

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.01.093>

УДК 547.636.7:615.15

Л.М. Гуніна¹, В.Л. Войтенко², О.В. Носач³

¹ Навчально-науковий олімпійський інститут

Національного університету фізичного виховання і спорту України, Київ

² Сумський державний педагогічний університет ім. А.С.Макаренка

³ ДУ “Національний науковий центр радіаційної медицини” НАМН України, Київ

E-mail: gunina.sport@gmail.com

Похідні бурштинової кислоти: вплив на метаболічні фактори розвитку втоми і працездатність за умов фізичних навантажень

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.І. Цимбалюком

Досліджено вплив вітчизняного фармакологічного препарату армадин лонг (2-етил-6-метил-3-гідрокси-піридину сукцинат) на фізичну працездатність спортсменів за умов силових навантажень граничної інтенсивності, що є характерними для сучасного спорту. Оскільки у спортивній фармакології постійно тривають пошуки нетоксичних засобів метаболітоутворюючого походження, які б мали здатність сприяти зростанню фізичної працездатності та уповільнювати настання стомлення без токсичної дії на організм, нами для досліджень було вибрано засіб на основі бурштинової кислоти, яка є природним метаболітом циклу Кребса. Показано, що досліджений препарат при курсовому застосуванні протягом трьох тижнів позитивно впливає на параметри спеціальної працездатності, асоційованої з поліпшенням кисневотранспортної функції крові. Метаболічним підґрунтям цього явища є пригнічення зниження рН внутрішнього середовища організму з подальшим розвитком лактат-ацидозу і здатність препарату армадин лонг прискорювати процеси ангіогенезу та, відповідно, і транспорт кисню до працюючих м'язів спортсмена. Інтенсивність утворення нових кровоносних судин відображається зростанням у сироватці крові вмісту основного ангіогенного чинника — фактору росту ендотелію судин (VEGF). Такі дані обґрунтовують доцільність застосування засобів на основі бурштинової кислоти для запобігання негативним метаболічним змінам та з метою уповільнення настання стомлення у спортсменів за умов інтенсивних фізичних навантажень.

Ключові слова: бурштинова кислота, лактат-ацидоз, ангіогенез, фактор росту ендотелію судин, силові навантаження, фізична працездатність спортсменів.

Бурштинова кислота виявляє багатогранний вплив на обмін речовин, а її застосування, виходячи з цього, може бути цілком обґрунтованим і ефективним методом профілактики стомлення та зниження працездатності кваліфікованих спортсменів [1]. Але ефективність і механізми розвитку ергогенних властивостей бурштинової кислоти та засобів на її основі

Цитування: Гуніна Л.М., Войтенко В.Л., Носач О.В. Похідні бурштинової кислоти: вплив на метаболічні фактори розвитку втоми і працездатність за умов фізичних навантажень. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2021. № 1. С. 93—99. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.01.093>

для подальшого обґрунтованого впровадження в практику спортивної підготовки досліджені недостатньо [2, 3]. Тому розкриття механізмів опосередкованого впливу засобів на основі бурштинової кислоти повинне базуватися не тільки на оцінці вираженості зрушень окисного гомеостазу та тканинної гіпоксії, що зумовлені інтенсивними фізичними навантаженнями. Сполученими із цими достатньо вивченими змінами є метаболічні зрушення, які мають безпосередній вплив на кисневотранспорту функцію крові спортсменів і опосередковуються активацією ангіогенних стимулів [4] за змін кислотно-основного стану організму як системотвірного патогенетичного чинника.

Саме тому метою дослідження стало вивчення впливу засобів на основі бурштинової кислоти на стимуляцію працездатності за умов силових навантажень граничної інтенсивності у спортсменів, зміни рН внутрішнього середовища організму та вмісту основного ангіогенного фактору (VEGF – англ. *vascular endothelial growth factor*), що сприяє росту новостворених кровоносних судин механізмів.

Матеріали та методи. Дослідження проведено протягом 21-денного періоду з дотриманням всіх положень біоетики на основі підписання “Інформованої згоди” (Постанова МОЗ України “Про затвердження документів з питань стандартизації, реєстрації і проведення клінічних випробувань лікарських засобів” 42-7.0:2005, п. 3.3 від 22.07.2005 р. № 373). Обстеження проводили до початку дослідження та після його закінчення. Усі спортсмени, що брали участь у дослідженні, спеціалізувалися у важкій атлетиці (32 особи, чоловіки віком від 17 до 26 років) і є кваліфікованими. Після первинного обстеження спортсменів було розподілено на репрезентативні за обсягом (по 16 осіб) та антропометричними характеристиками і кваліфікацією основну та контрольну групи.

У спортсменів оцінювали зміни вмісту лактату, VEGF і показники фізичної працездатності за умов фізичних навантажень силового характеру на фоні застосування вітчизняного фармакологічного засобу армадин лонг (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат; виробник НПФ ООО “Мікрохім”, № UA/9896/01/01 від 30.05.2019) по одній таблетці (500 мг) тричі на добу. Імуноферментні дослідження виконано із застосуванням фотометра “Sunrise” (“Tecan”, Австрія). У представників контрольної групи ($n = 8$) як плацебо використовували капсули з крохмалем. Дослідження було сформовано як рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване (РСПКД); рандомізацію проведено за схемою простої стратифікації.

Вміст VEGF у сироватці крові оцінювали імуноферментним методом при довжині хвилі 492 нм з використанням тест-систем ELIZA-kits (“Sigma”, США); концентрацію фактора виражали в $\text{пг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Значення рН як результуючого показника кислотно-основного стану крові визначали за допомогою аналізатора “Osmetech OPTI CCA” (“Osmetech”, США) із застосуванням для кожного спортсмена аутентичних одноразових вимірювальних та контрольних касет.

Методи визначення показників фізичної працездатності за умов силових навантажень включали оцінку рівня вибухової сили м’язів нижніх кінцівок спортсменів і були загально-вживаними [5].

Одержані дані обробляли загальноприйнятими методами параметричної та непараметричної статистики. Розрахунки проводили на персональному комп’ютері за допомогою ліцензійної програми GraphPadInStat (GraphPad Software, США) і Microsoft Excel. Ви-

раховували середнє арифметичне значення ($\bar{X}$), середнє квадратичне відхилення (S), помилку репрезентативності (m). Оскільки дані вибірки не відповідали нормальному закону розподілу за W -критерієм Шапіро—Уїлкі, для оцінки достовірності розбіжностей використовували критерії Вілкоксона та Манна—Уїтні. За достовірне приймали значення P на рівні $< 0,01–0,05$.

Результати та їх обговорення. З даних табл. 1 видно, що застосування препарату армадин лонг супроводжується покращенням параметрів спеціальної фізичної працездатності. У спортсменів основної групи спостерігається більш виражене зростання висоти підйому штанги у стрибку з місця на 15,6 % з паралельним зниженням часу виконання тестувальної вправи на 14,0 % порівняно з даними групи контролю — на 7,11 % зростає висота підйому штанги у стрибку з місця і водночас на 8,0 % знижується час виконання вправи. Висота підйому у ривковій тязі відносно вихідних даних до початку прийому армадин лонг достовірно збільшується на 18,07 %, а час виконання вправи зменшується на 14,08 %. У контрольній групі висота підйому штанги у ривковій тязі збільшується лише на 10,2 %, а час виконання вправи зменшується на 7,04 %.

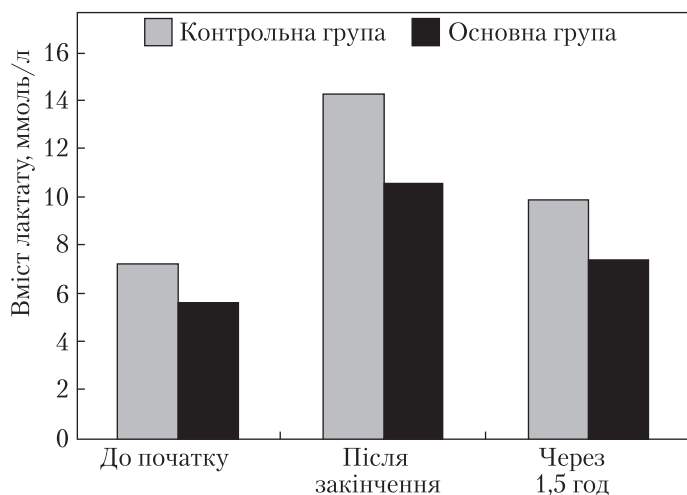
Тобто під впливом препарату армадин лонг параметри фізичної працездатності зростають, що, на нашу думку, можна пояснити здатністю бурштинової кислоти ефективно пригнічувати утворення вільних радикалів і відновлювати швидкість перебігу природних реакцій мобілізації енергетичного обміну [6].

Саме тому нами було вивчено динаміку вмісту лактату в капілярній крові спортсменів, які вживали армадин лонг на фоні тритижневих силових навантажень (рисунки). Встановлено, що до початку дослідження у спортсменів у контрольній групі величина цього показника відразу після першого тренувального заняття зростала до $10,54 \pm 1,18$ ммоль $\cdot$ л⁻¹ ($p < 0,01$), а через 1,5 год вміст лактату в них зменшувався до $7,45 \pm 0,71$ ммоль $\cdot$ л⁻¹ ($p < 0,05$). Щодо результатів, отриманих на момент закінчення дослідження, то спостерігалася інша динаміка вмісту лактату: до початку останнього навантаження у представників контрольної групи цей показник знаходився на рівні $7,24 \pm 1,16$ ммоль $\cdot$ л⁻¹, після його закінчення зростав до $14,32 \pm 2,11$ ммоль $\cdot$ л⁻¹ ($p < 0,01$), а через 1,5 год знижувався всього лише до $9,87 \pm 1,44$ ммоль $\cdot$ л⁻¹ ($p < 0,05$), що може свідчити на користь розвитку процесів стом-

Таблиця 1. Вплив препарату армадин лонг на показники спеціальної працездатності спортсменів за умов граничних силових навантажень у динаміці дослідження

Група спортсменів і термін досліджень	Показники спеціальної працездатності ($M \pm m$)			
	Стрибок		Ривкова тяга	
	Висота, см	Час, мс	Висота, см	Час, мс
Разом до початку дослідження ($n = 32$)	$57,21 \pm 4,97$	$0,50 \pm 0,05$	$64,1 \pm 3,12$	$0,71 \pm 0,05$
Контрольна після закінчення дослідження ($n = 16$)	$61,28 \pm 4,36$	$0,46 \pm 0,06$	$70,64 \pm 1,58$	$0,66 \pm 0,04^*$
Основна після закінчення дослідження ($n = 16$)	$66,13 \pm 2,10^*$	$0,43 \pm 0,04^{* \#}$	$75,68 \pm 0,78^{* \#}$	$0,61 \pm 0,03^{* \#}$

* Значення достовірні ($P < 0,01$) порівняно з показниками до початку дослідження. # Значення достовірні ($P < 0,05$) порівняно з даними після закінчення дослідження в контрольній групі; застосовані непараметричні критерії оцінки достовірності розбіжностей.



Терміни дослідження в динаміці тренувального заняття

Зміни вмісту лактату протягом останнього тренувального навантаження під впливом препарату армадин лонг

лення із властивими йому різноманітними біохімічними проявами [7], включаючи приріст значення рН і подальші дизрегуляторні зрушення [8]. Водночас в основній групі істотних негативних зрушень цього параметра не спостерігається (див. рисунок).

Вимірювання значення рН у спортсменів контрольної групи на початку і наприкінці дослідження довело, що під впливом силових навантажень прояви ацидозу виражені більшою мірою порівняно з даними в основній групі спортсменів. Оскільки зниження значення рН крові у спортсменів переважно пов'язано са-

ме з накопиченням лактату, який є одним з основних факторів виникнення стомлення під час силових навантажень [9], то отримані результати переконливо свідчать про позитивний вплив препарату армадин лонг на виникнення лактат-ацидозу.

І, нарешті, згідно з отриманими даними, постійний вплив тренувальних силових навантажень граничної інтенсивності приводить до достовірного зростання вмісту основного ангіогенного фактору VEGF, що опосередковано свідчить про розвиток гіпоксії навантаження з відповідною активацією процесу утворення нових кровоносних судин (табл. 2).

З урахуванням вираженої антиоксидантної і мембранопротекторної дії дослідженого препарату можна припускати також участь бурштинової кислоти в процесах гальмування програмованої клітинної смерті [10], що може бути додатковим фактором підтримання працездатності спортсменів і подальшого її зростання.

Отримані результати вказують на те, що навіть після окремого навантаження силового характеру починається формування структурно-функціонального сліду, який є одним з основних чинників адаптації організму до будь-яких стресорних впливів, у тому числі фі-

Таблиця 2. Динаміка вмісту фактору росту ендотелію судин залежно від часу, що пройшов після навантаження

Група спортсменів	Вміст VEGF (пг · мл ⁻¹) і термін дослідження		
	Вихідні дані (n = 30)	Через 30 хв після навантаження	Через 24 год після навантаження
Контрольна (n = 15)	33,89 ± 1,45	35,67 ± 1,59*	43,95 ± 1,25 [#]
Основна (n = 15)		39,71 ± 1,28*	52,11 ± 1,41 [#]

* Значення достовірні ($P < 0,05$) порівняно з вихідними даними у спортсменів. [#] Значення достовірні ($P < 0,05$) порівняно з даними через 30 хв після навантаження; застосовані непараметричні критерії достовірності розбіжностей.

зичних навантажень [11]. Активізація процесу формування новостворених кровоносних судин, яка опосередкована впливом гіпоксичних чинників [4], належить саме до цих проявів структурно-функціональних перебудов, що значною мірою лежать в основі зростання фізичної працездатності спортсменів. Але слід зазначити, що ацидотичні стимули, навпаки, активують процес апоптозу та пригнічують ангіогенез [12], і це призводить до розвитку стомлення та уповільнення зростання показників фізичної працездатності. Тому застосування препарату армадин лонг, що здатний запобігати накопиченню лактату та, відповідно, формуванню лактат-ацидозу, є цілком обґрунтованим і доцільним для корекції цих складних метаболічних взаємовідносин та подальшого зростання фізичної працездатності спортсменів за умов інтенсивних фізичних навантажень.

Автори висловлюють щиру подяку за сприяння у проведенні досліджень щодо визначення фізичної працездатності спортсменів професору кафедри спортивних єдиноборств та силових видів спорту Національного університету фізичного виховання і спорту України д-ру наук з фізичного виховання та спорту В.Г. Олешку.

Дослідження виконано в рамках НДР кафедри біології людини і тварин Сумського державного педагогічного університету ім. А.С. Макаренка МОН України “Адаптаційні реакції організму на дію ендогенних та екзогенних факторів середовища” (№ держреєстрації 0116U008030) і підтримано грантом госпдоговірної теми Національного олімпійського комітету України “Вдосконалення медико-біологічного забезпечення в підготовці спортсменів України до Олімпійських ігор, юнацьких Олімпійських ігор, міжнародних спортивних змагань”.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Barrientos A., Fontanesi F., Diaz F. Evaluation of the mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation system using polarography and spectrophotometric enzyme assays. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2009. Chapter 19, Unit 19.3. 13 p. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1903s63>
2. Soares J.P., Silva A.M., Oliveira M.M., Peixoto F., Gaivão I., Mota M.P. Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes. *Age (Dordr)*. 2015. **37**, № 3. 9799. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9799-4>
3. Pavić M., Turčić P., Ljubojević M. Forgotten partners and function regulators of inducible metallothioneins. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2019. **70**, № 4. P. 256–264. <https://doi.org/10.2478/aiht-2019-70-3317>
4. Lindholm M.E., Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp. Physiol.* 2016. **101**, № 1. P. 28–32. <https://doi.org/10.1113/EP085318>
5. Олешко В.Г. Моделювання процесу підготовки та відбір спортсменів у силових видах спорту. Київ: ДМП “Полімед”, 2005. 254 с.
6. Корнякова В.В., Бадтиева В.А., Баландин М.Ю. Использование биологически активных добавок с антиоксидантными свойствами при физическом утомлении и для повышения работоспособности в спорте. *Вопр. питания*. 2020. **89**, № 3. P. 86–96. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10032>
7. Mota M.R., Dantas R.A.E., Oliveira-Silva I., Sales M.M., Sotero R.D.C., Venâncio P.E.M., Teixeira J., j., Chaves S.N., de Lima F.D. Effect of self-paced active recovery and passive recovery on blood lactate removal following a 200 m freestyle swimming trial. *Open Access J. Sports Med.* 2017. **8**. P. 155–160. <https://doi.org/10.2147/OAJS.M.S127948>
8. Rahman M.Q., Chuah K.S., Macdonald E.C.A., Trusler J.P.M., Ramaesh K. The effect of pH, dilution, and temperature on the viscosity of ocular lubricants-shift in rheological parameters and potential clinical significance. *Eye*. 2012. **26**, № 12. P. 1579–1584. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.211>
9. Alleman R.J., Tsang A.M., Ryan T.E., Patteson D.J., McClung J.M., Spangenburg E.E., Shaikh S.R., Neuffer P.D., Brown D.A. Exercise-induced protection against reperfusion arrhythmia involves stabilization of

- mitochondrial energetics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. **310**, № 10. P. H1360–H1370. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00858.2015>
10. Damiano S., Montagnaro S., Puzio M.V., Severino L., Pagnini U., Barbarino M., Cesari D., Giordano A., Florio S., Ciarcia R. Effects of antioxidants on apoptosis induced by dasatinib and nilotinib in K562 cells. *J. Cell Biochem.* 2018. **119**, № 6. P. 4845–4854. <https://doi.org/10.1002/jcb.26686>
 11. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Москва: Медицина, 1988. 256 с.
 12. Huang S., He P., Xu D., Li J., Peng X., Tang Y. Acidic stress induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Oncol. Lett.* 2017. **14**, № 5. P. 5695–5702. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6947>

Надійшло до редакції 11.01.2021

REFERENCES

1. Barrientos, A., Fontanesi, F. & Diaz, F. (2009). Evaluation of the mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation system using polarography and spectrophotometric enzyme assays. *Curr. Protoc. Hum. Genet.*, Chapter 19, Unit 19.3. <https://doi.org/10.1002/0471142905.lg1903s63>
2. Soares, J.P., Silva, A.M., Oliveir, M.M., Peixoto, F., Gaivão, I. & Mota, M.P. (2015). Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes. *Age (Dordr)*, 37, No. 3, 9799. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9799-4>
3. Pavić, M., Turčić, P. & Ljubojević, M. (2019). Forgotten partners and function regulators of inducible metallothioneins. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 70, No. 4, pp. 256-264. <https://doi.org/10.2478/aiht-2019-70-3317>
4. Lindholm, M.E. & Rundqvist, H. (2016). Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp. Physiol.*, 101, No. 1, pp. 28-32. <https://doi.org/10.1113/EP085318>
5. Oleshko, V.G. (2005). Modeling the process of training and improving athletes in strength sports. Kyiv: DMP "Polimed" (in Ukrainian).
6. Korniyakova, V.V., Badtieva, V.A. & Balandin, M.Yu. (2020). Exploiting dietary supplements with antioxidant properties for enhancing physical efficiency at the state of physical fatigue in sports. *Vopr. Pitaniia*, 89, No. 3, pp. 86-96 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10032>
7. Mota, M.R., Dantas, R.A.E., Oliveira-Silva, I., Sales, M.M., Sotero, R.D.C., Venâncio, P.E.M., Teixeira, J., j., Chaves, S.N. & de Lima, F.D. (2017). Effect of self-paced active recovery and passive recovery on blood lactate removal following a 200 m freestyle swimming trial. *Open Access J. Sports Med.*, 8, pp. 155-60. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S127948>
8. Rahman, M.Q., Chuah, K.S., Macdonald, E.C.A., Trusler, J.P.M. & Ramaesh, K. (2012). The effect of pH, dilution, and temperature on the viscosity of ocular lubricants-shift in rheological parameters and potential clinical significance. *Eye*, 26, No. 12, pp. 1579-1584. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.211>
9. Alleman, R.J., Tsang, A.M., Ryan, T.E., Patteson, D.J., McClung, J.M., Spangenburg, E.E., Shaikh, S.R., Neuffer, P.D. & Brown, D.A. (2016). Exercise-induced protection against reperfusion arrhythmia involves stabilization of mitochondrial energetics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 310, No. 10, pp. H1360-H1370. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00858.2015>
10. Damiano, S., Montagnaro, S., Puzio, M.V., Severino, L., Pagnini, U., Barbarino, M., Cesari, D., Giordano, A., Florio, S. & Ciarcia, R. (2018). Effects of antioxidants on apoptosis induced by dasatinib and nilotinib in K562 cells. *J. Cell Biochem.*, 119, No. 6, pp. 4845-4854. <https://doi.org/10.1002/jcb.26686>
11. Meerson, F.Z. & Pshennikova, M.G. (1988). Adaptation to stressful situations and physical activity. Moscow: Meditsina (in Russian).
12. Huang, S., He, P., Xu, D., Li, J., Peng, X. & Tang, Y. (2017). Acidic stress induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Oncol. Lett.*, 14, No. 5, pp. 5695-5702. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6947>

Received 11.01.2021

L.M. Gunina¹, V.L. Voitenko², E.V. Nosach³

¹ Educational and Scientific Olympic Institute of the National Ukraine University
of Physical Education and Sport, Kyiv

² A.S. Makarenko Sumy State Pedagogical University

³ National Scientific Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine, Kyiv

E-mail: gunina.sport@gmail.com

SUCCINIC ACID DERIVATIVES: INFLUENCE ON THE METABOLIC FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF FATIGUE AND WORKING CAPACITY UNDER PHYSICAL LOADS

A study has been carried out on the effect of the domestic pharmacological armadin long preparation (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) on the physical working capacity of athletes under the maximum intensity force loads characteristic of modern sports. Since pharmacology in sports is constantly searching for non-toxic drugs of the metabolithotropic origin that would have the ability to promote physical efficiency and slow down fatigue without toxic effects on the body, we have chosen for our research a drug based on succinic acid, which is a natural metabolite of the Krebs cycle. It has been shown that the armadin long preparation, when applied on a course for three weeks, positively affects the parameters of special working capacity associated with the improvement of the oxygen-transport function of blood. The metabolic basis of this phenomenon is the inhibition of a decrease in the pH of the internal environment of the body with the subsequent development of lactate-acidosis and the ability of the armadin long drug to accelerate the processes of angiogenesis, and, accordingly, the transport of oxygen to the athlete's working muscles. The intensity of the formation of new growth factor (VEGF). Such data substantiate the expediency of the use of succinic acid-based agents to prevent negative metabolic changes and to slow down the onset of fatigue in athletes under intense physical loads.

Keywords: *lactate-acidosis, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, power loads, physical working capacity of athletes.*