность его эффекта, для полной реализации которого в нашем исследовании потребовалось больше часа. Важно отметить, что эффективность гипоксена подтверждалась на фоне влияния различных военно-профессиональных факторов: гипоксии, вы-

сокогорья, температурных воздействий [22]. У лиц, занятых на работах по уничтожению фосфорорганических отравляющих веществ, гипоксен (полидигидроксифенилентисульфат натрия) оказывал положительное влияние на вазомоторную функцию эндотелиоцитов, патофизиологической основой которой является увеличение биологической активности оксида азота на фоне коррекции процессов свободно-радикального окисления. Антиоксидантный эффект гипоксена проявлялся снижением уровня прооксидантной активности и увеличением емкости эндогенной системы АОЗ [23]. С.И. Баулиным с соавт. (2013) [24] установлено снижение ППП в сравнении с исходными показателями при плавании через 40 мин после двух истощающих заплывов с интервалом в 5 мин и перорального введения мельдония (на 37 %) или гипоксена (на 24 %). Прирост ППП у животных опытной группы, несмотря на одновременное введение ФОС, в нашем исследовании объясняется использованием значительно больших доз мельдония (60 против 7, 14 мг/кг) и гипоксена (30 против 7,14 мг/кг), более длительной экспозицией и временными интервалами между заплывами. Данные цитируемой работы [24] свидетельствуют о более выраженной актопротекторной активности мельдония в сравнении с гипоксеном, что, по нашему мнению, связано с недостаточной дозой (7,14 мг/кг) и экспозицией (40 мин от приема до контрольного плавания) последнего.

Мельдоний позволяет увеличить образование энергии в условиях ишемии, способствуя смещению энергетического обмена в сторону окисления глюкозы и, являясь структурным аналогом гамма-бутиробетаина, синтезирующегося в ответ на дефицит карнитина при физической нагрузке, вызывает вазодилатацию и увеличение доставки кислорода к тканям [25]. За счет особенностей механизма действия препарат позиционируется как средство, способствующее быстрому восстановлению энергетических резервов и рекомендуется для курсового приема. Дизайн нашего исследования, по-видимому, не позволил полностью реализовать актопротекторный потенциал препарата, хотя он продемонстрировал достаточно заметный эффект и может использоваться при легких интоксикациях ФОС.

Обсуждая эффекты препаратов, повышающих работоспособность, нельзя не упомянуть

об еще одном из самых ярких представителей группы – биметиле (метапротекте), добавление которого в схему лечения отравления карбофосом также предупреждало развитие основных токсических эффектов: активации ПОЛ, изменение активности ферментов АОЗ организма и, соответственно, модификацию важнейших физико-химических свойств мембран – проницаемости, вязкости, фазового состояния. У крыс, леченных метапротектом, отмечали восстановление физической работоспособности, переносимости физической нагрузки, замедление процессов ПОЛ [10]. К сожалению, в настоящее время препарат отсутствует на российском рынке.

Совместное пероральное применение исследуемых веществ не сопровождалось потенцированием актопротекторного эффекта, что может быть связано с возможностью вступления их в химические реакции друг с другом в желудке животных при одновременном введении [25]. Фармакологические взаимодействия изучаемых веществ требуют дополнительных исследований, однако рутинное их комбинирование, по нашим данным, не может быть рекомендовано.

Выводы

1. Введение ФОС в субтоксической дозе умеренно (на 28 (20;31) %) снижало работоспособность белых крыс-самцов в пробе принудительного плавания с отягощением.

2. По степени увеличения предельного времени плавания с грузом препараты распределились в ряду мельдоний < октодрин < гипоксен.

3. Комбинированное применение исследованных актопротекторов в отношении увеличения работоспособности и выносливости, по данным пробы с принудительным плаванием, сравнимо с изолированным введением мельдония, не имеет преимуществ перед использованием октодрина, превосходит гипоксен по скорости наступления эффекта, но уступает ему по выраженности и длительности.

4. Полученные факты свидетельствуют о целесообразности применения изучаемых актопротекторов для профилактики снижения боеспособности при угрозе применения ФОС (гипоксен), для ее неотложного повышения у легко пораженных ФОС (октодрин), а также в комплексном лечении отравлений ФОС (мельдоний, гипоксен).

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла двойное рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала.

Список источников

1. Ковтун В.А., Колесников Д.П., Супотницкий М.В., Шило Н.И. Сирийская «химическая война» // Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2. № 3. С. 7–39.
2. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / Под ред. Лужникова Е.А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006.
3. Микшта А.Ю., Павлов А.Ю., Макшаков С.В. Последствия воздействия антихолинэстеразных веществ на центральную нервную систему // Современная медицина. Теория и практика. 2003. № 3. С. 21–25.
4. Смирнов В.К., Рустинович А.В., Позамантир К.А. Психические нарушения в остром периоде бытовых отравлений фосфорорганическими соединениями // Воен.-мед. журн. 1988. № 8. С. 38–39.
5. Nieminen S.A., Lecklin A., Heikkinen O., Ylitalo P. Acute behavioral effects of the organophosphates sarin and soman in rats // Pharmacol. Toxicol. 1990. V. 67. № 1. P. 36–40.
6. Sirkka U., Nieminen S.A., Ylitalo P. Neurobehavioral toxicity with low doses of sarin and soman // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1990. V. 12. № 4. P. 245–250.
7. Микшта А.Ю., Павлов А.Ю., Макшаков С.В. и др. Начальные патофизиологические и биохимические изменения у млекопитающих при воздействии антихолинэстеразных веществ в пороговых дозах // Современная медицина. Теория и практика. 2003. № 3. С. 26–31.
8. Wolthuis O.L., Vanwersch R.A. Behavioral changes in the rat after low doses of cholinesterase inhibitors // Fundam. Appl. Toxicol. 1984. V. 4. P. 195–208.
9. Hattai K., Miura Y., Asukai N., Hamabe Y. Amnesia from sarin poisoning // Lancet. 1996. № 9011. P. 1343.
10. Воробьева В.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Защитные эффекты метапрота и этомерзола при отравлении карбофосом // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75. № 8. С. 25–30.
11. Гуляева И.Л. Новые подходы к фармакокоррекции неспецифических составляющих патогенеза токсических поражений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009.
12. Гладких В.Д., Белых В.Г., Тимошевский А.А., Чиж И.М. Специальные средства медицинской противохимической и противорадиационной защиты: современное состояние и перспективы развития // Воен.-мед. журн. 2018. Т. 339. № 1. С. 29–36.
13. Методы исследований и фармакологической коррекции физической работоспособности человека / Под ред. Ушакова И.Б. М.: Медицина, 2008.
14. Catalani V., Prilutskaya M., Al-Imam A. et al. Octodrine: New questions and challenges in sport supplements // Brain Sci. 2018. V. 8. № 2. P. E34.
15. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников И.И. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000.
16. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine, and its analytical application // J. Biol. Chem. 1949. V. 180. № 1. P. 249–261.
17. Zubov N.N., Kuvaikin V.I. Методы статистического анализа данных в медицине и фармации / Под ред. Зубова Н.Н. СПб., 2017.
18. Мышкин В.А., Савлуков А.И., Гуляева И.Л. Коррекция нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия после тяжелых острых отравлений (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. 2007. Т. 3. № 5–6. С. 69–74.
19. Мурзаева С.В., Абрамова М.Б., Попова И.И. и др. Влияние гипоксена на биоэнергетические процессы в митохондриях и активность АТФ-чувствительного калиевого канала // Биофизика. 2010. Т. 55. № 5. С. 814–821.
20. Гришина Е.В., Хаустова Я.В., Маевский Е.И. Торможение Са-индуцируемого выхода кальция из митохондрий антиоксидантами фенольного ряда, обладающими противоишемическим действием // Биологические мембраны. 2009. Т. 26. № 6. С. 505–513.
21. Косенко Е.А., Абрамова М.Б., Венедиктова Н.И. и др. Медикамент гипоксен – новый ингибитор митохондриального дыхания и митохондриальных дегидрогеназ // Известия РАН. Серия биологическая. 2010. № 4. С. 411–416.
22. Ганопольский В.П., Власов А.А. Применение гипоксена в качестве метеoadаптогена у здоровых добровольцев при восхождении на Эльбрус // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8. № 3–4. С. 2463–2468.
23. Фомичев А.В., Васильев В.Б., Сосюкин А.Е. Опыт применения препарата «гипоксен» для коррекции функционального состояния эндотелиальных клеток у лиц, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями // Medline.ru. 2015. Т. 15. С. 577–586.
24. Баулин С.И., Рогачева С.М., Афанасьева С.В. Изучение влияния фармацевтических препаратов на физическую работоспособность // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 5. С. 586–589.
25. Горбунова А.А., Киреев С.Ю., Рашевская И.В. Мельдоний: связь строения, структуры и свойств // Вестник Пензенского государственного университета. 2017. № 2 (17). С. 92–99.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт» Министерства обороны Российской Федерации, 412918, Российская Федерация, Саратовская обл., г. Вольск-18, ул. Краснознаменная, д. 1.

Микишта Александр Юльевич. Ведущий научный сотрудник, д-р мед. наук, старший научный сотрудник.
 Эрдниева Леонид Петрович. Начальник отдела, канд. мед. наук.
 Власов Андрей Александрович. Старший научный сотрудник, канд. мед. наук.
 Леготин Игорь Валентинович. Заместитель начальника отдела, канд. мед. наук.
 Ермолаева Ирина Александровна. Младший научный сотрудник.
 Комиссаренко Сергей Анатольевич. Ведущий научный сотрудник, канд. хим. наук.
 Нельга Игорь Аликович. Начальник управления, канд. хим. наук.

Контактная информация для всех авторов: 33cnii-ito@mil.ru
Контактное лицо: Власов Андрей Александрович; 33cnii-ito@mil.ru

The Possibilities of Working Capacity Maintenance at Organophosphorous Compounds Intoxication

A.Yu. Mikshta, L.P. Erdniev, A.A. Vlasov, I.V. Legotin,
 I.A. Ermolaeva, S.A. Komissarenko, I.A. Nelga

*Federal State Budgetary Establishment «33 Central Scientific Research Test Institute»
 of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Krasnoznamennaya Street 1, Volsk-18,
 Saratov Region 412918, Russian Federation*

The experience of modern local armed conflicts and the monitoring of terrorist activity in the world indicate the possibility of the affection of people by organophosphorus compounds (OPs) in combat and as a result of industrial accidents and terrorist acts. It can be predicted that in case of timely use of PPE by the personnel, in addition to lethal and severe affections, up to $30 \pm 5\%$ of them will be mild forms of intoxication. It is shown in the article, that the actoprotectors with different mechanism of action (hypoxene, octodrine and meldonium) increase the endurance of experimental animals with mild poisoning of OPs in case of single oral administration. Moreover, the degree of inhibition of peripheral blood acetylcholinesterase of all animals treated with model OPs did not differ between groups and ranged from 8 to 24%. As a result of the experiments on animals, the preparations were distributed in the following order: meldonium < octodrine < hypoxene. Joint oral administration of the test substances was not accompanied by a potentiation of the actoprotective effect. It is established, that the combined use of the studied actoprotectors is comparable with the isolated administration of meldonium, has no advantages over the use of octodrine and surpasses hypoxene in rate of onset of the effect, but is inferior to it in severity and duration. These facts indicate the viability of use of the studied actoprotectors to prevent a decrease in combat readiness in case of the threat of the affection by OPs (hypoxene), for its urgent increase in case of mild affection (octodrine) and for the complex treatment of poisoning due to organophosphates (OPs) (meldonium, hypoxene).

Keywords: actoprotector; hypoxene; meldonium; octodrine; working capacity; organophosphorous compound.

For citation: Mikshta A.Yu., Erdniev L.P., Vlasov A.A., Legotin I.V., Ermolaeva I.A., Komissarenko S.A., Nelga I.A. The Possibilities of Working Capacity Maintenance at Organophosphorous Compounds Intoxication // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 3. № 4. P. 311–318. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2019-3-4-311-318>

References

1. Kovtun V.A., Kolesnikov D.P., Supotnitskiy M.V., Shilo N.I. Syrian «Chemical war» // Journal of NBC Protection Corps. 2018. V.2. № 3. P. 7-39 (in Russian).
2. The extreme toxicology: handbook for doctors / Ed. E.A. Luzhnikov. Moscow: GEOTAR-Media. 2006. 416 p. (in Russian).
3. Mikshta A.Yu., Pavlov A.Yu., Makshakov S.V. The consequences of anticholinesterase drugs effect on the central nervous system // Modern medicine. Theory and practice. 2003. № 3. P. 21-25 (in Russian).
4. Smirnov V.K., Rustinovich A.V., Pozamantir K.A. Mental disorders in the acute period of the domestic organophosphorous compounds intoxication // Military medical journal. 1988. № 8. P. 38-39 (in Russian).

5. Nieminen S.A., Lecklin A., Heikkinen O., Ylitalo P. Acute behavioral effects of the organophosphates sarin and soman in rats // *Pharmacol. and Toxicol.* 1990. Vol. 67. № 1. P. 36–40.
6. Sirkka U., Nieminen S.A., Ylitalo P. Neurobehavioral toxicity with low doses of sarin and soman // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* 1990. Vol. 12. № 4. P. 245–250.
7. Mikshta A.Yu., Pavlov A.Yu., Makshakov S.V., Popovich V.I., Gorbunov D.V., Polyana N.V. The initial pathophysiological and biochemical changes in mammals by anticholinesterase drug's threshold dose effect // *Modern medicine. Theory and practice.* 2003. № 3. P. 26–31 (in Russian).
8. Wolthuis O.L., Vanwersch R.A. Behavioral changes in the rat after low doses of cholinesterase inhibitors // *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984. Vol. 4. S. 195–208.
9. Hatta K., Miura Y., Asukai N., Hamabe Y. Amnesia from sarin poisoning // *Lancet.* 1996. № 9011. P. 1343.
10. Vorobyova V.V., Zarubina I.V., Shabanov P.D. The protective effects of metaprote and ethomerzol at karbofos intoxication // *The experimental and clinical pharmacology.* 2012. V. 75. № 8. P. 25–30 (in Russian).
11. Gulyaeva I.L. The new approaches to the pharmacocorrection of the nonspecific components of the toxic injury pathogenesis. abstract of a thesis... doctor of medical science: 14.00.16, 14.00.25. Tomsk, 2009. 50 p. (in Russian).
12. Gladkikh V.D., Belykh V.G., Timoshevskiy A.A., Chizh I.M. The specific chemical and radiological protection agents: the contemporary state and development prospects // *Military medical journal.* 2018. V. 339. № 1. P. 29–36 (in Russian).
13. The methods of research and pharmacological correction of the human physical working capacity // under the editorship of I.B. Ushakov. M.: Medicine, 2008. 104 p. (in Russian).
14. Catalani V., Prilutskaya M., Al-Imam A., Marrinan S., Elgharably Y., Zloh M., Martinotti G., Chilcott R., Corazza O. Octodrine: New Questions and Challenges in Sport Supplements // *Brain Sci.* 2018. Vol. 8. № 2. P. E34.
15. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I. The experimental simulation and laboratory assessment of the adaptive body reactions. Chelyabinsk, 2000. 167 p. (in Russian).
16. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine, and its analytical application // *J. Biol. Chem.* 1949. V. 180. № 1. P. 249–61.
17. Zubov N.N., Kuvakin V.I. Statistical data analysis methods in medicine and pharmacy // Ed. N.N. Zubov. St.Petersburg, 2017. 216 p. (in Russian).
18. Myshkin V.A., Savlukov A.I., Gulyaeva I.L. The correction of prooxidant-antioxidant balance disorder after the severe acute poisoning (experimental study) // *General resuscitation science.* 2007. V. 3. № 5–6. P. 69–74 (in Russian).
19. Murzaeva S.V., Abramova M.B., Popova I.I., Gritsenko E.N., Mironova G.D., Lezhnev E.I. The hypoxenium effect on the biological combustion processes in mitochondria and activity of the ATPsensitive potassium channel. // *Biophysics.* 2010. V. 55. № 5–6. P. 814–821 (in Russian).
20. Grishina E.V., Khaustova Ya.V., Maevskiy E.I. The inhibition of Ca-inductible outlet of calcium from mitochondria by the phenolic series antioxidants, capable of anti-ischemic action // *Biologic membranes.* 2009. V. 26. № 6. P. 505–513 (in Russian).
21. Kosenko E.A., Abramova M.B., Venediktova N.I., Popova I.I., Kaminskiy Yu.G. The medicine hypoxen – new inhibitor of mitochondrial breathing and mitochondrial dehydrogenase // *Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological series.* 2010. № 4. P. 411–416 (in Russian).
22. Ganapolskiy V.P., Vlasov A.A. The application of hypoxen as a meteoadaptogen with healthy volunteers during Elbrus ascent // *Psychopharmacology and biological narcology.* 2008. V. 8. № 3–4. P. 2463–2468 (in Russian).
23. Fomichev A.V., Vasilyuk V.B., Sosyukin A.E. The experience of application of drug «hypoxen» for correction of functional state of endotheliocytes with persons employed in works with organophosphorous compounds. *Medline.ru.* 2015. V. 15. P. 577–586 (in Russian).
24. Baulin S.I., Rogacheva S.M., Afanasieva S.V. The researches of pharmaceuticals effect on the physical working capacity // *The bulletin of the experimental biology and medicine.* 2013. V. 155. № 5. P. 586–589 (in Russian).
25. Gorbunova A.A., Kireev S.Yu., Rashevskaya I.V. Meldonium: the relationship of structure, structure and properties // *Bulletin of Penza State University.* 2017. № 2 (17). P. 92–99 (in Russian).

Authors

Federal State Budgetary Establishment «33 Central Scientific Research Test Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Krasnoznamennaya Street 1, Volsk-18, Saratov Region 412918, Russian Federation.

Alexandr Yulyevich Mikshta. Leading Researcher. Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

Leonid Petrovich Erdniev. Head of the Department. Candidate of Medical Sciences.

Andrey Alexandrovich Vlasov. Senior Researcher. Candidate of Medical Sciences.

Igor Valentinovich Legotin. Deputy Head of the Department. Candidate of Medical Sciences.

Irina Alexandrovna Ermolaeva. Junior Researcher.

Sergei Anatolyevich Komissarenko. Leading Researcher. Candidate of Chemical Sciences.

Igor Alikovich Nelga. Head of the Directorate. Candidate of Chemical Sciences.

Contact information for all authors: 33cnii-ito@mil.ru

Contact person: Andrey Alexandrovich Vlasov; 33cnii-ito@mil.ru