

УДК 616-001.8:615.35

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.3 EDN: COSBDR

**АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ 2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА И КОМПЛЕКСА СОЛЕЙ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ У ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ТРЕНИРОВАННЫХ К ГИПОКСИИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ КИСЛОРОДНОМ ГОЛОДАНИИ**© Шабанов П.Д.<sup>1,2</sup>, Кожурин М.В.<sup>1</sup>, Зарубина И.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

**Цель.** Экспериментальное изучение адаптогенного действия метапрота, комплекса солей янтарной кислоты (амосукцинат) и их сочетаний для повышения индивидуальной устойчивости мозга к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки.

**Методика.** Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию вызывали в проточной барокамере. Крыс разделяли по устойчивости к острой гипоксии, поднимая их в барокамере на высоту 11 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Крысы, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 5-10 мин., считались низкоустойчивыми (НУ), более 10 мин. – высокоустойчивыми (ВУ). Режим интервальной гипоксической тренировки составлял 3 дня. Однодневный цикл тренировки состоял из 6-кратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5 000 м и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами – 20 мин. В работе использовали синтетический адаптоген 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) 25 мг/кг и комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат) 50 мг/кг, которые вводили внутривентриально на протяжении 3 дней сразу после окончания однодневного цикла тренировки. Контрольную группу составляли тренированные и нетренированные крысы, получавшие в эквивалентном объеме физиологический раствор. В головном мозге определяли креатинфосфат, свободные адениннуклеотиды (АТФ, АДФ и АМФ), рассчитывали величину энергетического заряда адениловой системы.

**Результаты.** Острая гипоксия вызывала снижение в головном мозге крыс обеих групп содержания макроэргических фосфатов на 44-73%. Метапрот и в меньшей степени амосукцинат повышали выживаемость ВУ и НУ к гипоксии крыс на высоте 11 000 м при экспозиции 30 мин. Сочетание интервальной гипоксической тренировки с метапротом и в меньшей степени амосукцинатом усиливало антигипоксический эффект тренировок. Синтетические адаптогены (метапрот и амосукцинат) на фоне интервальной тренировки крыс к гипоксии предупреждали истощение макроэргических фосфатов, наблюдаемое у не тренированных животных.

**Заключение.** Сделан вывод, что сочетание высотных тренировок с использованием синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) потенцирует адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс, подвергавшихся действию высотных тренировок в импульсном режиме. На фоне действия препаратов в тканях мозга сохраняется пул основных макроэргических фосфатов и энергетический заряд адениловой системы.

**Ключевые слова:** метапрот, комплекс солей янтарной кислоты, высотная гипоксия, адаптация, крысы

**ANTIHYPoxic EFFECTS OF 2-ETHYLTHIOBENZIMIDAZOLE AND A COMPLEX OF SUCCINIC ACID SALTS IN RATS PRE-TRAINED TO HYPOXIA WITH ACUTE OXYGEN STARVATION**Shabanov P.D.<sup>1,2</sup>, Kozhurin M.V.<sup>1</sup>, Zarubina I.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, St. Academician Pavlova, 197022, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>SM Kirov Military Medical Academy, 6, St. Academician Lebedeva, 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** Experimental study of the adaptogenic effect of metaprot, a complex of succinic acid salts (amosuccinate) and their combinations to increase individual brain resistance to hypoxia during interval hypoxic hypobaric training.

**Methods.** Acute hypoxic hypobaric hypoxia was induced in a flow pressure chamber. Rats were divided according to their resistance to acute hypoxia, raising them in a pressure chamber to a height of 11,000 m at a speed of 50 m/s and exposing them to the height until agonal breathing occurred. Rats that were exposed to hypoxia for 5-10 minutes were considered low-resistant (LR), and those exposed to hypoxia for more than 10 minutes were considered highly resistant (HR). The interval hypoxic training regimen was 3 days. The one-day training cycle consisted of raising rats 6 times at a speed of 15 m/s to an altitude of 5000 m and exposing them to the height for 30 min. The interval between lifts was 20 minutes. In the study we used the synthetic adaptogen 2-ethylthio benzimidazole hydrobromide (metaprot) 25 mg/kg and a complex of succinic acid salts (amosuccinate) 50 mg/kg, which were administered intraperitoneally for 3 days immediately after the end of the one-day training cycle. The control group consisted of trained and untrained rats that received an equivalent volume of saline. Creatine phosphate and free adenine nucleotides (ATP, ADP and AMP) were determined in the brain, and the energy charge of the adenyl system was calculated.

**Results.** Acute hypoxia caused a decrease in the content of high-energy phosphates in the brain of rats of both groups by 44-73%. Metaprot and, to a lesser extent, amosuccinate increased the survival rate of LR and HR to hypoxia in rats at an altitude of 11,000 m with an exposure of 30 min. The combination of interval hypoxic training with metaprot and, to a lesser extent, amosuccinate enhanced the antihypoxic effect of training. Synthetic adaptogens (metaprot and amosuccinate) against the background of interval training of rats to hypoxia prevented the depletion of high-energy phosphates observed in untrained animals.

**Conclusion.** It was concluded that the combination of high-altitude training with the use of synthetic adaptogens (metaprote and amosuccinate) potentiates adaptive metabolic changes in the brain of rats exposed to pulsed high-altitude training. Against the background of the action of the drugs, the pool of basic high-energy phosphates and the energy charge of the adenyl system are preserved in the brain tissue.

*Keywords:* metaprot, complex of succinic acid salts, high-altitude hypoxia, adaptation, rats

## Введение

В настоящее время кислородную недостаточность (гипоксию) рассматривают как один из основных типовых патологических процессов. Однако чаще всего с проблемой гипоксии сталкиваются здоровые люди при нахождении в определенных условиях среды – ограниченных гермообъемах, горных восхождениях, в летных кабинах, при ликвидации последствий разрушений и стихий и т. д. Гипоксия влияет на все виды обмена в организме и, как правило, временно нарушает функциональное состояние его органов и систем. При гипоксии в наибольшей степени страдает мозг вследствие высокой потребности в кислороде, глюкозе, высокого содержания различных липидов и интенсивного обмена. Гипоксия мозга резко снижает сопротивляемость организма к кислородной недостаточности и перестраивает все его физиологические и биохимические системы на режим более щадящего функционирования [16]. В значительной степени реакция организма на гипоксию определяется индивидуальной чувствительностью к ней. Показано, что субъекты с высокой устойчивостью к гипоксии (человек и животные) менее подвержены повреждающему действию гипоксии на мозг, миокард, печень, почки [7].

Тип нарушения метаболизма при разных видах гипоксии (дефиците кислорода) имеет черты сходства. Прежде всего, это выражается снижением интенсивности окислительного фосфорилирования, торможением биосинтеза метаболитов пластического обмена, активацией свободнорадикальных процессов [5]. Изменения метаболизма при гипоксии носят, как правило, фазный характер и включают стадии полной обратимости метаболических изменений, частичной обратимости и необратимости изменений. Подобное выделение стадийных изменений метаболизма при гипоксии предполагает поиск средств и способов снижения неблагоприятных последствий гипоксии на организм. Среди них можно выделить физиологические методы тренировки организма (прекондиционирование, или периодическую гипоксию) и фармакологические способы повышения резистентности с помощью средств специального назначения – антигипоксантов, антиоксидантов, адаптогенов, ноотропов [2, 3]. Важным направлением повышения адаптивных возможностей организма является сочетание методов preconditionирования и использования антигипоксантов [16]. В таком сочетании ведущую роль играет индивидуальная чувствительность организма к воздействию гипоксического фактора.

Механизмы формирования и повышения индивидуальной чувствительности к гипоксии до настоящего времени не вскрыты. Среди наиболее привлекательных фармакологических средств

повышения устойчивости к гипоксическому фактору следует назвать производные тиобензимидазола, включая метапрот (бемитил) и амтизол, 3-оксипиридина (мексидол), феноксиуксусной кислоты (трекрезан) [1-3, 15]. Если работ по изучению антигипоксических свойств метапрота и аналогов в настоящее время опубликовано довольно много, то использование солей янтарной кислоты в качестве адаптогена и антигипоксанта изучалось мало [2, 3]. Более того, практически нет публикаций, посвященных сочетанию методов физического повышения устойчивости к гипоксии (интервальной гипобарической гипоксической гипоксии, или прекондicionирования) и фармакологических способов защиты от нее. Все это определило цель настоящего исследования – экспериментальное изучение адаптогенного действия метапрота, комплекса солей янтарной кислоты (амосукцинат) и их сочетаний для повышения индивидуальной устойчивости мозга к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки.

## Методика

Опыты выполнены на 212 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 160-180 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных условиях освещения и питания при свободном доступе к воде и пище.

Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию вызывали, создавая в проточной барокамере для лабораторных животных условия, имитирующие пребывание на высоте. Животных разделяли по устойчивости к острой гипоксии, поднимая их в барокамере на высоту 11 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Крысы, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 5-10 мин., считались низкоустойчивыми (НУ), более 10 мин. – высокоустойчивыми (ВУ). При изучении метаболических эффектов препаратов при острой кислородной недостаточности создавали гипоксию средней тяжести, при которой не наблюдали гибели животных в барокамере. С этой целью животных поднимали на высоту 8 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте 30 мин. Эта модель наиболее часто применяется для оценки антигипоксической активности фармакологических средств [16].

Был разработан режим интервальной гипоксической тренировки животных. Адаптация к гипоксической гипоксии вырабатывалась у крыс в течение 3 дней интервальной тренировки животных в проточной барокамере. Однодневный цикл тренировки состоял из шестикратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5 000 м и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами составлял 20 мин. В середине и конце подъемов дополнительно поднимали крыс на высоту 6 500 м, после чего осуществляли спуск на высоту 5 000 м.

В работе использовали синтетический адаптоген 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) и комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат). Метапрот близок по строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот – аденину и гуанину, проявляет типичные свойства адаптогена, антигипоксанта и актопротектора [2, 3, 16]. Выбор комплекса солей янтарной кислоты (лабораторный шифр: амосукцинат) связан с тем, что из природных субстратов-метаболитов кислые соли сукцината являются сильными модуляторами орфаных рецепторов и рецепторов SUCNR1, кальциевых каналов L-типа, активируют аккумуляции  $Ca^{2+}$  внутри клетки эндоплазматическим и саркоплазматическим ретикулумом и митохондриями, активируют лимитирующий этап в метаболизме холестерина – вход в митохондрии и последующую биотрансформацию в активные формы стероидов [1].

Препараты вводили внутривентриально в оптимальной эффективной дозе (метапрот 25 мг/кг, амосукцинат 50 мг/кг массы тела животных) на протяжении трех дней сразу после окончания однодневного цикла тренировки. Контрольную группу составляли тренированные и нетренированные крысы, получавшие в эквивалентном объеме физиологический раствор.

С целью изучения эффективности применения синтетических адаптогенов в сочетании с разработанным способом интервальной тренировки животные, получавшие фармакологическую поддержку на фоне тренировки, подвергались спустя неделю после окончания цикла тренировок воздействию острой гипоксии. Контролем служили нетренированные крысы, перенесшие острую гипоксию.

Все биохимические методы изучения энергетического обмена проводили в замороженных в жидком азоте больших полушариях мозга крыс. В 10% гомогенате ткани мозга, приготовленном на 6 N хлорной кислоте, определяли содержание молочной и пировиноградной кислот enzymатическим методом E. Marbach и M. Weil (1967), содержание креатинфосфата enzymатическим методом H.U. Bergmeyer (1974), свободные адениннуклеотиды (АТФ, АДФ и АМФ) с помощью восходящей тонкослойной хроматографии на пластинах «силуфол» и

последующим сканированием на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi», как описано в работе [16]. Величину энергетического заряда адениловой системы рассчитывали по формуле: АТФ+0,5АДФ/АТФ+АДФ+АМФ.

Статистическая обработка результатов исследования. Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного пакета программ STATSTICA for Windows 6.0 с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования

В эксперименте и практической медицине используются различные по продолжительности и силе воздействия способы гипоксической интервальной тренировки в зависимости от поставленной цели и желаемого результата. Отсутствие унифицированного способа гипоксической тренировки, приемлемого для разных категорий исследований, побудило нас разработать такой способ для экспериментальной оценки эффективности фармакологического усиления ее эффектов. В его основу положен принцип кратковременного импульсного неповреждающего гипоксического гипобарического воздействия средней интенсивности.

Предварительно разделенные по устойчивости к острой гипоксии крысы на группы высоко- (ВУ) и низкоустойчивых (НУ) особей выдерживали высоту в 11 000 м в среднем в течение 12,15 мин. и 5,12 мин. соответственно (табл. 1).

После курса интервальной тренировки продолжительность жизни различных по устойчивости к гипоксии животных на высоте 11 000 м возрастала у ВУ до 14,61 мин, у НУ – до 6,79 мин. Эффективность усиления адаптации синтетическими адаптогенами метапротом и амосукцинатом оценивали сразу по окончании цикла тренировок в условиях острой гипоксии на высоте 11 000 м, регистрируя продолжительность жизни крыс.

Таблица 1. Влияние синтетических адаптогенов метапрота, амосукцината и их сочетания на продолжительность жизни крыс при острой гипоксии на высоте 11 000 м ( $M \pm m, n=10$ )

Группы крыс	Продолжительность жизни, мин.	
	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Нетренированные + гипоксия	12,15 ± 0,25	5,12 ± 0,44
Тренированные + гипоксия	14,61 ± 0,22*	6,79 ± 0,24*
Тренированные + метапрот	16,27 ± 0,27**	8,98 ± 0,28**
Тренированные + амосукцинат	15,56 ± 0,28**	7,74 ± 0,22**
Тренированные + метапрот + амосукцинат	20,46 ± 0,27**	15,28 ± 0,25**

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с группой нетренированных крыс, \*\* $p < 0,05$  по сравнению с группой тренированных крыс

Сразу после тренировки в сочетании с метапротом 25 мг/кг продолжительность жизни на высоте у ВУ крыс повышалась до 16,27±0,27 мин. (на 11%) и до 8,98±0,28 мин. (на 32%,  $p < 0,05$ ) у НУ животных в сравнении с не получавшими препарат тренированными животными. У животных, получавших на фоне тренировки амосукцинат 50 мг/кг, продолжительность жизни на высоте возрастала незначительно: в группе ВУ до 15,56±0,28 мин. (+7%), в группе НУ – до 7,74±0,22 мин. (+14%). Комбинированное применение метапрота с амосукцинатом дало существенное повышение продолжительности жизни крыс на высоте в группе ВУ до 20,46±0,27 мин. (на 40%), в группе НУ крыс – до 15,28±0,25 мин. (на 125%).

Таким образом, метапрот и в меньшей степени амосукцинат повышали выживаемость ВУ и НУ к гипоксии крыс на высоте 11 000 м при экспозиции 30 мин. Комбинированное применение метапрота и амосукцината дает более мощный прирост данного показателя (потенцирование противогипоксического эффекта), выраженный особенно в группе НУ к гипоксии животных, когда показатели НУ крыс выравнивались с соответствующими показателями ВУ к гипоксии особей.

Для выяснения сохранности эффектов препаратов выжившим животным предъявляли повторную острую гипоксию спустя неделю. При воздействии повторной гипоксии эффективность используемых комбинаций сохранялась, о чем свидетельствовало сохранение значения продолжительности жизни на высоте у получавших метапрот ВУ крыс и увеличение ее у НУ крыс в 2 раза по сравнению с тренированными без препарата животными. При этом у НУ животных

препарат проявлял более выраженное пролонгированное действие, достоверно увеличивая их продолжительность жизни на 27% по сравнению с действием первого гипоксического эпизода. ВУ животные, тренированные на фоне введения амосукцината при предъявлении повторной гипоксии, жили на высоте дольше на 8%, чем при действии первого гипоксического эпизода, а НУ – на 32%.

Таким образом, сочетание интервальной гипоксической тренировки с производным бензимидазола метапротом усиливают антигипоксический эффект тренировок, повышают индивидуальную устойчивость к гипоксии и переводят НУ особей в разряд ВУ. При этом метапрот и в меньшей степени амосукцинат проявляют пролонгированное и более выраженное действие в группе НУ к гипоксии животных. Это действие усиливается при комбинированном использовании метапрота и амосукцината.

При изучении метаболических изменений в головном мозге крыс с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии при острой гипобарической гипоксии было выявлено, что острая гипоксия сопровождалась глубокими нарушениями энергетического обмена в головном мозге ВУ и НУ крыс, что выражалось в лактацидемии на фоне снижения содержания в тканях мозга содержания пирувата, в снижении уровня макроэргических фосфатов – креатинфосфата и АТФ при увеличении содержания АДФ и АМФ, активации процессов перекисного окисления липидов и угнетения активности антиоксидантных систем. Изменения показателей энергетического обмена в мозге были более выражены в группе НУ к гипоксии животных.

При острой гипоксии содержание лактата в головном мозге достоверно возросло у ВУ животных на 141%, у НУ – на 151% (табл. 2). При этом снижалось содержание пирувата в головном мозге животных обеих групп на 56% и 63% соответственно. Эти изменения приводили к резкому увеличению отношения лактата к пирувату, свидетельствующему о глубоком лактацидозе.

Таблица 2. Влияние интервальной тренировки на содержание лактата, пирувата, креатинфосфата и макроэргов в головном мозге крыс ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показатели	Группы крыс	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Лактат, мкмоль/г	Интактные крысы	2,67±0,24	3,55±0,09
	Гипоксия	7,65±0,22*	8,94±0,21*
	Тренировка	6,12±0,21*#	7,14±0,17*#
Пируват, мкмоль/г	Интактные крысы	0,44±0,01	0,35±0,02
	Гипоксия	0,16±0,01*	0,12±0,01*
	Тренировка	0,24±0,02*#	0,18±0,02*#
Лактат/пируват	Интактные крысы	8,97±0,32	13,89±0,27
	Гипоксия	49,50±0,31*	78,40±0,19*
	Тренировка	20,05±0,38*#	35,35±0,18*#
Креатинфосфат, мкмоль/г	Интактные крысы	5,22±0,21	4,26±0,11
	Гипоксия	2,14±0,17*	1,15±0,12*
	Тренировка	3,11±0,16*#	2,72±0,14*#
АТФ, мкмоль/г	Интактные крысы	3,97±0,13	3,82±0,13
	Гипоксия	1,13±0,12*	1,24±0,13*
	Тренировка	2,42±0,11*#	2,04±0,12*#
АДФ, мкмоль/г	Интактные крысы	0,66±0,02	0,72±0,05
	Гипоксия	0,98±0,03*	1,17±0,04*
	Тренировка	0,89±0,03*#	0,96±0,05*#
АМФ, мкмоль/г	Интактные крысы	0,41±0,02	0,62±0,06
	Гипоксия	0,87±0,03*	0,94±0,05*
	Тренировка	0,67±0,02*#	0,77±0,02*#
Энергетический Заряд	Интактные крысы	0,819±0,008	0,775±0,003
	Гипоксия	0,665±0,006*	0,537±0,002*
	Тренировка	0,782±0,008*#	0,685±0,005*#

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с группой интактных животных, # $p < 0,05$  с группой крыс в состоянии острой гипоксии

Тренировка крыс к интервальной гипоксической гипоксии по сравнению с действием острой гипоксии сопровождалась менее выраженной лактацидемией. Так, содержание лактата в мозге тренированных ВУ крыс на 42%, а в мозге НУ на 23% было меньше, чем у животных при острой гипоксии. Содержание пирувата по сравнению с действием острой гипоксии достоверно

увеличивалось в мозге ВУ на 43%, НУ – на 70%. Изменения в содержании лактата и пирувата на фоне интервальной тренировки к гипоксии приводили к снижению величины их концентрационного отношения, что свидетельствует об уменьшении лактатного ацидоза.

Острая гипоксия вызывала снижение в головном мозге крыс обеих групп содержания макроэргических фосфатов. В мозге ВУ животных снижалось содержание креатинфосфата на 73% и АТФ на 44%. В мозге НУ крыс острая гипоксия сопровождалась снижением креатинфосфата на 85% и АТФ на 47%. При этом увеличивалось содержание продуктов гидролиза АТФ. Содержание АДФ возрастало в мозге ВУ крыс на 48% и АМФ на 112%, в мозге НУ – на 63% и 52% соответственно. Изменения в адениннуклеотидном пуле приводили к снижению в мозге животных обеих групп интегрального показателя состояния энергетики клетки – величины энергетического заряда, что свидетельствовало о развитии глубокого энергодефицита.

Тренировка к интервальной гипоксии сопровождалась менее выраженными изменениями пула макроэргических фосфатов. По сравнению с действием острой гипоксии содержание креатинфосфата возрастало в мозге ВУ крыс на 99%, НУ – на 185%. Содержание АТФ в мозге крыс обеих групп на 30% было выше, чем при действии острой гипоксии. Наряду с этим снижалось содержание АДФ в мозге ВУ на 10%, а в мозге НУ на 18%, а также АМФ на 23% и 18% соответственно. Изменения адениннуклеотидного пула при тренировке крыс к интервальной гипоксии приводили к достоверному увеличению по сравнению с действием острой гипоксии величины энергетического заряда в мозге ВУ крыс на 18%, а НУ на 28% ( $p < 0,05$ ). В то же время уровень энергообеспечения на фоне тренировки животных к гипоксии ниже, чем у интактных крыс.

Метаболические эффекты синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) у тренированных к интервальной гипоксии ВУ и НУ к гипоксии крыс. Использование синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) в процессе тренировки животных к прерывистой гипоксии сопровождалось более выраженными метаболическими изменениями, качественно односторонними на стабилизацию энергетического обмена в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии животных.

На фоне действия метапрота по сравнению с не получавшими препарат тренированными животными снижалось содержание лактата в тканях мозга ВУ крыс на 12% и НУ на 15% ( $p < 0,05$ ). Применение на фоне интервальной гипоксической тренировки крыс амосукцината сопровождалось снижением содержания лактата в мозге ВУ крыс на 26%, НУ – на 29% (табл. 3). Наряду с этим при сочетании интервальной гипоксической тренировки с метапротом содержание пирувата увеличивалось в мозге ВУ животных на 25%, НУ – на 29% по сравнению с тренированными животными, не получавшими препарат. На фоне применения амосукцината в процессе цикла тренировок содержание пирувата возрастало в мозге ВУ крыс на 40% и НУ на 65%.

Оба синтетических адаптогена корригировали адениннуклеотидный пул в мозге животных обеих групп. Так, на фоне применения метапрота в процессе тренировок содержание АТФ возрастало в мозге ВУ крыс на 31%, и на 51% у НУ ( $p < 0,05$ ). Применение амосукцината способствовало достоверному увеличению содержания АТФ в группе ВУ животных на 37%, НУ – на 61%.

Одновременно с этим на фоне применения синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) в процессе гипоксических тренировок в мозге животных обеих групп снижалось содержание АДФ и АМФ. Так, в мозге ВУ и НУ крыс содержание АДФ снижалось на фоне метапрота на 33% и 15%, на фоне амосукцината – на 37% и 61% соответственно ( $p < 0,05$ ). Содержание АМФ достоверно уменьшалось в мозге ВУ и НУ крыс на фоне использования метапрота на 37% и 42%, амосукцината – на 43% и 47%, их сочетаний – 52% и 53% соответственно. Применение амосукцината и сочетания метапрота и амосукцината восстанавливало величину энергетического заряда в мозге ВУ животных до уровня интактных животных этой группы. В мозге НУ животных величина энергетического заряда адениннуклеотидов превышала уровень в соответствующей группе интактных крыс и достоверно не отличалась от значений в группе интактных ВУ животных.

Таким образом, сочетание высотных тренировок с использованием синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) потенцирует адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс, подвергавшихся действию высотных тренировок в импульсном режиме. На фоне действия препаратов в тканях мозга сохраняется пул основных макроэргических фосфатов и энергетический заряд адениловой системы.

Таблица 3. Влияние синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) на показатели энергетического обмена в головном мозге крыс, тренированных к гипоксической гипоксии (M±m, n=10)

Показатели	Группы крыс	Высоко-устойчивые	Низко-устойчивые
Лактат, мкмоль/г	Тренировка	6,12±0,21	7,14±0,16
	Тренировка + метапрот	4,41±0,22*	6,12±0,18*#
	Тренировка + амосукцинат	3,85±0,17*	3,21±0,19*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	5,64±0,19*	4,74±0,16*
Пируват, мкмоль/г	Тренировка	0,24±0,02*#	0,18±0,02*#
	Тренировка + метапрот	0,19±0,03*	0,15±0,02*#
	Тренировка + амосукцинат	0,15±0,02*	0,16±0,02*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,39±0,02*#	0,28±0,02*
Креатин-фосфат, мкмоль/г	Тренировка	3,11±0,16	2,72±0,14
	Тренировка + метапрот	3,94±0,19*	3,14±0,13*#
	Тренировка + амосукцинат	3,82±0,16*	3,12±0,14*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	4,76±0,15*	3,84±0,19*
АТФ, мкмоль/г	Тренировка	2,42±0,11	2,04±0,12
	Тренировка + метапрот	2,98±0,12*	1,77±0,14*#
	Тренировка + амосукцинат	2,76±0,14*	2,88±0,15*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	3,76±0,16*	3,71±0,14*
АДФ, мкмоль/г	Тренировка	0,89±0,03	0,96±0,05
	Тренировка + метапрот	0,60±0,03*	0,82±0,04*
	Тренировка + амосукцинат	0,64±0,05*	0,76±0,06*
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,56±0,06*	0,68±0,04*
АМФ, мкмоль/г	Тренировка	0,67±0,02	0,77±0,02
	Тренировка + метапрот	0,42±0,01*	0,45±0,01*
	Тренировка + амосукцинат	0,38±0,01*	0,41±0,01*
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,32±0,01*	0,36±0,01*
Энергетический заряд	Тренировка	0,782±0,008	0,685±0,005
	Тренировка + метапрот	0,811±0,007*	0,763±0,004*
	Тренировка + амосукцинат	0,817±0,005*	0,789±0,002*
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,821±0,003*	0,815±0,006*

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с группой тренированных к гипоксии крыс, # $p < 0,05$  – с интактными высокоустойчивыми крысами. Применение синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) на фоне интервальной тренировки крыс к гипоксии предупреждало истощение макроэргических фосфатов, наблюдаемое у не получавших препараты тренированных животных. Содержание креатинфосфата достоверно увеличивалось при использовании метапрота у ВУ и НУ крыс на 29% и 76% соответственно. На фоне использования в процессе тренировок амосукцината содержание креатинфосфата возрастало в мозге ВУ крыс на 62%, а у НУ на 124% ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Полученные данные показывают, что синтетические адаптогены метапрот и амосукцинат, которые традиционно рассматривались как антигипоксантами [1, 16], оказывают благоприятный эффект как при курсовом применении, так и при сочетанном использовании с преко кондиционирующими манипуляциями (подъем на высоту). В свое время искусственно выделенная В.М. Виноградовым группа антигипоксантами [12] из большого класса адаптогенов, довольно прочно укрепились в научных концепциях, хотя в настоящее время подвергается критике и существенно пересматривается [11]. По-видимому, в условиях современного развития науки нет необходимости выделять отдельно группы антигипоксантами (повышающих устойчивость в выживании в условиях кислородной недостаточности), термо- или фригопротекторов (при воздействии высоких или низких температур), вибропротекторов (при действии вибрации), актопротекторов (истощающих нагрузок) и тому подобное, так как для профилактики воздействия этих неблагоприятных условий среды (гипоксического, температурного, вибрационного, нагрузочного и других факторов среды) используются, как правило, одни и те же препараты, большей частью обладающие нейропротекторным действием [10, 13], что их, собственно и определяет.

В широком смысле слова нейропротекция подразумевает потенциальное уменьшение повреждения нервной ткани (мозга в первую очередь) вследствие воздействия различных агрессивных факторов внешней среды (интоксикации, инфекции, травмы, ишемии и т.д.). С этих позиций громадное число фармакологических препаратов оказывает нейропротективное действие: наркотические средства, снотворные, нейролептики, транквилизаторы, седативные, ноотропы, витамины, антигипоксанты, антиоксиданты и др. Чаще всего в фармакологии понятие нейропротекции сводится к более конкретным особенностям действия фармакологических средств, которые включают в себя: 1) ноотропное либо ноотропоподобное действие, заключающееся в способности повышать устойчивость организма и специально центральной нервной системы к действию различных повреждающих факторов при сохранении или повышении высших функций мозга; 2) способность сохранять (оптимизировать) метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов; 3) восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках; 4) оказывать антиоксидантный (антисвободнорадикальный) эффект; 5) прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спрутинга и выработки нейротрофических факторов; 6) препятствовать развитию нейрональной дегенерации вследствие различных патологических процессов (аутоиммунных, токсических, возрастных, ускоренного апоптоза). Наиболее близко к понятию нейропротекции имеют отношение два последних эффекта, которые, к сожалению, в настоящее время изучены недостаточно [13, 14].

Перспективными нейропротекторами могут рассматриваться метаболические активаторы мозга и пептидные препараты. Синтетические препараты метаболического типа действия прочно вошли в современную фармакологию. Часто они квалифицируются как антигипоксанты (гипоксен, бемитил, амтизол, этомерзол, тримин), антиоксиданты (мексидол, препараты янтарной кислоты), психоэнергизаторы (тонибрал, яктон, ладастен) [14]. Нейропептиды применяются в клинической фармакологии сравнительно недавно. Среди них следует выделить органопрепараты (церебролизин, кортексин), малые концентрации антител к биологически значимым эндогенным субстанциям (пропротен-100, тенотен) и синтетические пептиды (семакс, селанк, дельтаран, алапид, аргинин-вазопрессин, ноопепт, кортаген). Сравнительное изучение пептидных препаратов в эксперименте и клинических условиях показало их высокую нейропротективную активность [13, 14]. Пептиды оказались эффективными для устранения последствий длительной социальной изоляции, после активации систем стресса в раннем онтогенезе, при экспериментальной ишемии мозга (перевязка сонных артерий), после перенесенной черепно-мозговой травмы, при повышенной судорожной активности. В клинике кортексин, церебролизин, семакс и ноопепт были эффективны в постабстинентный период у больных алкоголизмом, у тяжелых соматических больных с астеническим синдромом, после перенесенных черепно-мозговых травм, у детей с судорожным синдромом, после отравления нейротропными ядами, для ускоренной акклиматизации при быстрых изменениях климатических условий среды [3, 7-9, 12-14].

В основе положительного восстанавливающего эффекта нейропротекторов вообще, и антигипоксантов в частности, лежат процессы энергетической оптимизации, то есть баланса образования и расходования энергии макроэргов [4, 16]. По-видимому, это универсальный механизм, описанный для гипоксических состояний как биоэнергетическая гипоксия [4]. В наших опытах как процедура преко кондиционирования подъемом на высоту, так и сочетание высотных тренировок с использованием синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) активировали адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс. Важно отметить, что на фоне действия препаратов в тканях мозга сохранялся пул основных макроэргических фосфатов и энергетический заряд адениловой системы, что указывает на повышение адаптивных возможностей мозга и организма в целом.

## Выводы

1. Разработанный режим тренировки к интервальной гипобарической гипоксии формирует в тканях головного мозга высокоустойчивых и, особенно, низкоустойчивых к гипоксии крыс адекватный условиям воздействия метаболический ответ, заключающийся в препятствовании снижения содержания креатинфосфата, адениннуклеотидов, пирувата, и накопления лактата. В то же время изученные метаболические показатели на фоне тренировки у животных ниже, чем у интактных крыс с такой же чувствительностью к гипоксии.
2. Синтетические адаптогены (метапрот и амосукцинат) усиливают антигипоксические эффекты интервальной гипобарической тренировки к гипоксии, увеличивая продолжительность жизни



тренированных животных при острой гипоксии, и адаптивные метаболические изменения в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных.

3. По эффективности действия препараты можно расположить по возрастанию в ряду: амосукцинат < метапрот < метапрот + амосукцинат.
4. Синтетические адаптогены метапрот и амосукцинат следует рассматривать в качестве эффективных средств повышения индивидуальной устойчивости организма к метаболическим повреждениям головного мозга гипоксического генеза.

## Литература (references)

1. Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Каронова Т.Л. и др. Фармакологическая коррекция экспериментально индуцированного остеопороза, осложненного сахарным диабетом 2-го типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2024. – Т. 22, №1. – С. 75-81. [Bairamov A.A., Mamina N.Sh., Karonova T.L. i dr. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2024. – V.22, N1. – P. 75-81. (in Russian)]
2. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Сравнение эффективности лечения астенических нарушений вследствие невротических и связанных со стрессом расстройств феназепамом и сукцинатсодержащими метаболическими протекторами // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2020. – Т.17, №4. – С. 23-30. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.17, N4. – P. 23-30 (in Russian)]
3. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2020. – Т.17, №3. – С. 12-21. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.17, N3. – P.12-21 (in Russian)]
4. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Ленская К.В. Роль биоэнергетической гипоксии в морфологической трансформации миокарда при вибрационной болезни // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2024. – Т.15, №1. С. 69-78. [Vorobyova V.V., Levchenkova O.S., Lenskaya K.V. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.5, N1. – P. 69-78. (in Russian)]
5. Евсеев А.В., Мосин О.А., Евсеева М.А. и др. Противогипоксический эффект алмидсодержащих металлокомплексных соединений в эксперименте // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2024. – Т.15, №1. – С. 53-60. [Evseev A.V., Mosin O.A., Evseeva M.A. i dr. Antihypoxic effect of almid-containing metal complex compounds in experiment. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 53-60. (in Russian)]
6. Катунина Н.П., Рылеев А.Ю., Шабанов П.Д. Противогипоксическая активность новых производных пиридина и 3-оксипиридина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2011. – Т.9, №1. – С. 58-62. [Katunina N.P., Ryleyev A.Y., Shabanov P.D. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2011. – V.9, N1. – P. 58-62 (in Russian)]
7. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П. Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2024. – Т.15, №1. – С. 7-22. [Kim A.E., Shustov E.B., Ganapolsky V.P. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 7-22. (in Russian)]
8. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической выносливости у животных препаратами с тиомочевинной группировкой (обзор литературы) // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2019. – Т.17, №1. – С. 17-30. [Marysheva V.V., Shabanov P.D. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – V.17, N1. – С. 17-30. (in Russian)]
9. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Эффекты фуллерена C60 с антигипоксантами // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2022. – Т.13, №4. – С. 65-76. [Marysheva V.V., Shabanov P.D. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2022. – V.13, N4. – P. 65-76. (in Russian)]
10. Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2024. –

- Т.15, №1. – С. 23-32. [Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 23-32. (in Russian)]
11. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // Нейрохимия. – 2023. – Т.40, №2. – С. 101-107. [Shabanov P.D. The origins and background of the creation of the nootropics concept. *Neurochemical Journal*. – 2023. – V.17, N2. – P. 163-168. (in Russian)]
12. Шабанов П.Д. Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова). Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2024. – Т.15, №1. – С. 79-90. [Shabanov P.D. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 79-90. (in Russian)]
13. Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2008. – Т.8, №4. – С. 2399-2425. [Shabanov P.D. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2008. – V.8, N4. – P. 2399-2425 (in Russian)]
14. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т.8, №4. – С. 3-23. [Shabanov P.D. Pharmacology of peptide drugs. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. Medical Academic Journal. – 2008. – V.8, N4. – С. 3-23 (in Russian)]
15. Якушева Е.Н., Щулькин А.В., Абаленихина Ю.В. Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2024. – Т.15, №1. – С. 61-68. [Yakusheva E.N., Shchulkin A.V., Abalenikhina Yu.V. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 61-68. (in Russian)]
16. Shabanov P.D., Zarubina I.V. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 7-16. [Shabanov P.D., Zarubina I.V. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16.

### Информация об авторах

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор; руководитель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», профессор кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Зарубина Ирина Викторовна* – доктор биологических наук, профессор, старший преподаватель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: I.V.Zarubina@list.ru

*Кожурин Михаил Васильевич* – сонскатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: ssrkog@mail.ru

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

Поступила 27.06.2024

Принята к печати 20.09.2024