

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-45-53>



ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ЭПОФЕН ПРИ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

К.С. Остренко^{1,*}, А.Н. Овчарова¹, О.П. Егорова²

¹ *Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»*

249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт

² *ООО Научно-производственная компания «ИГЛЕССИЯ»*

115516, Российская Федерация, Москва, ул. Бакинская, 18, кв. 10

Гипоксия — пониженное содержание кислорода в организме или отдельных органах и тканях. Гипоксия является самой частой причиной повреждения клетки, возникает при недостатке кислорода во вдыхаемом организмом воздухе, крови (гипоксемия) или тканях (при нарушениях тканевого дыхания). Если сила или длительность гипоксического воздействия превышают адаптационные возможности организма, органа или ткани, в них развиваются необратимые изменения. Устойчивость к гипоксии может быть повышена фармакологическими средствами, улучшающими доставку кислорода и/или эффективность его использования. Данное исследование было проведено с целью определения антигипоксического действия препарата Эпофен. Показано, что Эпофен оказывает выраженное антигипоксическое действие. Его эффективность варьировала от 24 до 89% при разных видах гипоксического воздействия и разных дозах.

Ключевые слова: Эпофен, гипоксическая нормобарическая гипоксия, гипоксическая гиперкапническая гипоксия, гипоксия нагрузки

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Остренко К.С., Овчарова А.Н., Егорова О.П. Изучение эффективности применения субстанции Эпофен при нормобарической гипоксии. *Биомедицина*. 2023;19(2):45–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-45-53>

Поступила 28.02.2023

Принята после доработки 15.04.2023

Опубликована 10.06.2023

STUDY INTO THE EFFICACY OF THE EPOPHEN SUBSTANCE IN NORMOBARIC HYPOXIA

Konstantin S. Ostrenko^{1,*}, Anastasia N. Ovcharova¹, Olga P. Yegorova²

¹ *All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst*

249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village

² *Scientific and Production Company “IGLESLIA”*

115516, Russian Federation, Moscow, Bakinskaya Str., 18, Sq. 10

Hypoxia is associated with reduced oxygen levels in the body, individual organs, or tissues. Hypoxia is the most common cause of cell damage, emerging under a lack of oxygen in the inhaled air, blood (hypoxemia), or tissues (violations of tissue respiration). When the strength or duration of hypoxic exposure

exceeds the adaptive capabilities of the body, an organ, or a tissue, irreversible changes may develop. Resistance to hypoxia can be enhanced by pharmacological agents that improve oxygen delivery and/or the effectiveness of its use. This study was conducted to determine the antihypoxic effect of the Epophen drug. Epophen was found to exhibit a pronounced antihypoxic effect, with the efficacy varying from 24 to 89% depending on the drug dose and hypoxia type.

Keywords: Epophen, hypoxic normobaric hypoxia, hypoxic hypercapnic hypoxia, load hypoxia

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

For citation: Ostrenko K.S., Ovcharova A.N., Yegorova O.P. Study into the Efficacy of the Epophen Substance in Normobaric Hypoxia. *Journal Biomed.* 2023;19(2):45–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-45-53>

Submitted 28.02.2023

Revised 15.04.2023

Published 10.06.2023

Введение

Нормобарическая гипоксия развивается вследствие уменьшения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе в условиях нормального атмосферного давления. Подобное состояние может наблюдаться при длительном нахождении в плохо проветриваемых пространствах, например, при работах в рудниках. Атмосферное давление в этом случае нормальное, однако изменяется газовый состав вдыхаемого воздуха: парциальное давление кислорода снижается, а углекислого газа — повышается [3, 4]. Таким образом, для нормобарической гипоксии характерны следующие изменения газового состава и рН крови: 1) артериальная гипоксемия ($\text{раO}_2\downarrow$), 2) гиперкапния ($\text{раCO}_2\uparrow$), 3) газовый ацидоз ($\text{рН}\downarrow$). Возникает расширение сосудов головного мозга и миокарда и снижение сродства гемоглобина к кислороду, в лёгких уменьшается диффузия кислорода через альвеолокапиллярную мембрану, снижается парциальное напряжение кислорода (раO_2) в артериальной крови, т. е. развивается гипоксемия [1]. Соответственно, уменьшается обеспечение тканей кислородом, в митохондриях угнетается окислительное фосфорилирование и развивается энергодефицит [6, 7]. Состояние гипоксии с гиперкапнией может возникнуть при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой,

дыхательной, мочевыделительной систем и крови.

Выполнение практически всех видов физических упражнений связано с возникновением гипоксии — как в работающих мышцах и мозге, так и в других органах. Резко выраженная гипоксия может быть причиной нарушения энергетического обмена, проницаемости мембран, а также может приводить к другим изменениям в организме [2]. При росте интенсивности нагрузки энергопродуцирующая система окислительного фосфорилирования не справляется с возросшей потребностью организма в энергии (стрессовая активация прироста ЧСС без усиления масс-переноса кислорода), накапливающиеся восстановленные эквиваленты (НАДН, НАДФН, ФАДН) повышают активность ферментов анаэробного гликолиза — резервного механизма энергопродукции. При этом усиливается как образование пирувата, так и его превращение в лактат. В организме начинают появляться метаболические последствия гипоксии нагрузки — лактацидоз, нарушение функции гистогематических барьеров, активация перекисных и свободнорадикальных процессов, активация глюконеогенеза, насыщение эритроцитов продуктами протеолиза [5, 6].

Таким образом, для оценки гипоксии нагрузки в процессе её биомоделирования

в качестве маркера возникшей гипоксии рекомендована избыточная лактацидемия.

При любой форме гипоксии в митохондриях понижается скорость окислительных процессов и окислительное фосфорилирование. В результате угнетается синтез АТФ, увеличивается содержание АДФ и АМФ, снижается соотношение АТФ/АДФ+АМФ, активируется фосфофруктокиназа (ключевой фермент анаэробного гликолиза). Активацию анаэробного гликолиза в этом случае следует рассматривать как адаптивный механизм, несмотря на то, что его эффективность ниже (из одной молекулы глюкозы образуется две молекулы АТФ), чем эффективность кислородного расщепления глюкозы (из одной молекулы глюкозы образуется 36 молекул АТФ). Накопившаяся при анаэробном гликолизе молочная кислота вызывает внутриклеточный ацидоз, инактивацию фосфофруктокиназы и подавление анаэробного гликолиза [9]. Возникает тяжёлый дефицит АТФ, ещё более усугубляются процессы повреждения клеток, вплоть до гибели клеток.

Механизмы развития гипоксического поражения. Вследствие нарастающей недостаточности АТФ в клетке подавляется деятельность наиболее активного потребителя энергии в клетке — $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ}$ -азы — и нарушается работа $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ионного насоса. В результате увеличивается концентрация внеклеточного K^+ , а в цитозоле накапливаются Na^+ , Ca^{2+} и вода. Вследствие потери градиента $\text{K}^+\text{-Na}^+$ снижается мембранный потенциал и нарушаются процессы электрогенеза. Развивается «кальциевый стресс» вплоть до «кальциевой смерти».

Гипоксия ведёт к модификации функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Причинами этого явления служат энергодифицит и активация на его фоне фосфолиполиза и пе-

рекисного окисления липидов. Замыкается «порочный круг»: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует свободно-радикальное окисление, а активация последнего, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодифицит. После кислородного голодания в ранее ишемизированных участках тканей кровотока неизбежно восстанавливается. Реперфузия обуславливает многократное повышение парциального напряжения кислорода, что стимулирует дальнейшую активацию свободно-радикальных процессов (синдром «реперфузионного шока») [13].

Для повышения резистентности человека к гипоксии уже на протяжении нескольких десятилетий широко применяются фармакологические средства, оказывающие стимулирующее или модулирующее действие на многочисленные компенсаторно-приспособительные реакции организма.

Материалы и методы

Антигипоксическое действие препарата Эпофен® оценивали в соответствии с методическими рекомендациями «Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств» под ред. Н.Н. Каркищенко. В экспериментах были использованы самцы мышей F1 CBA/Лас × C57BL/6 массой 23 ± 2 г. Гибриды первого поколения (F1) генетически и фенотипически однородны, ответ организма на экспериментальное воздействие однотипный и стабильный, воспроизводимость результатов исследований высокая [10–12].

Источник получения животных — филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

В экспериментальной фармакологии эталонным (референсным) препаратом сравнения антигипоксической активности является Пирацетам. Пирацетам рекомендован в качестве антигипоксанта с высокой активностью в отношении гипоксической

гипоксии. Препарат рекомендуется применять в дозе 120 мг/кг.

Гипоксическую гиперкапническую гипоксию моделировали следующим образом: мышей сходной массы помещали по одной в герметически закрывающиеся банки объёмом 300 см³. После посадки животного в банку и закрытия крышки отмечали время начала опыта. Регистрировали время гибели животных по прекращению дыхания. Используемая доза Эпофена — 28 мг/кг. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Острую гипоксическую нормобарическую гипоксию моделировали с помощью помещения мышей в гипоксическую камеру, на дне которой под решёткой размещали 30%-ный р-р КОН для поглощения выделяемого животными углекислого газа. После помещения животных в камеру её герметизировали. Через трубку в крышке осуществлялась подача азота, давление в камере контролировали при помощи манометра, содержание кислорода измеряли кислородным датчиком. Регистрировали время гибели животных (по прекращению дыхания) и уровень кислорода, при котором наступала гибель животных.

Моделирование гипоксии нагрузки осуществляли в соответствии со стандартной методикой плавания животных с грузом 10% от массы тела в воде температурой 25 °С в сосуде диаметром 15 см и глубиной 40 см, в этих условиях мышья не может ни выбраться из сосуда, ни найти в нём опору. Опытные животные получали Эпофен в следующих дозировках: 1-я группа — 12 мг/кг; 2-я группа — 28 мг/кг; 3-я группа — 40 мг/кг; 4-я группа — 60 мг/кг. В качестве параметров эффективности регистрировали длительность плавания, до полного погружения мышей в воду с выделением пузырьков воздуха. Не дожидаясь гибели животного, его извлекали из сосуда с водой, из ретроорбитального синуса с помощью стерильной пастеровской пипетки

отбирали кровь в пробирки типа эппендорф с ЭДТА и без него. Далее животных помещали в эксикатор и выводили из опыта с помощью смеси эфира с хлороформом с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Морфологические показатели крови мышей определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-2800 Vet. Определяли фагоцитарное число и фагоцитарный индекс прямым морфологическим методом, в качестве тест-культуры использовали штамм *E. coli* 113-3. Сыворотку отделяли при 10 000 об./мин. Содержание лактата в сыворотке крови крыс (ммоль/л) и липидный спектр определяли с использованием набора реагентов компании «Ольвекс диагностика» (Россия). Измеряли оптическую плотность с помощью биохимического анализатора Biochem SA («High technology», США), при длине волны 500 нм.

Результаты и их обсуждение

Результаты антигипоксического действия препарата Эпофен и референсного препарата Пирацетам при моделировании острой гипоксической гиперкапнической гипоксии на мышах представлены в табл. 1. Отмечено достоверное увеличение времени жизни мышей в группах, получавших Эпофен, на 53,7%, получавших Пирацетам — на 40,6% относительно группы контроля. Время жизни мышей, получавших Эпофен, на 13,1% выше, чем у мышей, получавших Пирацетам.

Использование гипоксикаторов и газовых смесей с пониженным содержанием O₂ в опытах на животных позволяет воспроизводить состояние т. н. «чистой» гипоксии, при котором в условиях нарастающего дефицита или стабильно низкого содержания O₂ в окружающей среде не изменяется барометрическое давление и не формируется гиперкапния.

Таблица 1. Продолжительность жизни мышей при моделировании острой гиперкарпической гипоксии ($M \pm m$, $n=10$)**Table 1.** Life expectancy of mice in the simulation of acute hypercarpic hypoxia ($M \pm m$, $n=10$)

Группы мышей	Контроль	Эпофен, 28 мг/кг	Пирацетам, 120 мг/кг
Продолжительность жизни, мин	40,9±1,2	62,9±1,4 [*]	57,5±1,7 [*]
% относительно контроля	100	53,7	40,6

Примечание: (здесь и далее) * — $p < 0,01$ по t -критерию в сравнении с контролем.

Note: (hereafter) * — $p < 0.01$ according to the t -criterion in comparison with the control.

Таблица 2. Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, приводящее к гибели ($M \pm m$, $n=10$)**Table 2.** Oxygen content in the inhaled air leading to death ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	Доза, мг/кг	Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, при котором наступала гибель животных, %
Контроль	–	4,8±0,2
Эпофен	28	3,6±0,1 [*]
Пирацетам	120	3,4±0,2 [*]

В данном исследовании на модели острой нормобарической гипоксии было установлено, что в контрольной группе животные погибали при вдыхании газовой смеси, содержащей 4,2% кислорода (табл. 2). В группе, которой вводили Эпофен, антигипоксическое действие было обнаружено практически на уровне препарата сравнения — Пирацетама, достоверных различий между опытными группами выявлено не было. Эпофен значимо повышал устойчивость мышей к низкому содержанию кислорода до 3,6% во вдыхаемом воздухе. Животные погибали при концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе в среднем на 25% ниже, чем в контроле. В группе с контрольным препаратом Пирацетамом разница составила 29%.

При изучении гипоксии нагрузки результаты настоящего исследования показали статистически значимые отличия динамики работоспособности у мышей опытных групп от изменения аналогичного показателя у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Также отмечали дозозависимый эффект. В тесте плавания с грузом животные, попадая в воду, сначала пытались выбраться, но затем зависали в воде в характерной позе иммобилизации, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания морды на поверхности

воды. У контрольных животных ($n=10$) активность сменяется наступлением стадии иммобилизации и быстрым погружением.

Применение как Эпофена, так и эталонного препарата Пирацетама позволило продлить стадию активности, снизив стадию полного погружения. Увеличение работоспособности и выносливости на 71% во второй группе, на 82% — в третьей группе, на 88% — в четвертой группе и на 89% — в группе с Пирацетамом свидетельствует о повышении энергообеспеченности мышечной ткани и о повышении сопряженности окислительного фосфорилирования (табл. 3).

В условиях недостатка кислорода образование активных форм кислорода (АФК) возрастает как в цитозоле, так и в митохондриях, особенно интенсивно — при последующей реоксигенации. Основываясь на механизме антигипоксического действия Эпофена, заключающегося в шунтировании транспорта электронов 1-го и 2-го комплексов дыхательной цепи за счёт высокой электронообменной ёмкости, и повышении сопряженности окислительного фосфорилирования, мышцы в опытных группах дольше находились в активном состоянии. Полигидрофениленовые структуры, к которым относится Эпофен, способны обеспечивать проявление выраженных антиоксидантных свойств, связывать большое число

Таблица 3. Длительность плавания мышей в тесте Порсолта ($M \pm m$, $n=10$)

Table 3. Swimming duration of mice in a Porsolt swim test ($M \pm m$, $n=10$).

Показатели (сек)	Группы					
	контроль	1	2	3	4	5
Длительность плавания	159,0±20,18	184,37±26,58	273,17±20,22'	290,06±25,75'	300,43±10,89'	301,97±14,54'

Таблица 4. Биохимические показатели в крови мышей на фоне вынужденной беспомощности (тест Порсолта) ($M \pm m$, $n=10$)

Table 4. Biochemical parameters in the blood of mice against the background of forced helplessness (Porsolt test) ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели, ммоль/л	Группы						
	Интакт	Контроль	1	2	3	4	5
Лактат	3,23±0,15	3,60±0,25	4,06±0,29	5,33±0,26'	5,47±0,28'	5,61±0,26'	5,64±0,28'
Глюкоза	4,40±0,10	6,53±0,31	6,54±0,37	6,66±0,27	6,64±0,37	6,67±0,27	6,66±0,23
Отношение «глюкоза/лактат»	1,36	1,81	1,61	1,25	1,21	1,19	1,18

свободных радикалов, нейтрализовывать окислители и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). Снижение развития окислительного стресса является одной из основных причин, повышающих выживаемость мышей опытных групп.

На фоне интенсивной физической активности в организме мышей резко увеличивалась скорость анаэробного гликолиза, за счёт которого в крови возрастала концентрация глюкозы ($p < 0,05$) и лактата, как основного и резервного источника энергетической обеспеченности клеток. Повышение концентрации молочной кислоты и снижение величины глюкозо-лактатного соотношения ($p < 0,05$) на 35% в группе с Пирацетамом и, соответственно, на 30, 34 и 35% в группах с Эпофеном свидетельствует о действии лактата как подвижного метаболита, распределяемого через системный кровоток к различным органам, тканям и клеткам для окисления или переработки, что позволяет поддерживать доставку энергии в виде АТФ. В конечном счёте, лактат можно рассматривать как сигнальную молекулу, участвующую в регуляции окислительно-восстановительного состояния клетки и окислительной защите, что коррелируется с механизмом действия Эпофена и является показателем эффективного антигипоксического и антиоксидантно-

го действия, в прямо пропорциональной зависимости от дозировки. Совокупность полученных данных свидетельствует о неспособности аэробных систем энергообеспечения обеспечивать процессы адаптации организма мышей в контрольной группе, в отличие от групп, где применялся Эпофен и эталонный препарат Пирацетам (табл. 4).

В крови всех животных повышалась концентрация глюкозы. Если исходить из того, что глюкоза крови отражает функциональное и метаболическое единство гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, клеток организма, в первую очередь — печени и мышц (гликоген), почек (глюконеогенез) и периферических эндокринных желёз (поджелудочная железа), то после воздействия физической нагрузки и стресса в организме мышей развиваются сдвиги, характерные для стадии мобилизации и сверхмобилизации легкодоступных адаптационных резервов в ходе биохимической адаптации. При этом уровень глюкозы обеспечивался за счёт активации процессов глюконеогенеза, фосфоролиза гликогена печени и ограничения скорости внутриклеточного окислительного распада глюкозы. Катаболизм углеводов протекал в условиях гипоксии и снижения интенсивности глюконеогенеза, что приводило к повышению в крови лактата. Наблюдаемые изменения были универ-

сальны для действия на организм животных различных стресс-факторов.

Кроме того, уменьшение доступности молочной кислоты вызывало состояние низкого кровотока с выраженной гипотензией и раннюю летальность, что также соответствует данным, полученным в нашем исследовании.

Воздействие физической нагрузки и стресса является пусковым механизмом изменения липидного обмена, проявляющегося в мобилизации триглицеридов из жировых депо, что сопровождается повышением концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и холестерина (ОХ). Известно, что холестерин и липопротеиды низкой плотности обладают атерогенным действием, поэтому предупреждение увеличения их концентрации в плазме является важной медицинской проблемой. Основная функция триглицеридов — энергетическая, поэтому исследование данного показателя конкретизирует участие липидного обмена в энергетическом обеспечении мышечной деятельности. Большие запасы триглицеридов, находящиеся в жировой ткани, активируются с относительно медленной скоростью. При этом физические нагрузки стимулируют выработку фермента — гормонально чувствительной липазы, которая активирует липолиз. Основным фактор, отвечающий за стимулирование липолиза триглицеридов жировой ткани под воздействием физических нагрузок, — увеличе-

ние концентрации в крови адреналина, активизирующего β -рецепторы в адипоцитах. Острая физическая нагрузка субмаксимальной мощности является анаэробной и сопровождается острой гипоксией метаболизма липидов, что запускает процессы ПОЛ и сопровождается нарушением обмена липидов, особенно при возникновении дислипидопротеинемии атерогенного характера.

При исследовании гематологических показателей в опыте плавания с грузом было выявлено, что у мышей, получавших Эпофен, уменьшался уровень ТГ в сыворотке крови на 25,5% по сравнению с контрольными животными. Эксперименты, выполненные в условиях запредельных нагрузок и стресса, показали, что концентрация ОХ и ТГ в крови увеличивается на 58, 53, 25 и 18% соответственно, в отличие от таковой у интактных животных, что свидетельствует о развитии гиперлипидемии. В ходе проведенных исследований было установлено, что в группах с Эпофеном и Пирацетамом уровень триглицеридов был ниже на 21, 24 и 25,5% соответственно относительно животных группы контроля, принимавшей участие в тесте (табл. 5).

У мышей, которые получали Эпофен и Пирацетам, нарушения липидного профиля крови становились менее выраженными: содержание общего ХС не превышало 20% от уровня интактных животных и было меньше на 41% по сравнению с контрольными животными с гиперлипидемией. Эти

Таблица 5. Изменение показателей липидного обмена у мышей в тесте вынужденной беспомощности (Порсолта) ($M \pm m$, $n=10$)

Table 5. Changes in lipid metabolism in mice in the forced helplessness test (Porsolt) ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели, ммоль/л	Группы						
	Интакт	Контроль	1	2	3	4	5
ОХ	2,54±0,05	4,02±0,06	3,90±0,11	3,18±0,08'	3,06±0,03'	3,00±0,08'	2,99±0,12'
Триглицериды	1,33±0,04	2,11±0,07	2,04±0,06	1,66±0,09'	1,60±0,08'	1,57±0,07'	1,57±0,07'
ХЛПВП	0,84±0,07	1,02±0,07	1,18±0,07	1,28±0,03'	1,33±0,06'	1,37±0,08'	1,37±0,05'
ХЛПНП	1,03±0,11	1,94±0,09	1,71±0,14	1,07±0,05'	1,92±0,09'	0,84±0,08'	0,83±0,11'
ХЛПОНП	0,61±0,02	0,96±0,03	0,93±0,03	0,76±0,04'	0,73±0,04'	0,71±0,03'	0,72±0,03'
Индекс атерогенности	2,01	2,95	2,32	1,49	1,29	1,19	1,18

данные указывают на гипополидемическое свойство изучаемых веществ.

Распределение фракций липопротеидов происходило неоднородно. В опытных группах происходило увеличение фракций липидов высокой плотности на 25, 30 и 34% по сравнению с контролем. В контрольной группе наблюдалась обратная тенденция: снижение липопротеидов низкой плотности и повышение липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Подтверждением значительного улучшения липидного профиля крови вследствие

коррекции его Эпофеном является снижение в 2,5 раза коэффициента атерогенности КА в той же степени, что и под влиянием Пирацетама. Сравнительная оценка терапевтического эффекта тестируемого антигипоксанта и эталонного препарата Пирацетам на изменение липидных показателей в сыворотке крови модели вынужденной беспомощности (Порсолта) у мышей не выявила между ними существенных различий (группы 2–5), что указывает на наличие выраженного гипополидемического свойства у обоих препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Аллаярлов Р.К., Степанова Н.Н., Моргунов Г.И., Камзолова С.В. Перспективы разработки новых препаратов на основе биосинтетических органических кислот для профилактики и лечения гипоксии в условиях длительных космических экспедиций. *Бизнес в законе. Экономико-юридический журнал*. 2016;6:168–171. [Allayarov R.K., Stepanova N.N., Morgunov G.I., Kamzolova S.V. Perspektivy razrabotki novykh preparatov na osnove biosinteticheskikh organicheskikh kislot dlya profilaktiki i lecheniya gipoksii v usloviyakh dlitel'nykh kosmicheskikh ekspeditsiy [Prospects for the development of new drugs based on biosynthetic organic acids for the prevention and treatment of hypoxia in long-term space missions]. *Biznes v zakone. Ekonomiko-yuridicheskiy zhurnal* [Business in law. Economic and legal journal]. 2016;6:168–171. (In Russian)].
2. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути её фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2008;6(1):3–25. [Evseeva M.A., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Shabanov P.D. Mekhanizmy razvitiya ostroy gipoksii i puti ee farmakologicheskoy korrektsii [Mechanisms of development of acute hypoxia and ways of its pharmacological correction]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews of clinical pharmacology and drug therapy]. 2008;6(1):3–25. (In Russian)].
3. Замощина Т.А., Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Светлик М.В., Жукова О.В. Влияние мексидола на физическую работоспособность и уровень лактата в крови крыс в условиях световых десинхронозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):82–86. [Zamoshchina T.A., Gostyuhina A.A., Zajcev K.V., Svetlik M.V., Zhukova O.V. Vliyanie meksidola na fizicheskuyu rabotosposobnost' i uroven' laktata v krovi krysv v usloviyakh svetovykh desinkhronozov [Influence of mexidol on physical performance and lactate level in the blood of rats under conditions of light desynchronization]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2018;118(11):82–86. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20181181182.
4. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Фокин Ю.В., Алимкина О.В. Особенности интерпретации показателей работоспособности лабораторных животных по плавательным тестам с нагрузкой. *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 pokazateley rabotosposobnosti laboratornykh zhivotnykh po plavatel'nykh testam s nagruzkoy [Peculiarities of interpretation of performance indicators of laboratory animals in swimming tests with load]. *Biomeditsina* [Journal Biomed]. 2016;4:34–46. (In Russian)].
5. *Клиническая лабораторная диагностика. Т. 2. Национальное руководство*. Под ред. В.В. Долгова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. T. 2. Natsional'noe rukovodstvo [Clinical laboratory diagnostics. Vol. 2. National guidelines]. Ed. by V.V. Dolgov. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2012. (In Russian)].
6. Малкова Я.Г., Кальченко Г.П. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии. *Молодой учёный*. 2010;3(14):318–319. [Malkova Ya.G., Kal'chenko G.P. Ispol'zovanie razlichnykh modeley gipoksii v eksperimental'noy farmakologii [The use of various models of hypoxia in experimental pharmacology]. *Molodoy uchenyy* [Young scientist]. 2010;3(14):318–319. (In Russian)].
7. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. *Статистика в медицине и биологии*. М.: Медицина, 2001. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. v krovi krysv v usloviyakh svetovykh desinkhronozov [Influence of mexidol on physical performance and lactate level in the blood of rats under conditions of light desynchronization]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2018;118(11):82–86. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20181181182.

- Statistika v meditsine i biologii* [Statistics in medicine and biology]. Moscow: Meditsina Publ., 2001. (In Russian)].
8. Нагибович О.А., Уховский Д.М., Жекалов А.Н., Ткачук Н.А., Аржавкина Л.Г., Богданова Е.Г., Мурзина Е.В., Беликова Т.М. Механизмы гипоксии в арктической зоне Российской Федерации. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;2(54):202–205. [Nagibovich O.A., Uhovskij D.M., Zhekalov A.N., Tkachuk N.A., Arzhavkina L.G., Bogdanova E.G., Murzina E.V., Belikova T.M. Mekhanizmy gipoksii v arkticheskoy zone Rossiyskoy Federatsii [Mechanisms of hypoxia in the Arctic zone of the Russian Federation]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2016;2(54):202–205. (In Russian)].
 9. Приказ Минздравсоцразвития России № 750н от 26.08.2010 «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов». [Приказ Минздравсоцразвития России № 750н от 26.08.2010. «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов»] [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 750n dated 26.08.2010 “On approval of the rules for the examination of medicines for medical use and the form of the conclusion of the commission of experts”]. (In Russian)].
 10. Приказ Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабора-
торной практики». [Приказ Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики»] [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 708n dated 23.08.2010 “On approval of the rules of laboratory practice”]. (In Russian)].
 11. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow: Meditsina Publ., 2005. (In Russian)].
 12. Рябов Г.А. *Гипоксия критических состояний*. М.: Медицина, 1998:89–96. [Ryabov G.A. *Gipoksiya kriticheskikh sostoyaniy* [Hypoxia of critical conditions]. Moscow: Meditsina Publ.; 1998:89–96. (In Russian)].
 13. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., Ревякин А.О., Матвеев Е.Л., Ким А.Е., Шуленин Н.С. Гипоксия физической нагрузки: изучение у человека и лабораторных животных. *Биомедицина*. 2014;4:4–16. [Shustov E.B., Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Kapanadze G.D., Stankova N.V., Revyakin A.O., Matveyenko E.L., Kim A.E., Shulenin N.S. Gipoksiya fizicheskoy nagruzki: izuchenie u cheloveka i laboratornykh zhivotnykh [Exercise hypoxia: A study in humans and laboratory animals]. *Biomeditsina* [Journal Biomed]. 2014;4:4–16. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остренко Константин Сергеевич*, д.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Овчарова Анастасия Никитовна, к.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: a.n.ovcharova@mail.ru

Егорова Ольга Павловна, ООО Научно-производственная компания «ИГЛЕССИЯ»

Konstantin S. Ostrenko*, Dr. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Anastasia N. Ovcharova, Cand. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: a.n.ovcharova@mail.ru

Olga P. Yegorova, Scientific and Production Company “IGLESIA”

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author