

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ОДНОВРЕМЕННОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО И ТЕМПЕРАТУРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Е.Б. Шустов<sup>1,4,\*</sup>, Ю.В. Фокин<sup>2</sup>, С.Л. Люблинский<sup>2</sup>, О.В. Алимкина<sup>2</sup>, А.Е. Ким<sup>3</sup>,  
Д.Ю. Ивкин<sup>4</sup>, Е.Л. Матвеевко<sup>2</sup>, А.С. Ивкина<sup>4</sup>, Г.А. Плиско<sup>4</sup>, М.А. Поверьева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России»  
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

<sup>2</sup> ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, влд. 1

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России  
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России  
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

Экспериментальной моделью исследования была оценка функционального состояния лабораторных животных (критерий — способность выполнять физическую нагрузку в тесте вынужденного плавания) при одновременном воздействии гемической гипоксии и теплового фактора — гипертермии или гипотермии. Показано, что эффективным средством фармакологической коррекции переносимости комплексного воздействия гипоксии и гипертермии может быть препарат триметазидин, который проявил на двухфакторной модели выраженную антигипоксическую активность в отношении гемической гипоксии и комплексного воздействия гипоксии и гипертермии. В условиях одновременного влияния гемической гипоксии и гипотермии по выраженности корригирующего эффекта исследуемые препараты могут быть объединены в три группы: со слабым защитным действием (150–200% к уровню контроля — Фламенко, 250 мг/кг; триметазидин), с умеренным защитным действием (200–300% к уровню контроля — полипептидный комплекс; Фламенко, 50 и 75 мг/кг; Гипоксен) и более высоким уровнем эффекта (более 300% — курсовое введение специализированного продукта спортивного питания «МيوАктив Спорт»).

**Ключевые слова:** биомоделирование, гипертермия, гипоксия, гипотермия, лабораторные животные, комбинированное воздействие, работоспособность, фармакологическая коррекция

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шустов Е.Б., Фокин Ю.В., Люблинский С.Л., Алимкина О.В., Ким А.Е., Ивкин Д.Ю., Матвеевко Е.Л., Ивкина А.С., Плиско Г.А., Поверьева М.А. Фармакологическая коррекция переносимости одновременного гипоксического и температурного воздействия на функциональное состояние организма. *Биомедицина*. 2021;17(1):57–69. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-57-69>

Поступила 09.11.2020

Принята после доработки 14.12.2020

Опубликована 10.03.2021

## DRUG CORRECTION OF HYPOXIC THERMAL IMPACT ON ORGANISMAL FUNCTIONAL STATE

Evgeny B. Shustov<sup>1,4,\*</sup>, Yuriy V. Fokin<sup>2</sup>, Stanislav L. Lyublinskiy<sup>2</sup>, Oksana V. Alimkina<sup>2</sup>,  
Aleksey E. Kim<sup>3</sup>, Dmitry Yu. Ivkin<sup>4</sup>, Elena L. Matveyenko<sup>2</sup>, Arina S. Ivkina<sup>4</sup>,  
Grigory A. Plisko<sup>4</sup>, Marina A. Poveryaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> S.N. Golikov Research and Clinical Centre for Toxicology  
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Behtereva Street, 1

<sup>2</sup> Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, building 1

<sup>3</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia  
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Lebedeva Street, 6

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health care of Russia  
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professor Popov Street, 14

The study experimentally modelled the functional state in laboratory animals under haemic hypoxia combined with thermal exposure (hyper- or hypothermia) by estimating their physical capacity with the forced swim test. Trimetazidine has been proved an effective drug agent for the correction of hypoxic hyperthermal response in a two-factor model due to its marked antihypoxic effect observed under haemic hypoxia and hypoxia combined with hyperthermia. Relative to haemic hypoxia and hypothermia, the drugs studied can be separated between three groups by corrective efficiency: weak protectors (150–200% of control level, Flamenco 250 mg/kg, trimetazidine), moderate protectors (200–300%, polypeptide mix, Flamenco 50 and 75 mg/kg, Hypoxen) and effective protectors (>300%, course intake of specialised “MioActive Sport” nutrition additive).

**Keywords:** biomodelling, hyperthermia, hypoxia, hypothermia, laboratory animals, combined effects, physical capacity, drug correction

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Shustov E.B., Fokin Yu.V., Lyublinskiy S.L., Alimkina O.V., Kim A.E., Ivkin D.Yu., Matveyenko E.L., Ivkina A.S., Plizko G.A., Poveryaeva M.A. Drug Correction of Hypoxic Thermal Impact on Organismal Functional State. *Journal Biomed.* 2021;17(1):57–69. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-57-69>

Submitted 09.11.2020

Revised 14.12.2020

Published 10.03.2021

### Введение

Деятельность современного человека осуществляется в условиях возрастания экстремальности общей и профессиональной экологической среды, когда организм нередко подвергается воздействиям крайних колебаний барометрического давления, предельных температурных нагрузок и изменений газового состава вдыхаемого воздуха, интенсивных шумов и вибрации, негативных информационно-семантических и др. чрезвычайных факторов.

Коррекция переносимости отдельных экстремальных воздействий зависит от вида и дозы (интенсивности, длительности) действующего экстремального фактора и наличия у человека тех или иных проявлений (заболеваний, состояний), которые могут снижать резистентность к воздействию. Она реализуется путем применения представителей таких классов фармакологических средств, как антигипоксанты, антиоксиданты, цитопротекторы, ноотропы, психоэнергизаторы, актопротекторы,

глюкокортикоиды системного действия, стресспротекторы, психомоторные стимуляторы, адаптогены и др. метаболические корректоры. В практике профессиональной деятельности многих специальностей отмечаются ситуации комплексного воздействия экстремальных факторов физической природы, к числу которых относятся гипоксия, высокие или низкие температуры. Так, в условиях горно-пустынной местности типичным будет комплексное воздействие факторов гипертермии и умеренной гипоксии: полярники в Антарктиде на горной станции «Восток» встречаются с одновременным воздействием гипотермии и умеренной гипоксии. Комплексное воздействие высотной гипоксии и низких температур отмечается у альпинистов и военнослужащих горных подразделений, действующих на высотах более 3,5 км над уровнем моря, при разгерметизации кабин самолетов и дирижаблей в полете. Спасатели, работающие в очаге стихийных бедствий и техногенных катастроф в изолирующем снаряжении, подвергаются не только воздействию эндогенной гипертермии и действию измененной газовой среды, но и гипоксии физической нагрузки. Комплексное воздействие гипертермии, гипоксии, гиперкапнии будет отмечаться в очагах пожаров, в т. ч. при пожарах в гермообъектах (надводных, подводных и подземных объектах).

Необходимо отметить, что совместное воздействие на организм двух и более одновременно протекающих патологических процессов, имеющих общие регуляторные или метаболические звенья патогенеза, приводит к формированию синдрома взаимного тяжения (коморбидности) имеющейся симптоматики [10], как правило, замыкающейся на наиболее универсальные, типовые патологические процессы, к которым относятся, в первую очередь, механизмы генерации АТФ. Однако для таких ситуаций эффективная фармакологическая коррекция не разработана, что и послужило

обоснованием актуальности настоящей работы. В связи с этим **целью** исследования являлось обоснование выбора и сравнительный анализ эффективности обладающих протекторной активностью фармакологических средств, при одновременном действии двух экстремальных факторов — гипоксического и температурного.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на белых беспородных мышах-самцах массой 18–21 г, полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»; правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [12]; утвержденному письменному протоколу, в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП); санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в вентилируемых клетках при температуре воздуха 20–22 °С, относительной влажности 40–60%, световом режиме 12:12 с включением света в 8<sup>00</sup>. Использовался полнорационный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», Россия) при свободном доступе к водопроводной питьевой воде.

Исследования в условиях одновременного воздействия на организм двух неблагоприятных факторов проводятся по схеме двухфакторного дисперсионного анализа, позволяющего количественно определить значимость каждого фактора по отдельно-

сти, их взаимодействия и неконтролируемых факторов [6]. В качестве интегрального показателя функционального состояния и переносимости экстремального воздействия нами была выбрана способность животных выполнять физические нагрузки. Эффективность средств фармакологической коррекции оценивалась по динамике показателя физической работоспособности — времени плавания животных с грузом в 5% от массы тела в воде заданной температуры [1]. При моделировании воздействия температурного фактора были использованы следующие характеристики предварительно десатурированной воды, в которой плавали животные: для термокомфортных (термонеutralных) условий — 22–24°C, для условий гипертермии — 39–41°C, для условий гипотермии — 9–12°C [3, 16]. Умеренная интенсивность гипоксического воздействия обеспечивалась внутрибрюшинным введением метгемоглобинообразователя нитрита натрия в дозе 50 мг/кг [2]. Выполнение плавательной нагрузки осуществлялось через 30 мин после введения нитрита натрия.

Выбор средств профилактической коррекции переносимости экстремальных воздействий при комплексном воздействии гипоксического и температурного фактора был обусловлен механизмом формирования развивающегося при этом феномена взаимного отягощения. В основе этого феномена лежит нарушение генерации АТФ в процессе фосфорилирующего митохондриального окисления, истощение резервов регуляторных систем, дефицит субстратов и кофакторов энергетического и пластического обменов, которые являются общим звеном патогенеза различных экстремальных состояний [5, 17, 18]. В связи с этим, на основе вероятных механизмов формирования синдрома взаимного отягощения и известных свойств препаратов, были выбраны следующие фармакологические средства:

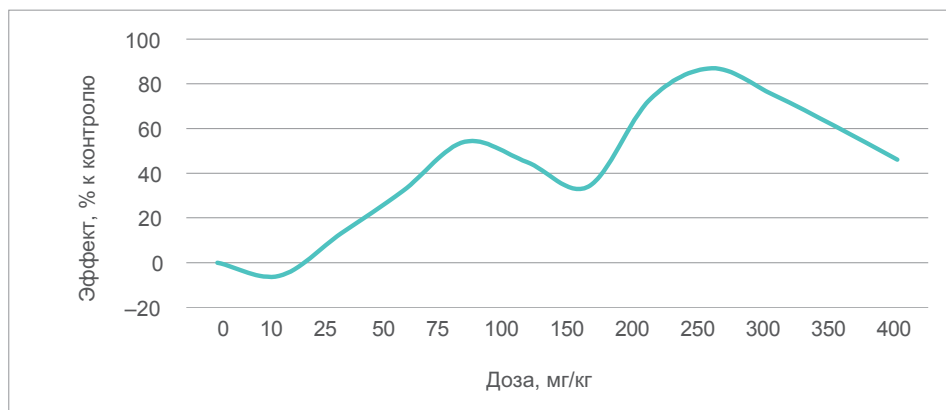
- «МиоАктив Спорт» — специализированный продукт спортивного питания субстратно-метаболического действия [4] (свидетельство о государственной регистрации RU.77.9919.007.E.008152.05.12 от 21.05.2012 г., производитель — ООО НПФ «Мобитек-М», Россия). Продукт добавляется в стандартное кормовое питание лабораторных животных в эквивалентном для человека количестве (1 г/кг массы в сутки, ежедневно на протяжении 21-го дня).

- Полипептидный комплекс для повышения выносливости и работоспособности «ВИР-8» (производитель — ООО НПФ «Мобитек-М», Россия; стандартная доза для биомедицинских исследований — 5 мг/кг; вводится ректально в 0,5 мл р-ра крахмальной слизи, ежедневно на протяжении 5-ти дней).

- Продукт специализированного функционального питания «Фламенко» (RU.77.9 9.88.003.E.007998.07.15, производитель — ООО НПФ «Мобитек-М», Россия), содержащий комплекс кислот цикла Кребса (янтарную, яблочную, фумаровую), катехины экстракта зеленого чая, лецитин, холин, аскорбиновую кислоту, углеводную матрицу (глюкоза+мальтодекстрин). Диапазон его эффективных доз — 50, 75 и 250 мг/кг — был определен в предварительном исследовании без воздействия на животных какого-либо неблагоприятного фактора (рис. 1). Препарат вводится перорально желудочным зондом на протяжении 3-х дней.

- Триметазидин — лекарственный препарат с антигипоксической и антиоксидантной активностью [10] (производитель — «Вертекс», Россия, капсулы по 20 мг; стандартная доза для биомедицинских исследований эффективности — 5 мг/кг; вводится однократно перорально желудочным зондом за 1 ч до исследования).

- Полидигидроксифенилентиосульфат натрия (Гипоксен) — лекарственный препарат с антигипоксической и антиоксидантной активностью, синтетический аналог



**Рис. 1.** Кривая «доза — эффект» для БАД «Фламенко» в отношении показателя физической работоспособности животных (тест вынужденного плавания с грузом 10% от массы тела в воде термонеutralной температуры).

**Fig. 1.** Dose — effect curve for physical capacity index in response to Flamenco nutrition additive, forced swim test with 10% body-weight load in thermoneutral water.

убихинона, повышающий эффективность переноса восстановительных эквивалентов в реакциях митохондриального окисления между комплексами дыхательной цепи (производитель — ЗАО «Корпорация Олифен», Россия; капсулы 250 мг; стандартная доза для биомедицинских исследований эффективности — 50 мг/кг; вводится однократно перорально желудочным зондом за 1 ч до исследования).

В каждую группу экспериментальных животных было рандомизировано по 10 животных. Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами однофакторного (тест ANOVA) и двухфакторного дисперсионного анализа в пакете статистического анализа данных табличного процессора Excel for Windows. Достоверность отличий оценивалась по F-критерию Фишера, значимость отдельных исследуемых факторов и их взаимодействия — по коэффициенту детерминации D, который показывает, какая доля вариативности показателя может быть связана с влиянием анализируемого контролируемого фактора.

Финальная оценка эффективности средств коррекции комплексного воздей-

ствия гипоксического и температурного (гипертермия, гипотермия) факторов была проведена по индексу защиты (ИЗ), показывающему, какую часть изменений значений анализируемого показателя, возникающего под воздействием неблагоприятного фактора в контрольной группе, компенсирует исследуемое фармакологическое средство. Индекс защиты рассчитывается по среднегрупповым значениям по следующей формуле:

$$ИЗ_{пр} = \frac{X_{np} - X_k}{X_{инт} - X_k},$$

где X — среднегрупповые значения времени плавания животных с грузом, а индексы обозначают соответствующую группу: инт — интактную, к — контрольную, пр — с применением препарата.

## Результаты исследований

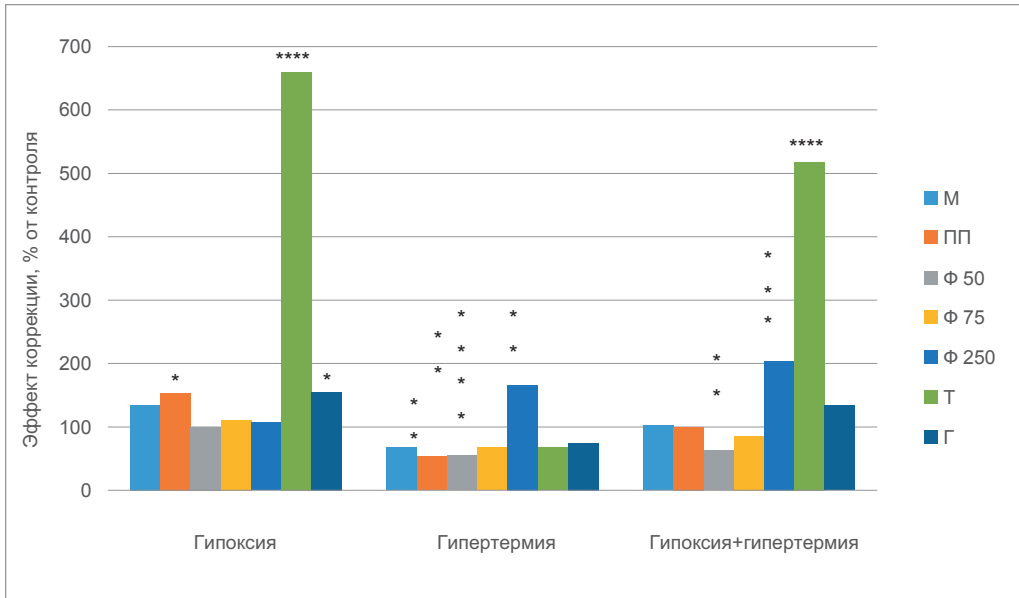
Результаты исследования возможности фармакологической коррекции комплексного влияния гипоксии и гипертермии на функциональное состояние лабораторных животных представлены в табл. 1.

Результаты анализа влияния исследуемых препаратов на переносимость гипок-

**Таблица 1.** Длительность вынужденного плавания животных при воздействии гемической гипоксии и гипертермии (с), а также при введении изучаемых препаратов ( $M \pm m$ )

**Table 1.** Forced swim duration in animals with haemic hypoxia — hyperthermia and in response to studied drug agents, s,  $M \pm m$

Группа (препарат)	Гипоксия (нормотермия)	Гипоксия+гипертермия	Эффект (% от контроля)
Интактная	72,6±7,0	63,5±7,9	
Контроль	24,4±2,7	16,9±2,3	100
«МيوАктив Спорт»	24,8±2,7	16,9±1,3	+2 (p=0,99)
Полипептидный комплекс	29,8±4,2	16,8±1,5	0 (p=0,99)
«Фламенко», 50 мг/кг	19,3±1,5	10,6±0,9	−37 (p=0,02)
«Фламенко», 75 мг/кг	21,5±5,0	14,6±1,8	−14 (p=0,43)
«Фламенко», 250 мг/кг	20,7±2,8	34,4±4,7	+104 (p=0,003)
Триметазидин	22,7±11,1	87,3±18,2	+418 (p=0,01)
«Гипоксен»	30,1±4,3	22,7±3,5	+34 (p=0,18)



**Рис. 2.** Влияние исследуемых препаратов на функциональное состояние животных при воздействии неблагоприятных факторов. Обозначения: М — «МيوАктив Спорт»; ПП — пептидный препарат; Ф — «Фламенко», доза 50, 75, 250 мг/кг; Т — триметазидин; Г — «Гипоксен». Отличия от группы контроля достоверны: \* —  $p < 0,1$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Fig. 2.** Impact of studied drug agents on animal functional state under adverse exposure. Legend: M — “MioActive Sport”, ПП — peptide preparation; Ф — Flamenco 50, 75, 250 mg/kg; Т — trimetazidine; Г — Hypoxen. Significance vs. control group: \* —  $p < 0,1$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,001$ .

сии и гипертермии, а также их комплексного воздействия представлены на рис. 2.

В условиях нормотермии (т. е. при исключении влияния температурного фактора) умеренная гемическая гипоксия оказывает существенное влияние на функциональ-

ное состояние белых мышей, резко снижая время плавания животных (практически в 4 раза,  $p = 3 \cdot 10^{-7}$ ). При сопоставлении значений времени плавания животных контрольной группы при нормотермии и гипертермии выявлено умеренное снижение



этого показателя под влиянием теплового воздействия ( $-31\%$ ,  $p=0,06$ ). При совместном воздействии обоих факторов снижение работоспособности, т.е. ухудшение функционального состояния, также было выражено ( $-77\%$ ,  $p=6 \cdot 10^{-7}$ ), но степень этого снижения не имела статистически достоверных различий от вызванного только гипоксией.

Курсовое введение специализированного продукта спортивного питания «**МيوАктив Спорт**» в условиях гипоксии и гипертермии не оказывало защитного действия на показатель физической работоспособности животных. **Полипептидный комплекс** проявлял умеренное ( $+51\%$ ,  $p=0,09$ ) защитное действие в отношении переносимости гипоксии, но не гипертермии. Метаболический комплекс на основе кислот цикла Кребса «**Фламенко**» в исследуемых дозах (50, 75 и 250 мг/кг) не проявил антигипоксической активности, в отношении гипертермии проявлял своеобразный дозозависимый ответ: при дозе 50 мг/кг — снижал время плавания ( $-37\%$ ,  $p=0,02$ ), в дозе 75 мг/кг — практически не влиял на переносимость гипертермии ( $-14\%$ ,  $p=0,43$ ), а в дозе 250 мг/кг — повышал время вынужденного плавания животных ( $+104\%$ ,  $p=0,003$ ). Препарат **триметазин**, как и ожидалось, проявил выраженную антигипоксическую активность в отношении гемической гипоксии и комплексного воздействия гипоксии и гипертермии ( $+560\%$ ,  $p=10^{-10}$ ;  $+418\%$ ,  $p=0,001$ , соответственно). Антигипоксическое действие «**Гипоксена**» было выражено умеренно ( $+55\%$ ,  $p=0,09$ ), но в условиях комплексного воздействия гипоксии и гипертермии его выраженность снижалась ( $+34\%$  к уровню контроля,  $p=0,18$ ) и становилась статистически не значимой.

Для оценки возможного влияния исследуемых препаратов на функциональное состояние животных при комплексном воздействии гипоксии и гипертермии был выполнен

двухфакторный дисперсионный анализ, результаты которого отражены в табл. 2.

Результаты исследования возможности фармакологической коррекции комплексного влияния гипоксии и гипотермии на функциональное состояние лабораторных животных представлены в табл. 3.

Результаты анализа влияния исследуемых препаратов на переносимость гипоксии и гипотермии, а также их комплексного воздействия представлены на рис. 3.

Для оценки возможного влияния исследуемых препаратов на функциональное состояние животных при комплексном воздействии гипоксии и гипертермии был выполнен двухфакторный дисперсионный анализ, результаты которого отражены в табл. 4.

По способности снижать влияние гипотермии изучаемые препараты могут быть распределены на две группы: 1) с относительно слабым (полипептидный комплекс и гипоксен) фригопротекторным (т.е. повышающим переносимость охлаждения) действием; 2) с умеренным позитивным влиянием («МيوАктив Спорт», «Фламенко» в трех исследованных дозах). Важной особенностью влияния этого фармакологического средства является одновременное позитивное влияние как на переносимость гипотермии, так и на способность усиливать взаимодействие факторов, правда, умеренной выраженности.

## Обсуждение результатов

Сопоставление значений коэффициентов детерминации между группами показало, что контролируемые факторы (гипоксия и гипертермия) на фоне приема фармакологических средств в основном выступают как независимые, практически не взаимодействующие факторы. При этом наиболее существенную роль в вариативности времени плавания животных играет гипоксический фактор. Полученные данные согласуются с результатами исследований

**Таблица 2.** Оценка влияния комплексного воздействия гипоксии и гипертермии на физическую работоспособность лабораторных животных (двухфакторный дисперсионный анализ)

**Table 2.** Hypoxic hyperthermal impact on physical capacity in laboratory animals (two-factor analysis of variance)

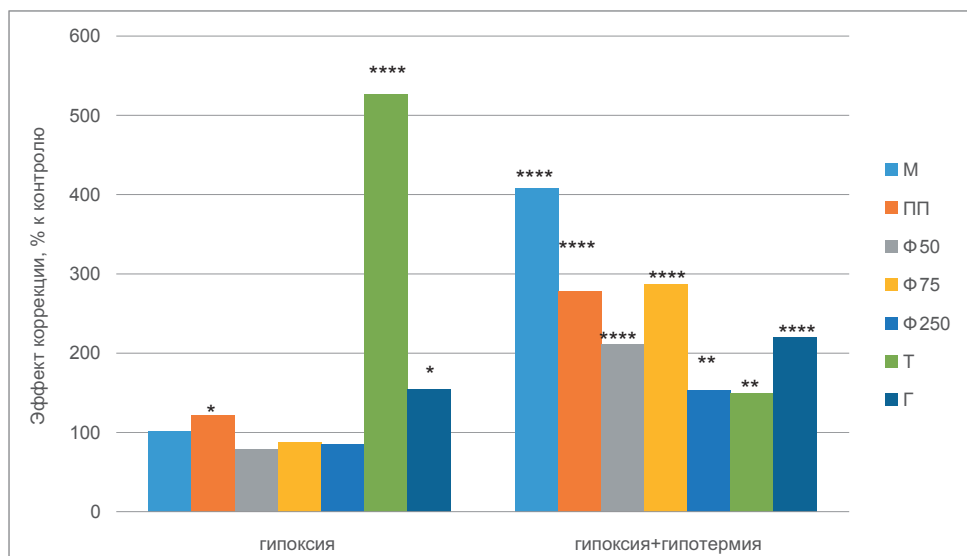
Препарат	Фактор	Влияние (D)	Уровень значимости (p)
Контроль	Гипоксия	<b>0,61</b>	<b>2*10<sup>-9</sup></b>
	Гипертермия	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>
	Взаимодействие	0,002	0,69
	Неконтролируемые	0,35	
«МيوАктив Спорт»	Гипоксия	<b>0,65</b>	<b>5*10<sup>-10</sup></b>
	Гипертермия	0,02	0,13
	Взаимодействие	0,001	0,92
	Неконтролируемые	0,33	
Полипептидный препарат	Гипоксия	<b>0,61</b>	<b>3*10<sup>-9</sup></b>
	Гипертермия	<b>0,04</b>	<b>0,06</b>
	Взаимодействие	0,001	0,74
	Неконтролируемые	0,36	
«Фламенко», 50 мг/кг	Гипоксия	<b>0,71</b>	<b>8*10<sup>-12</sup></b>
	Гипертермия	0,02	0,10
	Взаимодействие	0,001	0,97
	Неконтролируемые	0,26	
«Фламенко», 75 мг/кг	Гипоксия	<b>0,61</b>	<b>5*10<sup>-10</sup></b>
	Гипертермия	0,02	0,18
	Взаимодействие	0,002	0,86
	Неконтролируемые	0,33	
«Фламенко», 250 мг/кг	Гипоксия	<b>0,54</b>	<b>6*10<sup>-8</sup></b>
	Гипертермия	0,002	0,70
	Взаимодействие	0,04	0,06
	Неконтролируемые	0,42	
Триметазидин	Гипоксия	<b>0,21</b>	<b>0,002</b>
	Гипертермия	<b>0,09</b>	<b>0,04</b>
	Взаимодействие	0,03	0,18
	Неконтролируемые	0,67	
«Гипоксен»	Гипоксия	<b>0,56</b>	<b>4*10<sup>-8</sup></b>
	Гипертермия	0,02	0,17
	Взаимодействие	0,001	0,87
	Неконтролируемые	0,42	

**Таблица 3.** Длительность вынужденного плавания животных при воздействии гемической гипоксии и гипотермии (с), а также введении изучаемых препаратов (M±m)

**Table 3.** Forced swim duration in animals with haemic hypoxia — hypothermia and in response to studied drug agents, s, M±m

Группа	Гипоксия (нормотермия)	Гипоксия+гипотермия	Эффект (% от контроля)
Интактная	72,6±7,0	5,6±0,7	
Контроль	24,4±2,7	4,5±0,4	100
«МيوАктив Спорт»	24,8±2,7	18,4±1,5	<b>+308 (p=2*10<sup>-11</sup>)</b>
Полипептидный комплекс	29,8±4,2	12,5±1,3	<b>+178 (p=0,0002)</b>
«Фламенко», 50 мг/кг	19,3±1,5	9,5±1,1	<b>+111 (p=2*10<sup>-12</sup>)</b>
«Фламенко», 75 мг/кг	21,5±5,0	12,9±0,8	<b>+187 (p=2*10<sup>-10</sup>)</b>
«Фламенко», 250 мг/кг	20,7±2,8	6,9±1,0	<b>+53 (p=2*10<sup>-12</sup>)</b>
Триметазидин	22,7±11,1	6,7±0,3	<b>+49 (p=2*10<sup>-17</sup>)</b>
«Гипоксен»	30,1±4,3	10,0±0,9	<b>+120 (p=3*10<sup>-5</sup>)</b>





**Рис. 3.** Влияние исследуемых препаратов на функциональное состояние животных при воздействии неблагоприятных факторов. Обозначения: М — «МيوАктив Спорт»; ПП — пептидный препарат; Ф — «Фламенко», доза 50, 75, 250 мг/кг; Т — триметазидин; Г — «Гипоксен». Отличия от группы контроля достоверны: \* —  $p < 0,1$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Fig. 3.** Impact of studied drug agents on animal functional state under adverse exposure. Legend: М — “MioActive Sport”; ПП — peptide preparation; Ф — Flamenco 50, 75, 250 mg/kg; Т — trimetazidine; Г — Hypoxen. Significance vs. control group: \* —  $p < 0,1$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,001$ .

[7, 13–15], в которых подчеркивается ключевая роль гипоксемии и сниженных способностей тканей к поглощению кислорода в инициации комплекса дезадаптации.

Выраженное антигипоксическое действие триметазида снижает роль гипоксического фактора в вариативности показателя функционального состояния животных (коэффициент детерминации снижается с 0,61 до 0,21), что закономерно компенсируется ростом влияния неконтролируемых факторов (на 0,35 ед.) и фактора гипертермии (на 0,05 ед.). Вторым препаратом, в отношении которого отмечено умеренное позитивное влияние на гипоксический фактор, является комплекс субстратов цикла Кребса «Фламенко» в высокой дозе (снижение коэффициента детерминации по гипоксическому фактору на 0,07 ед.). Его одновременное позитивное влияние как на переносимость гипоксии, так и на переносимость гипертермии, правда,

умеренной выраженности, представляет несомненный интерес, т.к. отражает универсальный механизм неспецифической резистентности к нескольким неблагоприятным воздействиям, связанный с повышением энергетических возможностей клеток за счет активации митохондриального окислительного фосфорилирования.

Обращает на себя внимание то, что значимость факторов гипоксии и гипертермии при приеме комплексного субстратного («МيوАктив Спорт») и регуляторного (полипептидный комплекс) стимулятора работоспособности не отличалась от характерной для контрольной группы, что отражает зависимость их эффективности от аэробных возможностей организма.

Гипотермия оказывает крайне негативное влияние на функциональное состояние животных: по сравнению с интактными животными время плавания с грузом 5% от массы тела снижается в 13 раз, с 72,6 до 5,61 мин

**Таблица 4.** Оценка влияния комплексного воздействия гипоксии и гипотермии на физическую работоспособность лабораторных животных (двухфакторный дисперсионный анализ)

**Table 4.** Hypoxic hypothermal impact on physical capacity in laboratory animals (two-factor analysis of variance)

Препарат	Фактор	Влияние (D)	Уровень значимости (p)
Контроль	Гипоксия	<b>0,13</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-6}</math></b>
	Гипотермия	<b>0,61</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-14}</math></b>
	Взаимодействие	<b>0,12</b>	<b><math>4 \cdot 10^{-8}</math></b>
	Неконтролируемые	0,14	
«МيوАктив Спорт»	Гипоксия	<b>0,10</b>	<b><math>7 \cdot 10^{-5}</math></b>
	Гипотермия	<b>0,43</b>	<b><math>3 \cdot 10^{-11}</math></b>
	Взаимодействие	<b>0,30</b>	<b><math>3 \cdot 10^{-9}</math></b>
	Неконтролируемые	0,17	
Полипептидный препарат	Гипоксия	<b>0,10</b>	<b><math>10^{-4}</math></b>
	Гипотермия	<b>0,53</b>	<b><math>5 \cdot 10^{-12}</math></b>
	Взаимодействие	<b>0,19</b>	<b><math>8 \cdot 10^{-7}</math></b>
	Неконтролируемые	0,19	
«Фламенко», 50 мг/кг	Гипоксия	<b>0,14</b>	<b><math>7 \cdot 10^{-8}</math></b>
	Гипотермия	<b>0,42</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-12}</math></b>
	Взаимодействие	<b>0,25</b>	<b><math>3 \cdot 10^{-9}</math></b>
	Неконтролируемые	0,20	
«Фламенко», 75 мг/кг	Гипоксия	<b>0,14</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-5}</math></b>
	Гипотермия	<b>0,42</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-10}</math></b>
	Взаимодействие	<b>0,25</b>	<b><math>8 \cdot 10^{-8}</math></b>
	Неконтролируемые	0,20	
«Фламенко», 250 мг/кг	Гипоксия	<b>0,18</b>	<b><math>10^{-7}</math></b>
	Гипотермия	<b>0,47</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-12}</math></b>
	Взаимодействие	<b>0,20</b>	<b><math>4 \cdot 10^{-8}</math></b>
	Неконтролируемые	0,15	
Триметазидин	Гипоксия	<b>0,06</b>	<b><math>10^{-4}</math></b>
	Гипотермия	<b>0,74</b>	<b><math>2 \cdot 10^{-16}</math></b>
	Взаимодействие	<b>0,06</b>	<b><math>10^{-4}</math></b>
	Неконтролируемые	0,13	
«Гипоксен»	Гипоксия	0,11	<b><math>5 \cdot 10^{-5}</math></b>
	Гипотермия	0,55	<b><math>2 \cdot 10^{-10}</math></b>
	Взаимодействие	0,16	<b><math>2 \cdot 10^{-6}</math></b>
	Неконтролируемые	0,18	

( $p=2 \cdot 10^{-8}$ ). Дополнительное воздействие гипоксии еще на 20% снижает работоспособность животных — с 5,6 до 4,5 мин ( $D=0,10$ ;  $p=0,16$ ), что не является статистически достоверным, но может отражать эффект взаимного отягощения при одновременном воздействии обоих факторов. В данной экспериментальной модели ведущую роль играет не фактор гипоксии, как в гипертермической серии исследований, а именно фактор гипотермии. Сопоставление значений коэффициентов

детерминации между группами показало, что контролируемые факторы (гипоксия и гипотермия) вступают в значимое взаимодействие во всех группах экспериментальных животных, что отражает выраженный эффект взаимного отягощения. Следовательно, гипотермия, снижая лабильность клеточных мембран и резко активизируя расход энергии в термогенном нефосфорилирующем окислении, будет усиливать негативное действие гемической гипоксии на организм [5, 8, 9].

**Таблица 5.** Индексы защиты для изучаемых препаратов в исследованиях комплексного воздействия гемической гипоксии и температурного фактора

**Table 5.** Protection indices for studied drug agents in haemic hypoxic thermal response

Препарат	Комплексное воздействие гипоксии и	
	гипертермии	гипотермии
«МيوАктив Спорт»	0	0,20 *!
Полипептидный комплекс	0	0,11 *
«Фламенко», 50 мг/кг	0	0,07
«Фламенко», 75 мг/кг	0	0,12 *
«Фламенко», 250 мг/кг	0,31 *	0,04
Триметазидин	1,26 *!	0,03
«Гипоксен»	0,10	0,08

**Примечание:** \* — применение возможно; \*! — рекомендуется в первую очередь.

**Note:** \* — application feasible; \*! — primarily recommended.

Необходимо отметить, что выраженное антигипоксическое действие триметазида и в гипотермической серии снижает вклад гипоксического фактора в вариативность показателя функционального состояния животных (коэффициент детерминации снижался с 0,13 до 0,06), что закономерно компенсировалось ростом влияния фактора гипотермии (на 0,13 ед.). Наиболее выраженное влияние исследуемые препараты оказывают на переносимость охлаждающего воздействия (но не гипоксии), что проявляется снижением коэффициента детерминации для фактора гипотермии.

В отличие от состояния гипертермии, в условиях совместного влияния гемической гипоксии и гипотермии все исследуемые препараты способствовали статистически достоверному улучшению функционального состояния и работоспособности животных. По выраженности корригирующего эффекта исследуемые препараты могут быть объединены в 3 группы: со слабым защитным действием (150–200% к уровню контроля — Фламенко, 250 мг/кг; триметазидин), с умеренным защитным действием (200–300% к уровню контроля — полипептидный комплекс; Фламенко, 50 и 75 мг/кг; Гипоксен) и более высоким уровнем эф-

фекта (более 300% — курсовое введение специализированного продукта спортивного питания «МيوАктив Спорт»).

Для интегральной оценки активности исследованных препаратов на функциональное состояние животных были рассчитаны индексы защиты (табл. 5).

Обращает на себя внимание, что ни один из исследованных препаратов не оказал универсального протекторного действия, а защитное действие препаратов дифференцируется по температурному фактору. Действие препарата «Гипоксен» в дозе 50 мг/кг при совместном влиянии гипоксического и температурного факторов не было статистически достоверным.

## Закключение

Таким образом, для коррекции функционального состояния при комплексном воздействии гипоксии и гипертермии могут быть рекомендованы препараты триметазида в дозе 5 мг/кг и Фламенко в дозе 250 мг/кг, а для коррекции комплексного воздействия гипоксии и гипотермии — курсовое применение комплекса спортивного питания «МيوАктив Спорт», Полипептидный комплекс и Фламенко в дозе 75 мг/кг.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Фокин Ю.В., Алимкина О.В. Особенности интерпретации показателей физической работоспособности лабораторных животных по показателям плавательных тестов. *Биомедицина*. 2016;4:34–46. [Karkischenko V.N., Karkischenko N.N., Shustov E.B., Berzin I.A., Fokin Yu.V., Alimkina O.V. Osobennosti interpretatsii pokazatelej fizicheskoy rabotosposobnosti laboratornykh zhivotnykh po pokazatelyam plavatel'nykh testov [Features of interpretation of indicators of physical performance of laboratory animals according to indicators of swimming tests]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2016;4:34–46. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Ревякин А.О., Семенов Х.Х., и др. *Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: метод. реком. МР21-44-2017*. М.: ФМБА России, 2017:98. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., Revyakin A.O., Semenov Kh.Kh., et al. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv [Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs]: metod. rekom. MR21-44-2017*. M.: FMBA Rossii, 2017:98. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. *Очерки спортивной фармакологии. Т. 1. Векторы экстраполяции*. М., СПб: Айсинг, 2013:288. [Karkischenko N.N., Ujba V.V., Karkischenko V.N., Shustov E.B. *Ocherki sportivnoy farmakologii. T. 1. Vektory ekstrapolyatsii [Essays on sports pharmacology. V. 1. Extrapolation vectors]*. M., St. Petersburg: Icing Publ, 2013:288. (In Russian)].
4. Новиков В.С., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. *Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях*. СПб.: Политехника-принт, 2017:346. [Novikov V.S., Karkischenko V.N., Shustov E.B. *Funktsional'noe pitaniye cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh [Functional nutrition of a person under extreme impacts]*. St. Petersburg: Polytekhniko-print Publ., 2017:346. (In Russian)].
5. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. *Деадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция*. СПб.: Политехника-принт, 2018:548. [Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. *Dezadaptatsionnye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh i ih korrektsiya [Deadaptation states of a person under extreme impacts and their correction]*. St. Petersburg: Polytekhniko-print Publ., 2018:548. (In Russian)].
6. Оковитый С.В., Петрова Н.В., Шустов Е.Б., Белых М.А., Кириллова Н.В., Спасенкова О.Н. и др. Методология совместного анализа одновременно протекающих патологических процессов у лабораторных животных. *Биомедицина*. 2019;15(4):82–97. [Okovityj S.V., Petrova N.V., Shustov E.B., Belyh M.A., Kirillova N.V., Spasenkova O.N., et al. Metodologiya sovmestnogo analiza odnovenno protokayushchikh patologicheskikh processov u laboratornykh zhivotnykh [The methodology of joint analysis of simultaneous processing pathological processes in laboratory animals]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2019;15(4):82–97. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-82-97>. (In Russian)].
7. Ainslie P.N., Poulin M.J. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide. *J. Appl. Physiol.* 2004;97(1):149–159.
8. Barlunkowa R., Jansky L., Mejsnar I. Nonshivering thermogenesis and cold adaptation. *Nonshivering thermogenesis*. Ed. L. Jansky. Pr.: Academia, 1971:39–55.
9. Cooper D.M., Barstow T.J., Bergner A., Lee W.N. Blood glucose turnover during high- and low-intensity exercise. *Am. J. Physiol.* 1989;257(3(1)):405–412.
10. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol.* 2003;56(3):221–229.
11. De Leiris J., Boucher F. Intervention in ischemia. Reperfusion syndrome. Rationale for trimetazidine. *Rev. Port. Cardiol.*, 1994;13(9):661–667.
12. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes* (ETS 123), Strasbourg, 1986.
13. Fukuda R., Zhang H., Kim J.W., Shimoda L., Dang C.V., Semenza G.L. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*. 2007;129(1):111–122.
14. Goodall S., Twomey R., Amann M. Acute and chronic hypoxia: implications for cerebral function and exercise tolerance. *Fatigue*. 2014;2:73–92.
15. Guyenet P.G. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. *Compr. Physiol.* 2014; 4:1511–1562.
16. Hayward I.S. *The physiology of immersion hypothermia / The nature and treatment of hypothermia*. London: Groom Helm., 1993:26–28.
17. Heerlein K., Schulze A., Hotz L., Bartsch P., Mairbäurl H. Hypoxia decreases cellular ATP demand and inhibits mitochondrial respiration of a549 cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005;32(1):44–51.
18. Sarkar S., Banerjee P.K., Selvarumthy W. High altitude hypoxia: an intricate interplay of oxygen responsive macroevents and micromolecules. *Mol. Cel. Biochem.* 2003;253:287–305.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Шустов Евгений Борисович\***, д.м.н., проф.,  
ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России»,  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Фокин Юрий Владимирович**, к.б.н., ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [fokin@scbmt.ru](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Люблинский Станислав Людвигович**, к.б.н.,  
ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [mobitek-m@mail.ru](mailto:mobitek-m@mail.ru)

**Алимкина Оксана Владимировна**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

**Ким Алексей Евгеньевич**, к.м.н., ФГБВОУ  
ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;

**e-mail:** [alexpann@mail.ru](mailto:alexpann@mail.ru)

**Ивкин Дмитрий Юрьевич**, к.б.н., ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

**Матвеевко Елена Леонидовна**, к.э.н., доц.,  
ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [matveyenkoel@mail.ru](mailto:matveyenkoel@mail.ru)

**Ивкина Арина Сергеевна**, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [arina.ivkina@pharminnotech.com](mailto:arina.ivkina@pharminnotech.com)

**Плиско Григорий Алексеевич**, ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [Grigoriy.Plisko@pharminnotech.com](mailto:Grigoriy.Plisko@pharminnotech.com)

**Поверяева Марина Андреевна**, ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [poveryaeva.marina@pharminnotech.com](mailto:poveryaeva.marina@pharminnotech.com)

**Evgeny B. Shustov\***, Dr. Sci (Med.), Prof.,  
S.N. Golikov Research and Clinical Centre for Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health care of Russia;

**e-mail:** [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Yuriy V. Fokin**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [fokin@scbmt.ru](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Stanislav L. Lyublinskiy**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [mobitek-m@mail.ru](mailto:mobitek-m@mail.ru)

**Oksana V. Alimkina**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

**Aleksej E. Kim**, Cand. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia;

**e-mail:** [alexpann@mail.ru](mailto:alexpann@mail.ru)

**Dmitriy Yu. Ivkin**, Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health care of Russia;

**e-mail:** [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)

**Elena L. Matveyenko**, Cand. Sci. (Econ.), Assoc. Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

**e-mail:** [matveyenkoel@mail.ru](mailto:matveyenkoel@mail.ru)

**Arina S. Ivkina**, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health care of Russia;

**e-mail:** [arina.ivkina@pharminnotech.com](mailto:arina.ivkina@pharminnotech.com)

**Grigory A. Plisko**, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health care of Russia;

**e-mail:** [Grigoriy.Plisko@pharminnotech.com](mailto:Grigoriy.Plisko@pharminnotech.com)

**Marina A. Poveryaeva**, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health care of Russia;

**e-mail:** [poveryaeva.marina@pharminnotech.com](mailto:poveryaeva.marina@pharminnotech.com)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author