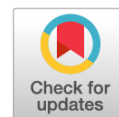


УДК 616-001.8:615.35

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

Антиоксидантные эффекты 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты у предварительно тренированных к гипоксии крыс при остром кислородном голодании

М.В. Кожурин¹, И.В. Зарубина², П.Д. Шабанов^{1, 2}¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Реакция организма на гипоксию в значительной степени 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.

Цель — экспериментальное изучение антиоксидантных эффектов (показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге) 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты (амосукцината) и их сочетания для повышения индивидуальной устойчивости мозга крыс к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки.

Материалы и методы. Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию у крыс вызывали в проточной барокамере. 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, более 10 мин — высокоустойчивыми. Курс интервальной гипоксической тренировки составлял 3 дня. Однодневный цикл тренировки состоял из 6-кратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5000 м и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами — 20 мин. В работе использовали синтетический адаптоген этилтиобензимидазол (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 0,9 % раствор натрия хлорида. В головном мозге определяли содержание продуктов липопероксидации (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и оценивали состояние антиокислительных систем (содержание восстановленного глутатиона, активность каталазы и супероксиддисмутазы).

Результаты. Острая гипоксия вызывала чрезмерную липопероксидацию и снижение активности антиокислительных систем. Этилтиобензимидазол и амосукцинат в сочетании с гипоксической тренировкой препятствовали липопероксидации в головном мозге крыс. Содержание диеновых конъюгатов в головном мозге крыс снижалось на 12–26 %, малонового диальдегида — на 13–58 %. Препараты повышали содержание восстановленного глутатиона на 42–76 %, каталазы — в 1,5 раза, супероксиддисмутазы — в 1,5–2,2 раза. Эффект сочетанного применения этих препаратов был больше, чем у препаратов по отдельности.

Выводы. Высотные тренировки в сочетании с синтетическими адаптогенами (этилтиобензимидазол и амосукцинат) повышают адаптивные возможности мозга, что подтверждается как увеличением времени выживания на высоте, так и снижением чрезмерной липопероксидации и восстановлением антиокислительных систем.

Ключевые слова: этилтиобензимидазол; амосукцинат; соли янтарной кислоты; высотная гипоксия; адаптация; перекисное окисление липидов; антиокислительные системы; головной мозг; крысы.

Как цитировать

Кожурин М.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антиоксидантные эффекты 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты у предварительно тренированных к гипоксии крыс при остром кислородном голодании // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 179–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

Antioxidant effects of 2-ethylthiobenzimidazole and a succinic acid salt complex in hypoxia-trained rats during acute oxygen deprivation

Mikhail V. Kozhurin¹, Irina V. Zarubina², Petr D. Shabanov^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The body's response to hypoxia is largely determined by individual sensitivity. Available data show that both animal and human subjects with high resistance to hypoxia are less susceptible to its damaging effects on the brain, myocardium, liver, and kidneys.

AIM: To conduct an experimental study of the antioxidant effects (lipid peroxidation markers and antioxidant system activity in the brain) of 2-ethylthiobenzimidazole, a succinic acid salt complex (amosuccinate) and their combination to increase the individual resistance of the rat brain to hypoxia during interval hypoxic hypobaric training.

MATERIALS AND METHODS: Acute hypoxic hypobaric hypoxia in rats was induced in a flow pressure chamber. Animals were categorized according to their resistance to acute hypoxia by ascending them to an altitude of 11,000 m at a rate of 50 m/s and exposing them to this altitude until agonal respiration occurred. Rats withstanding hypoxia for 5–10 min were considered low-resistant, while those surviving for more than 10 min were high-resistant. The interval hypoxic training lasted three days and consisted of one-day training cycles with six ascends to an altitude of 5000 m (with 20-minute interval between ascends) at a rate of 15 m/s and exposure to this altitude for 30 min. A synthetic adaptogen, ethylthiobenzimidazole (Metaprot), at a dose of 25 mg/kg, and a succinic acid salt complex (amosuccinate), at a dose of 50 mg/kg, were administered intraperitoneally for three days immediately after each training cycle. The control group consisted of trained and untrained rats receiving 0.9% sodium chloride solution. In the brain, the concentration of lipid peroxidation products (diene conjugates, malondialdehyde) and the state of antioxidant systems (reduced glutathione, catalase and superoxide dismutase activity) were determined.

RESULTS: Acute hypoxia led to excessive lipid peroxidation and reduced activity of antioxidant systems. Ethylthiobenzimidazole and amosuccinate in combination with hypoxic training inhibited lipid peroxidation in the rat brain. The concentration of diene conjugates in the rat brain decreased by 12–26%, and malondialdehyde by 13–58%. The studied agents increased the levels of reduced glutathione by 42–76%, catalase by 1.5 times, and superoxide dismutase by 1.5–2.2 times. The combined effect of these agents was greater than their individual effects.

CONCLUSIONS: High-altitude training in combination with synthetic adaptogens (ethylthiobenzimidazole and amosuccinate) increases the adaptive capacity of the brain, as evidenced by longer survival at altitude, decreased excessive lipid peroxidation, and restored antioxidant systems.

Keywords: ethylthiobenzimidazole; amosuccinate; succinic acid salts; high-altitude hypoxia; adaptation; lipid peroxidation; antioxidant systems; brain, rats.

To cite this article

Kozhurin MV, Zarubina IV, Shabanov PD. Antioxidant effects of 2-ethylthiobenzimidazole and a succinic acid salt complex in hypoxia-trained rats during acute oxygen deprivation. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):179–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

Received: 17.07.2024

Accepted: 09.09.2024

Published online: 29.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кислородная недостаточность (гипоксия) как один из основных типовых патологических процессов, прежде всего, имеет практическое приложение к здоровым людям, находящимся в определенных условиях среды со снижением парциального давления кислорода: при горных восхождениях, в летных кабинах, подводных пространствах, при ликвидации последствий разрушений и стихий и т. д. Убедительно доказано, что гипоксия влияет на все виды обмена в организме и, как правило, временно нарушает функциональное состояние его органов и систем, что впоследствии может сказаться на здоровье человека. При гипоксии в наибольшей степени страдают головной мозг, миокард, почки, печень вследствие их высокой потребности в кислороде и глюкозе, а также высокого содержания различных липидов и интенсивного обмена органов. Гипоксия мозга резко снижает сопротивляемость организма к кислородной недостаточности и перестраивает все его физиологические и биохимические системы на режим более щадящего (экономизирующего) функционирования [1]. В значительной степени реакцию организма на гипоксию определяет индивидуальная чувствительность к ней по типу высокой или низкой чувствительности. Показано, что субъекты с высокой устойчивостью к гипоксии (человек и животные) менее подвержены повреждающему действию гипоксии на мозг, миокард, печень, почки, чем особи с низкой чувствительностью к ней [2].

Цель исследования — экспериментальное изучение антиоксидантных эффектов (показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге) 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты (амосукцинат) и их сочетаний для повышения индивидуальной устойчивости мозга к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. Опыты выполнены на 114 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.

Моделирование на крысах острой гипоксической гипобарической гипоксии и импульсного режима тренировки к ней. 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 изучаемых препаратов и их сочетаний при острой кислородной недостаточности создавали гипоксию средней тяжести, при которой не наблюдали гибели животных в барокамере. С этой целью крыс поднимали на высоту 8000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте 30 мин. Выбор такой модели определялся удобством оценки антигипоксической активности фармакологических средств и возможности анализа широкого диапазона гипоксических воздействий [2].

Нами был разработан особый режим интервальной гипоксической тренировки животных. Адаптацию к гипоксической гипоксии вырабатывали у крыс в течение 3 дней интервальной тренировкой животных в проточной барокамере. Однодневный цикл тренировки состоял из 6-кратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5000 м и экспозиции на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами составлял 20 мин. В середине и конце подъемов дополнительно поднимали крыс на высоту 6500 м, после чего осуществляли спуск на высоту 5000 м.

Характеристика фармакологических препаратов. 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 [3, 4]. Выбор комплекса солей янтарной кислоты (лабораторный шифр: амосукцинат) связан с тем, что из природных субстратов-метаболитов кислые соли сукцината являются сильными модуляторами эндогенных рецепторов сукцината (SUCNR1), кальциевых каналов L-типа и образования активных форм стероидов [5, 6].

Препараты вводили внутрибрюшинно в оптимальной эффективной дозе (Метапрот 25 мг/кг, амосукцинат 50 мг/кг массы тела животного) на протяжении 3 дней сразу после окончания 1-дневного цикла тренировки. Контрольную группу составляли тренированные и нетренированные крысы, получавшие в эквивалентном объеме 0,9 % раствор натрия хлорида.

С целью изучения эффективности применения синтетических адаптогенов в сочетании с разработанным способом интервальной тренировки животные, получавшие фармакологическую поддержку на фоне тренировки, спустя 1 нед. после окончания цикла тренировок подвергались воздействию острой гипоксии. Контрольной группой служили нетренированные крысы, перенесшие острую гипоксию.

Биохимические методы изучения продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Об интенсивности свободнорадикальных процессов в мозге судили

^{*} ЛС не зарегистрировано в РФ.

по концентрации первичных (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ. Содержание ТБК-связывающих продуктов в пересчете на концентрацию малонового диальдегида определяли после приготовления 10 % гомогенатов больших полушарий в 25 мМ трис- HCl с 175 мМ KCl буфере (рН 7,4) и осаждения в них белка. Диеновые конъюгаты экстрагировали из навески ткани мозга массой 100 мг смесью гептана и изопропанола в соотношении 1:1 в объеме 2 мл и определяли по методу И.Д. Стальной [7, 8].

Методы определения активности антиоксидантных ферментов. О состоянии антиоксидантной системы мозга судили по активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), предотвращающих соответственно избыточное образование перекиси водорода и супероксидных радикалов. Активность каталазы определяли по Н.У. Bergmeyer [9] в реакции разложения перекиси водорода. Активность СОД оценивали по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии феназинметасульфата [9]. Состояние глутатионовой антиоксидантной системы мозга оценивали по содержанию восстановленного глутатиона [10]. Активности всех изучаемых ферментов относили к содержанию белка в пробах, которое определяли унифицированным методом О.Н. Lowry и соавт. [10].

Статистическая обработка результатов исследования. Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prism v.6. Все данные были представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Проверку на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормальности распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления статистических различий нескольких групп. Для сравнения только между двумя группами попарно применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормальности распределения использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа. Для парного сравнения в этом случае применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В эксперименте на крысах использовали метод кратковременного импульсного неповреждающего гипоксического воздействия средней интенсивности. Животных предварительно разделяли по устойчивости к острой гипоксии на группы ВУ и НУ особей, которые выдерживали высоту в 11 000 м в среднем в течение 12,15 мин (ВУ) и 5,12 мин (НУ) соответственно. После курса интервальной гипоксической тренировки продолжительность жизни крыс на высоте 11 000 м возрастала у ВУ до 14,61 мин, у НУ — до 6,79 мин.

Курсовое применение этилтиобензимидазола 25 мг/кг увеличивала продолжительность жизни на высоте у ВУ до $16,27 \pm 0,27$ мин (+11 %) и у НУ до $8,98 \pm 0,28$ мин (+32 %, $p < 0,05$) в сравнении с не получавшими препарат тренированными животными. Комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат) 50 мг/кг мало влиял на выживаемость животных: в группе ВУ повышал ее до $15,56 \pm 0,28$ мин (+7 %), в группе НУ — до $7,74 \pm 0,22$ мин (+14 %). Комбинированное применение этилтиобензимидазола с комплексом солей янтарной кислоты дало более существенное повышение продолжительности жизни крыс на высоте в группе ВУ до $20,46 \pm 0,27$ мин (+40 %), в группе НУ-крыс — до $15,28 \pm 0,25$ мин (+125 %).

Таким образом, этилтиобензимидазол и в меньшей степени соли янтарной кислоты повышали выживаемость ВУ и НУ к гипоксии крыс на высоте 11 000 м при экспозиции 30 мин. Комбинированное применение этилтиобензимидазола и амосукцината вызывало более значимый мощный прирост данного показателя по типу потенцирования антигипоксического эффекта, более выраженного в группе НУ к гипоксии крыс, при этом показатели НУ-крыс выравнивались с соответствующими показателями ВУ к гипоксии особей.

Для выяснения степени сохранения антигипоксических эффектов препаратов выживших животных через 7 дней подвергали повторной острой гипоксии. При этом эффективность препаратов и их комбинации сохранялась, о чем свидетельствовало время продолжительности жизни на высоте у получавших этилтиобензимидазол ВУ-крыс и увеличение ее у НУ крыс в 2 раза по сравнению с тренированными без препарата крысами. При этом у НУ-крыс этилтиобензимидазол проявлял более выраженное пролонгированное действие, увеличивая продолжительность жизни животных на 27 % по сравнению с действием первого гипоксического эпизода. ВУ-животные, тренированные на фоне введения комплекса солей янтарной кислоты, при предъявлении повторной гипоксии оставались живыми на высоте дольше на 8 %, чем при действии первого гипоксического эпизода, а НУ-крысы — на 32 %.

Таким образом, сочетание интервальной гипоксической тренировки с производным бензимидазола этилтиобензимидазолом усиливает антигипоксический эффект тренировок, повышает индивидуальную устойчивость к гипоксии и переводит НУ-крыс в разряд ВУ-особей. При этом этилтиобензимидазол и в меньшей степени амосукцинат проявляют пролонгированное и более выраженное действие в группе НУ к гипоксии животных. Это действие усиливается при комбинированном использовании этилтиобензимидазола и солей янтарной кислоты.

Непременным атрибутом гипоксии является чрезмерная липидная перекисная окислительная реакция [2]. Поэтому в качестве изучения этого механизма антигипоксического действия мы оценивали возможности фармакологического усиления синтетическими адаптогенами (этилтиобензимидазолом и амосукцинатом) физиологических способов

повышения устойчивости крыс к свободнорадикальным процессам гипоксического генеза. Исследование показало, что данные препараты в сочетании с гипоксической тренировкой препятствуют чрезмерной липопероксидации в головном мозге крыс. Содержание первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов — в головном мозге ВУ- и НУ-крыс снижалось на фоне этилтиобензимидазола на 14 и 12 % соответственно ($p < 0,05$). На фоне действия амосукцината содержание диеновых конъюгатов достоверно снижалось на 17 % в мозге ВУ-крыс и 26 % в мозге НУ-крыс. Содержание вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида — уменьшалось в группах ВУ- и НУ-животных при использовании на фоне гипоксических тренировок этилтиобензимидазола на 13 и 56 %, амосукцината — на 22 и 58 % соответственно (табл. 1).

Изменения в процессах ПОЛ наблюдали на фоне активизации антиоксидантных систем мозга животных обеих групп. Содержание восстановленного глутатиона достоверно увеличивалось в мозге ВУ- и НУ-животных на фоне использования в курсе гипоксических тренировок этилтиобензимидазола на 19 и 36 %, амосукцината — на 22 и 60 % соответственно. Сочетанное использование

синтетических адаптогенов и интервальной гипоксической тренировки сопровождалось увеличением активности СОД в мозге крыс обеих групп. Так, активность СОД увеличивалась в мозге ВУ и НУ крыс на фоне действия этилтиобензимидазола на 52 и 159 %, а на фоне амосукцината — на 45 и 187 % соответственно ($p < 0,05$).

Применение синтетических адаптогенов в курсе гипоксических тренировок корректировало активность каталазы, снижая ее активность в мозге ВУ-крыс и увеличивая в мозге НУ-животных по отношению к эффектам гипоксической тренировки без фармакологической поддержки. При этом в группе НУ-животных на фоне действия этилтиобензимидазола активность каталазы восстанавливалась до уровня, характерного для интактных НУ-животных, а на фоне действия амосукцината ее активность достоверно не отличалась от показателей в мозге интактных ВУ-животных.

Таким образом, использование этих препаратов в курсе интервальной гипоксической тренировки усиливает эффекты тренировки, повышает адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии, увеличивая

Таблица 1. Влияние этилтиобензимидазола и амосукцината на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге крыс, тренированных к гипоксической гипоксии ($M \pm m$, $n = 10$)

Table 1. Effect of ethylthiobenzimidazole and amosuccinate on lipid peroxidation and antioxidant system activity in the brain of rats trained to hypoxic hypoxia ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатели	Группы крыс	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	Тренировка	23,61 $\pm$ 0,22	28,54 $\pm$ 0,21
	Тренировка + этилтиобензимидазол	20,15 $\pm$ 0,19*	25,61 $\pm$ 0,19*#
	Тренировка + амосукцинат	21,11 $\pm$ 0,16*	26,52 $\pm$ 0,22*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	19,21 $\pm$ 0,21*	26,27 $\pm$ 0,22*
Малоновый диальдегид, мкмоль/г	Тренировка	12,24 $\pm$ 0,17	15,12 $\pm$ 0,18
	Тренировка + этилтиобензимидазол	9,12 $\pm$ 0,21*	10,71 $\pm$ 0,15*#
	Тренировка + амосукцинат	7,25 $\pm$ 0,17*	8,82 $\pm$ 0,17*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	6,89 $\pm$ 0,21*	7,99 $\pm$ 0,14*
Восстановленный глутатион, мкмоль/г	Тренировка	35,17 $\pm$ 0,16	29,12 $\pm$ 0,19
	Тренировка + этилтиобензимидазол	38,71 $\pm$ 0,15*	32,24 $\pm$ 0,17*#
	Тренировка + амосукцинат	36,55 $\pm$ 0,14*	32,51 $\pm$ 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	40,72 $\pm$ 0,14*	36,24 $\pm$ 0,16*
Супероксиддисмутаза, А/мг белка	Тренировка	2,24 $\pm$ 0,05	1,89 $\pm$ 0,07
	Тренировка + этилтиобензимидазол	2,45 $\pm$ 0,03*	2,24 $\pm$ 0,06*
	Тренировка + амосукцинат	2,34 $\pm$ 0,04*	2,11 $\pm$ 0,05*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	2,72 $\pm$ 0,04*	2,37 $\pm$ 0,06*
Каталаза, мкмоль H_2O_2 /мин $\times$ мг белка	Тренировка	8,32 $\pm$ 0,19*	2,13 $\pm$ 0,17*
	Тренировка + этилтиобензимидазол	7,04 $\pm$ 0,13*	2,56 $\pm$ 0,18*#
	Тренировка + амосукцинат	6,43 $\pm$ 0,16*	4,12 $\pm$ 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	5,75 $\pm$ 0,15*	7,71 $\pm$ 0,14*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой тренированных к гипоксии крыс; # $p < 0,05$ по сравнению с интактными высокоустойчивыми крысами.

* $p < 0.05$ compared to the hypoxia-trained rats; # $p < 0.05$ compared to intact highly resistant rats.

долю ВУ к гипоксии особей в смешанной популяции животных.

Действие острой гипоксии на защищенных синтетическими адаптогенами тренированных крыс препятствовало чрезмерной липопероксидации в тканях головного мозга. Так, в мозге ВУ-животных, защищенных этилтиобензимидазолом, содержание диеновых конъюгатов было на 17 %, а в мозге НУ на 15 % ниже, чем в контрольной группе. Предварительное применение сочетания амосукцината с гипоксической тренировкой при острой гипоксии уменьшало содержание диенов в мозге ВУ крыс на 22 %, НУ на 25 %, а сочетания этилтиобензимидазола с амосукцинатом — на 28 и 39 % соответственно (табл. 2).

Одновременно снижалось содержание вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида. Профилактическое применение в ходе интервальной гипоксической тренировки этилтиобензимидазола при воздействии острой гипоксии уменьшало содержание малонового диальдегида в мозге ВУ-крыс на 33 %, НУ — на 22 %. Использование амосукцината в ходе тренировок сопровождалось снижением малонового диальдегида при острой гипоксии в мозге ВУ-крыс на 42 %, НУ — на 47 %, а сочетания этилтиобензимидазола с амосукцинатом — на 54 и 56 % соответственно ($p < 0,05$).

Предварительная гипоксическая тренировка в импульсном режиме с фармакологической поддержкой синтетическими адаптогенами при воздействии острой гипоксии сохраняла активность антиоксидантных систем в головном мозге крыс с различной устойчивостью к гипоксии на более высоком уровне, чем у животных контрольной группы. На фоне действия этилтиобензимидазола содержание восстановленного глутатиона в мозге ВУ-крыс было на 26 %, а в мозге НУ — на 15 % выше, чем у нетренированных крыс при острой гипоксии.

Применение амосукцината в ходе интервальной тренировки при воздействии острой гипоксии позволяло сохранить уровень восстановленного глутатиона в мозге ВУ-животных на 49 %, а в мозге НУ — на 42 % выше, чем у контрольных крыс. После предварительной тренировки животных в сочетании с этилтиобензимидазолом и амосукцинатом содержание глутатиона в мозге ВУ-крыс было на 71 %, а в мозге НУ — на 83 % выше, чем у нетренированных крыс при острой гипоксии.

Таблица 2. Влияние острой гипоксии на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге крыс, тренированных на фоне синтетических адаптогенов ($M \pm m$, $n = 10$)

Table 2. Effect of acute hypoxia on lipid peroxidation and antioxidant system activity in the brain of rats trained with synthetic adaptogens ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатели	Группы крыс	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	Гипоксия – контроль	25,75 ± 0,66	32,12 ± 0,25
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	21,42 ± 0,19*	27,23 ± 0,16*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	20,11 ± 0,18*	24,17 ± 0,21*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	18,52 ± 0,19*	19,54 ± 0,23*
Малоновый диальдегид, мкмоль/г	Гипоксия – контроль	16,69 ± 0,24	19,47 ± 0,21
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	11,14 ± 0,23*	15,23 ± 0,19*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	9,76 ± 0,19*	10,24 ± 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	7,64 ± 0,21*	8,57 ± 0,15*
Восстановленный глутатион, мкмоль/г	Гипоксия – контроль	23,10 ± 0,23	18,15 ± 0,21
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	29,16 ± 0,17*	20,94 ± 0,18*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	34,47 ± 0,18*	25,79 ± 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	39,58 ± 0,19*	33,25 ± 0,15*
Супероксиддисмутаза, А/мг белка	Гипоксия – контроль	1,20 ± 0,05	0,86 ± 0,07
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	1,85 ± 0,04*	1,83 ± 0,06*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	2,64 ± 0,06*	2,35 ± 0,05*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	2,86 ± 0,05*	2,79 ± 0,04*
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мин × мг белка	Гипоксия – контроль	12,36 ± 0,15	1,46 ± 0,19
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	10,12 ± 0,14*	1,69 ± 0,17*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	8,32 ± 0,17*	3,52 ± 0,18*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	6,53 ± 0,15*	4,18 ± 0,15*

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (острая гипоксия).

* $p < 0.05$ compared to the control group (acute hypoxia).

Активность СОД у тренированных крыс на фоне этилтиобензимидазола при действии острой гипоксии в мозге ВУ достоверно превышала на 54 %, а НУ — на 113 % уровень фермента у нетренированных животных при острой гипоксии. У тренированных на фоне амосукцината животных активность СОД в мозге ВУ была на 120 %, а в мозге НУ — на 173 % выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Животные, получавшие в ходе тренировок сочетание этих препаратов, при действии острой гипоксии сохраняли активность СОД в мозге ВУ на 138 %, НУ — на 224 % выше, чем у нетренированных крыс ($p < 0,05$).

При тренировке в импульсном гипоксическом режиме в сочетании с синтетическими адаптогенами острая гипоксия вызывала менее выраженное угнетение активности каталазы в мозге НУ-животных и активацию в мозге ВУ-крыс. На фоне предварительного применения этилтиобензимидазола в ходе гипоксической тренировки активность каталазы в мозге ВУ-крыс была на 18 % ниже, а в мозге НУ — на 16 % выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Использование амосукцината в ходе тренировок снижало активность каталазы в мозге ВУ-животных на 33 % и увеличивало на 141 % в мозге НУ-крыс. Более выраженное действие проявило сочетание этих препаратов, достоверно снижая активность каталазы в мозге ВУ-животных на 47 % и увеличивая ее на 186 % в мозге НУ-крыс.

Таким образом, изучение возможности фармакологического усиления синтетическими адаптогенами физиологических способов повышения индивидуальной устойчивости крыс к гипоксии показало, что изучаемые препараты в сочетании с гипоксической тренировкой эффективно корректируют энергетические нарушения и процессы чрезмерной липопероксидации в мозге крыс с различной чувствительностью к гипоксии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя совокупность метаболических изменений при гипоксии на фоне действия синтетических адаптогенов (этилтиобензимидазол и амосукцинат), следует отметить, что для каждого из них характерен определенный профиль фармакологической активности, хотя имеются и значительные различия в плане повышения индивидуальной устойчивости к гипоксии.

Прежде всего о выборе фармакологических веществ для анализа. 2-Этилтиобензимидазола гидробромид, бемитил широко применяется в современной фармакологии и медицине как антигипоксикант и актопротектор, долгое время входил в число табельных средств Министерства обороны СССР и Российской Федерации как препарат для повышения физической и в меньшей мере умственной работоспособности человека [2–4]. Для этилтиобензимидазола доказаны типичные антигипоксические свойства, которые проявляются в большей степени при хронических гипоксических состояниях. Амосукцинат

представляет собой комплекс солей янтарной кислоты. В медицине соли янтарной кислоты (сукцинаты) входят в состав лекарственных препаратов, например, мексидола (3-оксипиридина сукцинат) или цитофлавина (комплексный препарат на основе солей янтарной кислоты), и применяются как биологически активные добавки (БАД) к пище, поскольку имеют традицию пищевого потребления [5, 6, 11]. С фармакологической точки зрения сукцинаты оказывают антигипоксическое и адаптогенное действие. Дозы сукцината в составе лекарственных средств и БАД варьируют, достигая граммовых концентраций на разовый прием в некоторых рецептурах БАД. Разработчики подобных средств исходили из посылки, что вводимый извне сукцинат может частично восстановить в организме нарушенный метаболизм глюкозы (гликолиз), возникающий при гипоксии. Согласно биоэнергетической концепции гипоксии [1], при кислородном голодании гликолиз протекает неполноценно, накапливаются недоокисленные продукты типа лактата и пирувата, цикл Кребса, обеспечивающий образование АТФ как универсального источника энергии, дает сбой. Поэтому предполагают, что большие дозы сукцината могут способствовать оптимизации работы цикла Кребса, выполняя роль своего рода энергетического донатора. Однако следует напомнить, что сукцинат (а все соли янтарной кислоты в жидкой среде диссоциируют до катиона и сукцината-аниона) плохо проникает через биологические барьеры (стенки желудка, стенки капилляров, мембраны клеток, митохондрии и т. д.), и вероятность того, что вводимый извне сукцинат попадет в митохондрию и тем более встроится в цикл Кребса, крайне невелика. С открытием рецепторов, чувствительных к сукцинату (SUCNR1), стало возможным объяснить эффекты сукцината как сигнальной молекулы, запускающей каскад внутриклеточных механизмов активации ядерного аппарата клеток и работу митохондрий [1, 6]. Тогда встал вопрос, какие дозы сукцината и какие виды солей янтарной кислоты наиболее предпочтительны для обеспечения данной функции. На вопрос о дозах можно с уверенностью ответить, что дозы солей янтарной кислоты должны быть небольшими, порядка 25–100 мг/кг при введении внутрь. Что касается солей, то они предпочтительно должны представлять собой продукт образования слабой кислоты (сукцинат) и слабого основания, например аммиака (NH_4OH). Интересно отметить, что наибольшую фармакологическую активность проявила янтарная кислота, получаемая из природного янтара. Показано, что именно природные субстраты-метаболиты в виде кислых солей сукцината являются сильными модуляторами орфановых рецепторов и рецепторов SUCNR1, они также способны активировать кальциевые каналы L-типа, способствовать аккумуляции Ca^{2+} внутри клетки эндоплазматическим и саркоплазматическим ретикуломом и митохондриями и регулировать лимитирующий этап в метаболизме холестерина — вход в митохондрии

и последующую биотрансформацию в активные формы стероидов [5]. Поэтому выбор амосукцината в форме комплекса солей янтарной кислоты в дозе 50 мг/кг как потенциального антигипоксанта вполне укладывается в данную концепцию, что, собственно, и было показано в настоящей работе.

Более того, задача исследования предусматривала не просто оценку антигипоксической активности этилтиобензимидазола и амосукцината, но и возможность модулирования ими приспособительных эффектов интервальной гипоксической тренировки (прекондиционирования), к чему мы неоднократно обращались и раньше [7, 12]. Действительно, именно небольшие дозы препаратов (этилтиобензимидазол 25 мг/кг и амосукцинат 50 мг/кг) оказывали потенцирующее действие на адаптивные эффекты импульсной интервальной гипоксической тренировки. Это указывает на правильный подбор условий гипоксической тренировки и фармакологической поддержки, что позволило получить синергические эффекты обоих воздействий в виде феномена суммации и потенцирования.

ВЫВОДЫ

1. Интервальная гипобарическая тренировка формирует в тканях головного мозга ВУ и, особенно, НУ к гипоксии крыс адекватный условиям воздействия метаболический ответ, заключающийся в предупреждении чрезмерной липопероксидации и активации ферментов антиоксидантной защиты.

2. Синтетические адаптогены (этилтиобензимидазол и амосукцинат) усиливают антигипоксические эффекты интервальной гипобарической тренировки, увеличивая продолжительность жизни тренированных крыс при острой гипоксии и адаптивные метаболические изменения в головном мозге ВУ и НУ к гипоксии животных.

3. Позитивные эффекты синтетических адаптогенов (этилтиобензимидазол и оксиэтиламмония метилфеноксиацетат) проявляются более выражено у НУ к гипоксии особей, что способствует увеличению доли ВУ к гипоксии особей в общей популяции животных.

4. По эффективности действия препараты можно расположить по возрастанию в ряду: этилтиобензимидазол < амосукцинат < этилтиобензимидазол + амосукцинат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. EDN: AHTSSM doi: 10.17816/phbn625963

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: М.В. Кожурин, И.В. Зарубина — получение и анализ данных, написание статьи; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2024-0015 «Нейробиологические механизмы патогенеза социально значимых заболеваний и посттравматических расстройств. Подходы к моделированию патологических процессов и коррекции нарушений».

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУН «Института экспериментальной медицины», протокол № 2/23 от 15.06.2023.

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. All authors made significant contributions to the conception and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: M.V. Kozhurin, I.V. Zarubina — receiving and data analysis, article writing; P.D. Shabanov — development of the general concept.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2024-0015 "Neurobiological mechanisms of the pathogenesis of socially significant diseases and post-traumatic disorders. Approaches to modeling pathological processes and correcting disorders".

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine, Protocol No. 2/23 of 06.05.2023.

2. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксиканты, в фокусе черепно-мозговая травма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, №1. С. 7–16. EDN: NNOOGA doi: 10.7816/RCF1717-16

3. 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. EDN: BEYBCD doi: 10.7816/RCF17117-30
4. 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. 19, №3. С. 12–21. EDN: VRQRML doi: 10.37903/vsgma.2020.3.3
5. 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. EDN: BGERVX doi: 10.17816/RCF623110
6. 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. EDN: VPUGOB doi: 10.17816/phbn626718
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена preconditionирования. Перспек-

- тивы применения феноменов ишемического и фармакологического preconditionирования // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 14, № 1. С. 4–28. EDN: VVEOFJ doi: 10.17816/RCF1414-28
8. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Развивающийся мозг как объект становления оксидантных и антиоксидантных систем // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14, № 4. С. 229–236. EDN: QJBCIO doi: 10.17816/phbn623031
9. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2004. 356 с.
10. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Травматический токсикоз и антитоксические средства. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2014. 412 с.
11. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Абаленихина Ю.В. Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2024. Т. 15, № 1. С. 61–68. EDN: EKXMEZ doi: 10.17816/phbn625395
12. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // *Нейрохимия*. 2023. Т. 40, № 2. С. 101–107. EDN: UCVTWX doi: 10.31857/S1027813323020127

REFERENCES

1. Vorobieva VV, Levchenkova OS, Lenskaya KV. Role of bioenergetic hypoxia in the morphological transformation of the myocardium during vibration disease. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):69–78. EDN: AHTSSM doi: 10.17816/phbn625963
2. Shabanov PD, Zarubina IV. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):7–16. EDN: NNOOGA doi: 10.7816/RCF1717-16
3. Marysheva VV, Shabanov PD. Enhancement of physical endurance in animals by means of compounds with thiourea group (review of literature). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):17–30. EDN: BEYBCD doi: 10.7816/RCF17117-30
4. Buznik GV, Shabanov PD. Pharmacotherapy of asthenic disorders in surgical patients and sufferers with combined injuries by means of succinate containing drugs. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;17(3):12–21. EDN: VRQRML doi: 10.37903/vsgma.2020.3.3
5. Bairamov AA, Mamina NS, Karonova TL, et al. Pharmacological correction of experimentally induced osteoporosis complicated by type 2 diabetes mellitus. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;19(1):75–81. EDN: BGERVX doi: 10.17816/RCF623110
6. Kim AE, Shustov EB, Ganapolsky VP. Pathogenetic and pharmacodynamic features of succinic acid derivative application for various diseases of the cardiovascular and nervous systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):7–22. EDN: VPUGOB doi: 10.17816/phbn626718
7. Zarubina IV, Shabanov PD. From the S.P. Botkin's idea of "preexposure" to preconditioning phenomenon. Perspectives for use of phenomena of ischemic and pharmacological preconditioning. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):4–28. EDN: VVEOFJ doi: 10.17816/RCF1414-28
8. Shabanov PD, Zarubina IV. The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):229–236. EDN: QJBCIO doi: 10.17816/phbn623031
9. Zarubina IV, Shabanov PD. *Molecular pharmacology of antihypoxants*. Saint Petersburg: N-L Publ.; 2004. 356 p. (In Russ.)
10. Zarubina IV, Shabanov PD. *Traumatic toxicosis and antitoxic agents*. Saint Petersburg: Inform Navigator; 2014. 412 p. (In Russ.)
11. Yakusheva EN, Shchulkin AV, Abalenikhina YV. Effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in alcohol withdrawal. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):61–68. EDN: EKXMEZ doi: 10.17816/phbn625395
12. Shabanov PD. The origins and background of the creation of the nootropics concept. *Nejrohimiâ*. 2023;40(2):101–107. EDN: UCVTWX doi: 10.31857/S1027813323020127

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Васильевич Кожурин,**

адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: ssrkog@mail.ru

Ирина Викторовна Зарубина, д-р биол. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7670-2864; eLibrary SPIN: 1902-3574;
e-mail: I.V.Zarubina@list.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Mikhail V. Kozhurin,**

address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022,
Russia; e-mail: ssrkog@mail.ru

Irina V. Zarubina, Dr. Sci. (Biology), Professor;

ORCID: 0000-0002-7670-2864; eLibrary SPIN: 1902-3574;
e-mail: I.V.Zarubina@list.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author