

УДК 57.042+612.821.2+574.23  
DOI: 10.56871/2489.2022.64.64.001

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ХОЛОДО-СТРЕССОВОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У КРЫС С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

© Вячеслав Павлович Ганапольский, Павел Владимирович Агафонов, Вячеслав Олегович Матыцын

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

**Контактная информация:** Павел Владимирович Агафонов — к.м.н., докторант при кафедре военно-полевой терапии.  
E-mail: agafonov23@yandex.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

**Резюме.** *Введение.* Актуальность работы обусловлена необходимостью поиска эффективных и безопасных методов коррекции нарушений адаптации, развивающихся у людей, выполняющих работы в условиях холодного арктического климата с сопутствующими стрессорными факторами. С этой целью разработана экспериментальная модель для исследования влияния комплекса факторов арктического региона на процессы адаптации, а также обоснования методов их фармакологической коррекции. *Материалы и методы.* Холодо-стрессорная модель представляла собой длительное воздействие на крыс (160 беспородных самцов) низкой положительной температуры воздуха 5 °С при относительной влажности 75–80% в условиях климатической камеры Feutron (Германия). Дополнительный стрессорный фактор создавали, используя специфический световой режим (круглосуточный свет), звуковую невротизацию (непрерывная громкая рок-музыка), а также ограниченный рацион питания (15 ккал/сут). Изучали динамику ректальной температуры, показателей физической работоспособности в тесте с плаванием, поведенческих реакций в тесте «Открытое поле», количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, сывороточных уровней кортизола и инсулина, белков теплового шока HSP-70 и гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ . *Результаты.* Показано, что на 14-е сутки в условиях моделирования холодо-стрессовых факторов у крыс развивается состояние дезадаптации, характеризующееся развитием гипотермии (до 33 °С), торможением поведенческих реакций, снижением физической работоспособности, признаками иммунодефицита, истощением кортизолового ответа. Для коррекции данных нарушений крысам вводили: плацебо, метапрот в дозах 1, 10, 25, 50, 100 мкг/кг, фенотропил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, кофеин-бензоат натрия в дозах 1, 10, 25, 50 и 100 мг/кг, метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг, а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг. Предложенная холодо-стрессорная модель может использоваться для разработки методов фармакологической коррекции нарушений, развивающихся под действием факторов холодной климатической зоны. Наиболее эффективное действие, позволившее купировать у крыс развившиеся нарушения адаптации, оказали комплексы метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг и метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг.

**Ключевые слова:** экспериментальная модель; крысы; гипотермия; фенотропил; метапрот; физическая работоспособность; низкая температура; тест «Открытое поле».

---

## MODELING OF COLD-STRESS DISADAPTATION IN RATS TO DEVELOP METHODS FOR ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

© Vyacheslav P. Ganapolsky, Pavel V. Agafonov, Vyacheslav O. Matytsyn

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

**Contact information:** Pavel V. Agafonov — MD, PhD, Candidate of Medical Sciences, Doctoral student at the Department of Military Field Therapy.  
E-mail: agafonov23@yandex.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

**Abstract.** *Background.* The search for effective and safe methods for correcting adaptation disorders that develop in people working in a cold Arctic climate with associated stress factors seems to be actual. For this purpose, an experimental model has been developed to study the influence of a complex of factors of the Arctic region on adaptation processes, as well as to substantiate methods for their pharmacological correction. *Materials and methods.* The cold-stress model represents a long-term exposure of rats (160 outbred males) to a low positive air temperature of 5 °C and relative humidity of 75–80% in the climatic chamber (Feutron, Germany). An additional stress factor was created using a specific light regimen (24-hour light), sound neuroticism (continuous loud rock music), and a limited diet (15 kcal/day). We studied the dynamics of rectal temperature, physical performance indicators in the swimming test, behavioral reactions in the Open Field test, the number of leukocytes, neutrophils and lymphocytes, serum levels of cortisol and insulin, heat shock proteins HSP-70 and hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ . *Results.* It was shown that on the 14<sup>th</sup> day of modeling cold-stress factors, rats develop a state of disadaptation, characterized by the development of hypothermia (up to 33 °C), inhibition of behavioral reactions, decreased physical performance, signs of immunodeficiency, depletion of the cortisol response. To correct these disorders, rats were administered: placebo, Metaprot at doses of 1, 10, 25, 50, 100  $\mu$ g/kg, Phenotropil at doses of 50, 100 and 200 mg/kg, Caffeine-sodium benzoate at doses of 1, 10, 25, 50 and 100 mg/kg, Metaprot 10 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg, and Metaprot 50 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg. *Conclusion:* The proposed cold-stress model can be used to investigate methods for the pharmacological correction of disorders that develop under the influence of cold climatic zone factors. Metaprot 10 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg and Metaprot 50 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg demonstrated the most effective action in rats, which could make these preparations possible to treat climate- and stress-associated adaptation disorders in human.

**Key words:** experimental model; rats; hypothermia; Phenotropil; Metaprot; physical performance; low temperature; open field test.

## ВВЕДЕНИЕ

Российской Федерации принадлежит более 30% территории Арктики. Богатые природные запасы минеральных ресурсов и углеводов, выгодное географическое положение и наличие Северного морского пути делает Арктический регион привлекательным для экономики [1]. Активное экономическое развитие Арктики ведет к необходимости привлечения в регион персонала различных сфер деятельности: моряков, геологов, нефтяников, исследователей, спасателей, военнослужащих и т.д. Однако в силу сурового климата региона деятельность этих специалистов связана с определенными трудностями [2, 3].

Спектр климатических и географических особенностей, определяющих специфику работы персонала в зоне высоких арктических широт, включает недостаточную солнечную радиацию, воздействие низких температур, необычный фотопериодизм (недостаток или избыток света), усиленный ветровой режим, повышенную влажность воздуха в теплый и переходный периоды года, неустойчивую и повышенную геомагнитную напряженность, повышенную радиацию и электромагнитный фон, не всегда доброкачественную питьевую воду, вредные или опасные условия труда на ряде производств, напряженные графики работы (сменный, вахтовый труд и т.д.), недостаточно развитую инфраструктуру в местах проживания, невысокий уровень медицинского обслуживания или его недоступность, ограниченность перемещения и общения людей, монотонность обстановки, широкое распространение вредных привычек и др.

В настоящее время появляется все больше сведений, что воздействие факторов Арктического региона оказывает комплексное влияние на организм персонала, вызывая развитие адаптационных процессов со стороны сердечно-сосудистой, нервной, иммунной системы, системы обмена веществ и гормонального профиля [4, 5]. Показано, что у большинства военнослужащих в раннем периоде службы в условиях арктических широт развивается снижение физической работоспособности и появляются признаки психоэмоционального стресса [6]. Кроме того, проживание в холодном климате сопряжено с активизацией развития перекисного окисления липидов, иммунодефицита, а также с изменениями экспрессии белков теплового шока (HSP) — высококонсервативных полипептидов, которые играют важнейшую роль в процессе адаптации организма к неблагоприятным воздействиям, повышая устойчивость клеток [7]. Развивающееся в результате воздействия комплексного арктического фактора несоответствие потребности организма в кислороде и его доставки приводит к реализации важного стабилизационного механизма — экспрессии транскрипционного гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1 $\alpha$  [8]. Реализация описанных механизмов приводит к тому, что примерно у 25% военнослужащих в связи с ограниченным адаптационным потенциалом организма по прошествии 3–6 месяцев службы в условиях арктических широт развиваются разнообразные проявления дезадаптационных расстройств в виде нестабильности артериального давления, психоневрологических проявлений, транзиторного снижения уровня иммунорезистентности, гормонального дисбаланса и т.д. [9, 14]. Это обстоятельство стало основой

для увеличения числа исследований по изучению подходов к медикаментозной коррекции, направленной на увеличение адаптационного потенциала персонала Арктического региона и профилактики дезадаптационных расстройств.

В практике биомедицинских исследований известно несколько методов формирования общей гипотермии у лабораторных животных. К ним относятся контактные методы (обкладывание тела фиксированных животных льдом), методы воздушной гипотермии (пребывание животных в климатической камере), водного охлаждения (пребывание фиксированного животного в воде с приподнятой головой, иммерсионная гипотермия свободно плавающего животного), комбинированного воздушно-водного охлаждения (животное в климатической камере стоит в ванночке с холодной водой) [17]. В многочисленных исследованиях показана высокая вариабельность теплового состояния животных в одинаковых условиях охлаждения, а также температур холодовой остановки дыхания и сердечной деятельности [18]. О состоянии организма при этом судят по динамике температуры ядра на основании показателей ректальной температуры. Несмотря на отсутствие единой классификации степени гипотермии в большинстве случаев под умеренной гипотермией понимали снижение ректальной температуры до 32–35 °С, средней гипотермией — снижение до 24–32 °С, а под глубокой гипотермией — снижение ректальной температуры менее 24 °С [19].

По данным ряда исследований, использование иммерсионных методов гипотермии путем помещения животных в емкости с водой при температуре воды 5 °С и температуре воздуха 7 °С приводило к достижению средней гипотермии с температурой ядра 27–30 °С в течение 30 ± 5 минут [20]. Очевидно, что применение контактной и иммерсионной гипотермии не соответствует целям эксперимента, поскольку не позволяет моделировать длительное воздействие на организм комплекса холодовых и стрессорных факторов, характерных для арктического региона, с развитием состояния декомпенсации.

В условиях воздушной гипотермии у теплокровных животных включается универсальная защитная реакция в виде контракционного термогенеза, связанного с катехоламиновой мышечной дрожью, активацией липолиза в бурой жировой клетчатке и экспрессией генов разобщающих белков, снижающих КПД митохондриального окисления и утечки энергии в нефосфорилирующих реакциях. По данным многочисленных экспериментальных исследований в условиях воздушной гипотермии с использованием климатической камеры, было показано, что нахождение животных при температуре воздуха — 25 °С приводило к состоянию средней гипотермии с достижением ректальной температуры 30 °С в течение 6 ± 3 часов [21]. Не вызывает сомнений, что столь быстрое достижение гипотермии также не соответствует целям текущего экспериментального исследования, поскольку не позволяет реализовать многочисленные изменения со стороны органов и систем организма в условиях длительного воздействия арктического фактора.

Большое количество биомедицинских и доклинических исследований было посвящено оценке фактора гипотермии и разработке препаратов фригопротективного действия. В то же время воздействие комплекса климатических и стрессорных факторов, характерных для арктического региона, было изучено недостаточно. Не был сформирован корректно апробированный блок методик, позволяющий на интегральном уровне оценивать переносимость животными экстремального воздействия комплекса факторов, характерных для Арктики.

По этой причине наиболее предпочтительным методом моделирования гипотермии представляется продолжительное нахождение животных в климатической камере при температуре воздуха 5 ± 1 °С в условиях высокой влажности воздуха на уровне 75–80% [10]. Поддержание высокой влажности воздуха в наибольшей степени соответствует климатическим условиям Арктического региона, а также обеспечивает дополнительные теплотери организма.

**Целью** настоящего исследования явилась разработка экспериментальной модели для исследования неблагоприятных последствий влияния комплекса факторов Арктического региона на функциональное состояние организма, а также обоснование методов фармакологической коррекции нарушений адаптации, развивающихся при воздействии моделируемых факторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». На первом этапе эксперимента, посвященном отработке холодо-стрессорной модели арктического фактора, использовали две группы животных: основная (n = 160) и контрольная (n = 18). У животных основной группы с целью моделирования воздействия холодового фактора вызывали состояние «влажного ознобления». Для этого крыс помещали в климатическую камеру Feutron, в которой поддерживали температуру воздуха 5 ± 1 °С и его относительную влажность 75–80%. Для моделирования стрессового воздействия использовали специфический световой режим (круглосуточный свет, с учетом преимущественно ночного характера жизнедеятельности крыс), звуковую невротизацию (непрерывная громкая рок-музыка), а также ограниченный режим питания (корм ПК-120 [ООО «Лабораторкорм», г. Москва] в количестве 3 г/100 г веса животных, что приблизительно соответствует энергетической ценности 15 ккал/животное в сутки) при неограниченном доступе к питьевой воде. Длительность воздействия неблагоприятных факторов контролировали достижением состояния дезадаптации, под которым понимали значительное снижение температуры ядра тела, развитие признаков иммунодефицита (в виде лейкопении, лимфопении

и нейтропении), выраженный дисбаланс отдельных гормонов (кортизола и инсулина), снижение эффективности стресс-лимитирующих систем организма (нарушением способности к синтезу HSP-70), а также значительное снижение двигательной активности и физической работоспособности лабораторных животных.

Животных группы контроля содержали по 6 особей в вентилируемых клетках при температуре воздуха 20–22 °С, относительной влажности 40–60%, световом режиме 12:12 часов с включением света в 8 ч 00 мин. Использовали полнорационный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», г. Москва) в количестве 6 г/100 г веса животных, что приблизительно соответствует энергетической ценности 30 ккал/животное в сутки при неограниченном доступе к питьевой воде.

Оценку теплового состояния животных производили ректальным термометром ТПЭМ-1 с фиксацией показаний ежедневно в течение первых суток наблюдения, затем каждые 24 ч в течение остального периода наблюдения.

Ежедневно крыс извлекали из климатической камеры для проведения исследования спонтанной поведенческой активности в тесте «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», г. Москва). Для этого каждое животное по одной особи помещали в центр квадратной камеры с длиной стороны 100 см, с высотой бортов 30 см. Дно камеры разделено на 25 квадратов с длиной стороны 20 см. На дне камеры в местах общих углов квадратов симметрично располагались 16 отверстий диаметром 3 см (норки). Затем включали секундомер и регистрировали количество пересечений секторов, количество стоек, заглядываний в норки, дефекаций, уринаций и актов груминга в течение 3 мин. Оценивали поисково-исследовательскую активность (ПИА), общую двигательную активность (ОДА), эмоциональную лабильность (ЭЛ) и агрессивность [10].

Для оценки физической работоспособности использовали тест предельного плавания животных с утяжелением (масса груза составляла 8% от массы тела) в воде термокомфортной температуры (22–24 °С) [11]. После прохождения животными карантина проводили обучение их плаванию (5 ежедневных сеансов плавания с максимальной продолжительностью), после чего подсчитывали среднegrupповое значение времени предельного плавания. Если после обучения животного время его плавания отличалось от среднegrupпового значения более чем на 30%, то животное исключали из дальнейшего исследования. Критерием прекращения теста являлось первое погружение животного на дно бассейна продолжительностью более 5 секунд [16, 21].

Для выявления признаков иммунодефицита крысам выполняли общий анализ крови с подсчетом абсолютных значений лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов при помощи автоматического гематологического анализатора Sysmex KX 21n (Sysmex Europe GmbH, Германия). Определяли содержание кортизола (как маркера стресса и активатора катаболизма) и инсулина (анаболического регулятора) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи диагностических наборов «Кортизол-ИФА-БЕСТ» и «Инсулин-

ИФА-БЕСТ» («Вектор БЕСТ», Россия). Для оценки экспрессии белков теплового шока в качестве маркера стрессового воздействия определяли сывороточную концентрацию семейства белков HSP с молекулярной массой 70 кДа (HSP — 70) при помощи лабораторного набора Hsp70 High Sensitivity ELISA Kit (Enzo Life Sciences, Inc., Швейцария). Для определения экспрессии транскрипционного гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1 $\alpha$  крыс в качестве маркера гипоксии использовали лабораторный набор Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (Cloud-Clone Corporation, США). Все лабораторные показатели оценивали на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12 и 14-й дни эксперимента.

На втором этапе эксперимента, посвященном оценке эффективности медикаментозной коррекции нарушений функционального состояния в условиях воздействия холодо-стрессорной модели, животных после достижения состояния дезадаптации распределили случайным образом по 16 группам (по 10 особей в каждой группе), соответствовавшим следующим вариантам фармакокоррекции: плацебо, метапрот в дозах 1, 10, 25, 50, 100 мкг/кг, фенотропил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, кофеин-бензоат натрия в дозах 1, 10, 25, 50 и 100 мг/кг, метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг, а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг (рис. 1).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась методами описательной статистики, дисперсионного факторного и кластерного анализов с помощью пакета прикладных программ Statistica v.10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях воздействия холодо-стрессорной модели анализировали данные, отражающие динамику ректальной температуры животных. В результате проведенного кластерного анализа удалось выявить небольшую группу животных (14%) с резистентным характером ответной реакции со стороны ректальной температуры на комплексное воздействие. Характерной особенностью животных данной группы являлось отсутствие снижения ректальной температуры менее 37 °С по прошествии первых 3 ч воздействия (рис. 2).

При анализе представленных на графике кривых показано, что в течение первого часа у животных обеих групп наблюдался незначительный подъем температуры, что может объясняться мобилизацией стрессовых механизмов

Дни эксперимента	0	1	2	3–13	14	15	16–18	19
Воздействие холода и стресса	→							
Медикаментозная коррекция	→							
Оценка эффекта медикаментозной коррекции	→							

Рис. 1. Общая схема проведения эксперимента

активной теплопродукции. Вместе с тем, начиная со второго часа наблюдения, развивалось прогрессирующее снижение температуры, более выраженное в группе животных со стандартной резистентностью к холоду. Характерной особенностью являлось достижение умеренной гипотермии (температура ядра 35 °С) у животных со стандартной резистентностью уже через 7 ч наблюдения, а у резистентных животных — только лишь к 24 ч наблюдения. В связи с высокой переносимостью моделируемого стрессового воздействия животные резистентной группы были исключены из дальнейшего эксперимента.

При анализе динамики достигнутого уровня ректальной температуры на протяжении дальнейшего времени проведения эксперимента было показано, что сохранение умеренной гипотермии наблюдалось в течение первых 10 суток наблюдения (рис. 3).

Отмечено, что в начальном периоде (фаза адаптации) происходит незначительное повышение минимального уровня ректальной температуры, что свидетельствует о выраженной мобилизации механизма терморегуляции. В течение

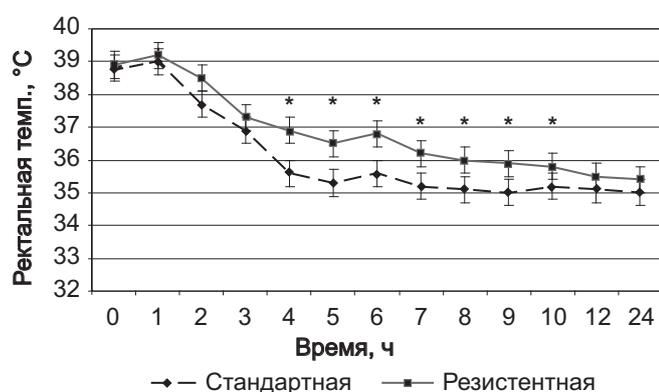


Рис. 2. Типичные примеры динамики ректальной температуры у крыс стандартной и резистентной группы в течение первых суток наблюдения.

\* — значимое отличие между стандартной и резистентной группами ( $p < 0,05$ )

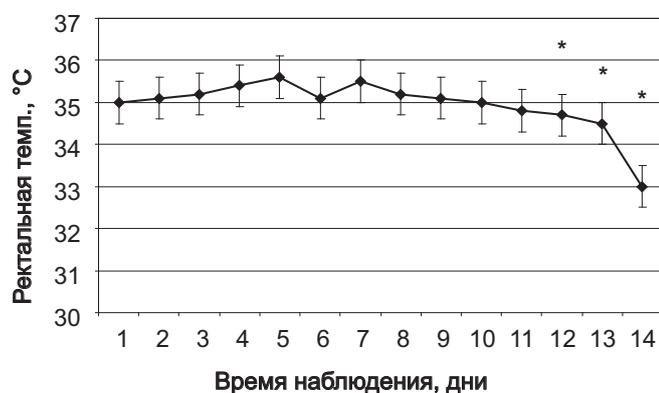


Рис. 3. Динамика минимальных значений ректальной температуры у крыс в течение всего периода эксперимента.

\* — значимое отличие по сравнению с показателями первого дня ( $p < 0,05$ )

первых 10 суток наблюдалось условное плато с сохранением ректальной температуры в пределах 35 °С (умеренная гипотермия), в период с 11-х до 13-х суток отмечалось истощение терморегуляторного резерва, а с 14-х суток — резкое снижение ректальной температуры до 33 °С, что свидетельствовало о выраженной гипотермии и было расценено как проявление срыва адаптационных реакций организма.

Для косвенной оценки иммунного статуса у лабораторных животных определяли абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Динамика данных показателей представлена на рисунке 4.

В течение первых трех суток наблюдения у экспериментальных животных отмечалось нарастание абсолютного содержания лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в пределах нормативного диапазона (не более  $23 \times 10^9/\text{л}$ , не более  $9,2 \times 10^9/\text{л}$ , не более  $15,4 \times 10^9/\text{л}$  соответственно), что может отражать развитие стрессовой реакции организма в виде мобилизации тканевого пула иммунных клеток в кровеносное русло в ответ на выработку организмом кортикостероидов [12]. Начиная с 5-го дня наблюдалось заметное снижение содержания лейкоцитов, в первую очередь за счет лимфоцитов, что может свидетельствовать о наибольшей чувствительности этих клеток к воздействию холодо-стрессорной модели. На 7-й день у животных развилось состояние умеренной лейкопении (ниже нижней границы нормы —  $8 \times 10^9/\text{л}$ ), а на 12-й день — состояние тяжелой лейкопении со значительным снижением количества всех разновидностей лейкоцитов (до  $3,2 \times 10^9/\text{л}$  для лейкоцитов, до  $1,1 \times 10^9/\text{л}$  для нейтрофилов и до  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  для лимфоцитов). Данные показатели свидетельствуют о развитии тяжелого иммунодефицита на 12-й день наблюдения, что может отражать достижение состояния дезадаптации лабораторных животных в результате воздействия холодо-стрессорной модели. Возможные механизмы иммунодефицита могут быть представлены стресс-индуцированным апоптозом иммунных клеток, а также их активной миграцией в ткани под влиянием кортикостероидов.

Для изучения особенностей гормонального спектра животных оценивали динамику уровней кортизола (как маркер стресса и один из ключевых факторов гипоталамо-гипофизарно-

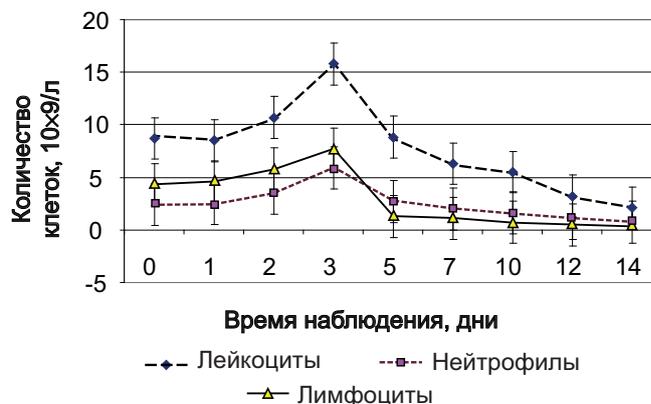


Рис. 4. Динамика гематологических показателей у крыс в течение эксперимента ( $10^9/\text{л}$ )

надпочечниковой системы) (рис. 5) и инсулина в сыворотке крови (как маркер анаболизма) (рис. 6), а также кортизол-инсулиновое соотношение в качестве маркера баланса катаболических и анаболических процессов (рис. 7).

При анализе динамики содержания кортизола отмечен максимальный прирост данного показателя на 7-й день наблюдения (значимое увеличение более чем в 10 раз), что свидетельствует о выраженном напряжении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Вместе с тем уже с 10-го дня наблюдалось прогрессивное снижение содержания данного гормона стресса с достижением к 14-му дню наблюдения значений ниже фоновых. Такая динамика может свидетельствовать о декомпенсации адаптационных процессов организма животных к 14-му дню эксперимента. По результатам анализа динамики содержания инсулина в сыворотке крови лабораторных животных отмечено значительное (примерно 3-кратное) снижение данного показателя уже на 5-й день наблюдения с сохранением гипoinsулинемии до конца эксперимента, что соответствует литературным данным [13]. Оценили также соотношение уровней кортизола и инсулина в крови (кортизол-инсулиновый коэффициент) в качестве маркера преобладания катаболических процессов (рис. 7).

Показано, что резкое нарастание катаболических процессов наблюдается уже на 5-х сутках наблюдения, достигая максимального значения к 10-му дню и сохраняясь в диапазоне 3–4-кратного повышения относительно показателей исходного уровня до конца эксперимента.

В качестве раннего маркера адаптационной стабилизации клеточных структур организма было изучено содержание белков теплового шока (HSP-70) в сыворотке крови (рис. 8).

При анализе содержания HSP-70 было отмечено его увеличение уже с 1-го дня эксперимента с достижением уровня плато на 3-й день воздействия (60-кратный прирост), что может отражать раннее перекрестное повышение устойчивости клеток к комплексному неблагоприятному воздействию (так называемая кросс-толерантность). Начиная с 12-го дня отмечено умеренное снижение данного показателя, что может

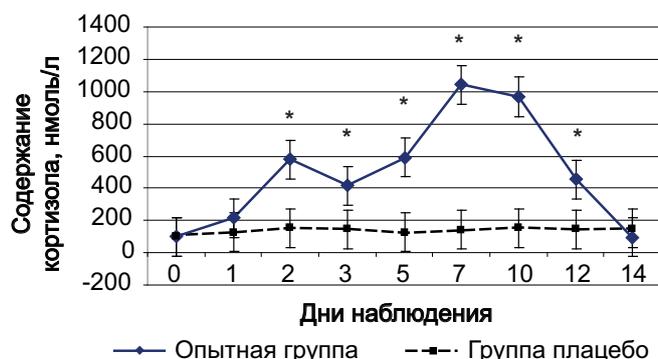


Рис. 5. Динамика содержания кортизола в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

\* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ( $p < 0,05$ )

косвенно свидетельствовать об истощении стресс-лимитирующих систем организма и развитии дезадаптации.

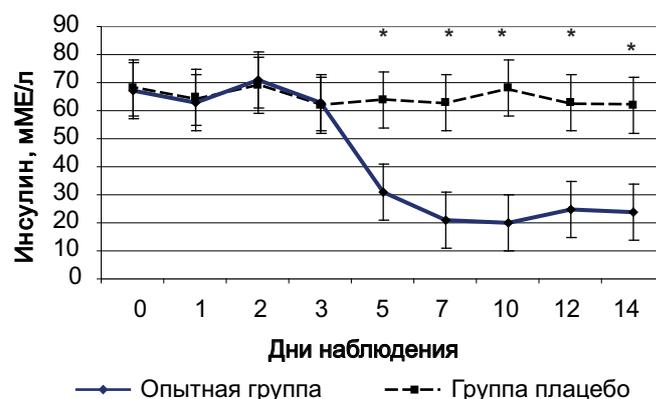


Рис. 6. Динамика содержания инсулина в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

\* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ( $p < 0,05$ )

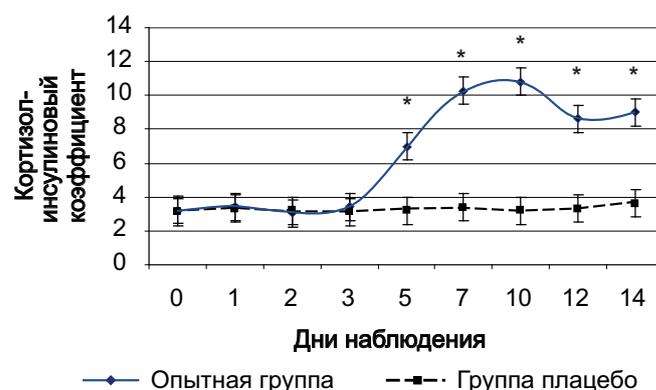


Рис. 7. Динамика кортизол-инсулинового коэффициента в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

\* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ( $p < 0,05$ )

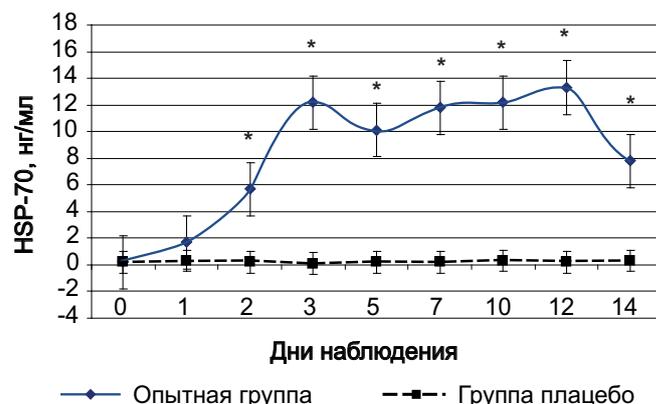


Рис. 8. Динамика показателя HSP-70 в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

\* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ( $p < 0,05$ )

Несмотря на отсутствие экзогенного гипоксического фактора в структуре комплекса неблагоприятных факторов Арктического региона, известно, что в ответ на холодовое воздействие происходит снижение глубины и частоты дыхания, объема вентиляции легких (для обеспечения экономии теплотер с дыханием), а также нарушение микроциркуляции в конечностях в связи с централизацией кровообращения в жизненно важных органах. Таким образом, природа гипоксии в Арктике имеет эндогенный характер. По этой причине мы изучили динамику показателя HIF-1 $\alpha$  в качестве важного фактора транскрипции, отражающего развитие гипоксии (рис. 9).

В процессе эксперимента отмечена статистически незначимая тенденция к увеличению содержания HIF-1 $\alpha$  в течение всего периода, что может свидетельствовать о наличии возможного вклада гипоксии в общую структуру неблагоприятных эффектов моделируемого холодо-стрессового фактора [16].

Для изучения динамики поведенческих характеристик крыс их извлекали на короткое время (5 мин) из климатической камеры для выполнения теста «Открытое поле». Показано, что при достижении умеренной гипотермии (температуры ядра 35 °C), т.е. уже с первых суток эксперимента, происходит значительное угнетение общей двигательной активности, поисково-исследовательской активности, отмечается агрессивность и эмоциональная лабильность животных (табл. 1).

При анализе общей двигательной активности (ОДА) было показано, что значимое снижение данного показателя наблюдается начиная с 7-го дня эксперимента, а резкое снижение активности (максимум в 6 раз) с развитием заторможенности было зарегистрировано на 12-й день эксперимента, что может быть расценено в качестве проявления угнетения функции ЦНС и декомпенсации процессов адаптации к условиям содержания. Сходная картина наблюдалась и со стороны поисково-исследовательской активности (ПИА). Значимое снижение данного показателя отмечено уже на 5-й день наблюдения, а к 14-му дню ПИА оказалась снижена до нуля. Что касается динамики

показателей агрессивности и эмоциональной лабильности (ЭЛ), то она имела двухфазный характер: максимальные показатели (с примерно 4-кратным повышением по сравнению с исходным уровнем) были достигнуты на 10-й день эксперимента, после чего наблюдалось снижение результатов ниже исходных значений. Это может свидетельствовать об истощении функциональных способностей ЦНС к 12-му дню эксперимента.

По результатам серии предварительных экспериментов было показано, что в результате значительного снижения общей двигательной активности животных в результате воздействия моделируемого холодо-стрессового фактора использование тредбана для оценки физической работоспособности на протяжении всего эксперимента не представлялось возможным (животные оказались неспособными к бегу). По этой причине для оценки физической работоспособности мы использовали тест предельного времени плавания с утяжелением (масса груза составила 8% от массы тела) в десатуразированной воде термокомфортной температуры (22–24 °C) (табл. 2).

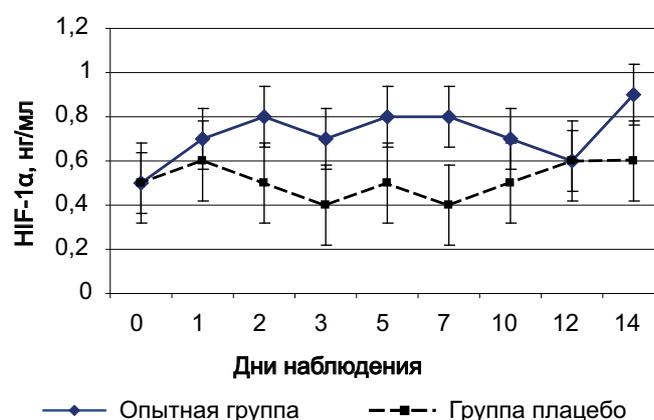


Рис. 9. Динамика содержания HIF-1 $\alpha$  в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.  
\* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ( $p < 0,05$ )

Таблица 1

**Влияние факторов холодо-стрессорной модели на показатели спонтанного поведения крыс в тесте «Открытое поле» (M  $\pm$  m, N = 15)**

Время наблюдения, дни	Общая двигательная активность, с	Поисково-исследовательская активность, с	Агрессивность, баллы	Эмоциональная лабильность, баллы
0	115,3 $\pm$ 5,7	17,1 $\pm$ 2,2	0,7 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,3
1	105,7 $\pm$ 4,4	13,8 $\pm$ 2,5	0,6 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,1
2	107,4 $\pm$ 4,2	12,5 $\pm$ 2,7	1,0 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,3
3	101,1 $\pm$ 3,8	14,1 $\pm$ 2,1	1,1 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3
5	99,2 $\pm$ 4,3	6,2 $\pm$ 1,3*	2,2 $\pm$ 0,3*	2,0 $\pm$ 0,2
7	88,0 $\pm$ 3,1*	3,3 $\pm$ 1,1*	2,1 $\pm$ 0,2*	2,7 $\pm$ 0,5*
10	74,3 $\pm$ 4,3*	3,5 $\pm$ 0,9*	3,5 $\pm$ 0,4*	3,7 $\pm$ 0,3*
12	19,5 $\pm$ 3,0*	1,5 $\pm$ 0,2*	1,3 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,3
14	12,1 $\pm$ 2,2*	0	0,8 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с временной точкой 0-го дня по данным дисперсионного анализа.

Таблица 2

**Влияние факторов холодо-стрессорной модели на физическую работоспособность крыс**

Время наблюдения, дни	Время предельного плавания в опытной группе, мин	Время предельного плавания в группе контроля, мин
0	9,5 ± 0,8	9,5 ± 0,6
1	10,5 ± 1,1	9,7 ± 1,0
2	9,5 ± 1,3	9,6 ± 1,2
3	9,4 ± 0,9	9,2 ± 0,7
5	8,4 ± 1,2	8,9 ± 1,1
7	5,2 ± 0,6*	9,3 ± 0,5#
10	3,2 ± 0,3*	9,1 ± 0,5#
12	3,1 ± 0,5*	8,8 ± 0,4#
14	1,3 ± 0,1*	9,9 ± 0,1#

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с временной точкой 0-го дня по данным дисперсионного анализа.

# —  $p < 0,05$  при сравнении значений у животных опытной группы и группы контроля.

При анализе полученных данных обращает внимание, что значимое снижение времени предельного плавания было впервые отмечено на 7-й день наблюдения, после чего имело место прогрессирующее угнетение данного показателя с максимальной степенью выраженности на 14-й день наблюдения (до 7 раз). Это может свидетельствовать о декомпенсации адаптационных процессов лабораторных животных к условиям эксперимента.

Таким образом, при анализе всех полученных данных удалось показать, что комплексное воздействие моделируемых холодо-стрессовых факторов (температура воздуха 5 °С, влажность 80%, специфический световой режим в виде круглосуточного света, звуковая невротизация, а также ограниченное питание при свободном доступе к питьевой воде) позволяет достичь состояния декомпенсации адаптационных резервов организма крыс к 12–14-му дню наблюдения. Это проявляется резким снижением температуры ядра тела до значений выраженной гипотермии, развитием лейкопении, лимфопении и нейтропении, выраженным напряжением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарастанием катаболических процессов по результатам оценки содержания кортизола и инсулина, снижением эффективности стресс-лимитирующих систем организма (нарушением экспрессии HSP-70), а также резким снижением ОДА, ПИА по данным тестов «Открытое поле» и физической работоспособности. Полученные результаты позволяют полагать, что предложенная холодо-стрессорная модель для изучения влияния факторов региона на организм является валидной и может быть использована для разработки и доклинической оценки методов фармакологической коррекции дезадаптивных расстройств в условиях Арктического региона.

Для изучения подходов к фармакологической коррекции нарушений адаптации, вызванных действием холодо-стрессорной модели, были выбраны препараты, обладающие актопротекторной и ноотропной активностью и доступные для перорального применения: этилтиобензимидазол (бемитил, метапрот), фонтурацетам (фенотропил, ОАО «Валента Фармацевтика», Россия), а также кофеин-бензоат натрия (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия). При выборе диапазона изучаемых доз лекарственных препаратов использовался межвидовой коэффициент пересчета, а также изученные ранее дозы в экспериментах фригопротективной активности данных препаратов [10, 12]. На первом этапе разработки фармакологических подходов каждый из препаратов применялся по отдельности. Под первым днем эксперимента медикаментозной коррекции принимали 14-й день предыдущего эксперимента, когда было констатировано достижение состояния дезадаптации лабораторных животных. Препараты применяли внутривенно в 1 мл физиологического раствора два раза в день, ежедневно на протяжении 5 дней. Эффект от проводимой медикаментозной коррекции оценивали на 6-й день от начала коррекции и сравнивали с эффектом плацебо (1 мл физиологического раствора). При этом животные продолжали находиться в условиях воздействия моделируемого холодо-стрессового фактора.

Результаты применения исследуемых препаратов в различных дозах в качестве монотерапии на физическую работоспособность крыс представлены в таблице 3.

При анализе полученных значений было показано, что наиболее выраженный эффект монотерапии в отношении физической работоспособности животных наблюдался в результате применения 50 мг/кг метапрота. Данный препарат характеризовался присутствием двух пиков эффекта в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг (рис. 10), что может объясняться наличием различных механизмов влияния на физическую работоспособность. При использовании доз более 50 мг/кг эффект препарата значительно снижался, что не позволяет рекомендовать использование высоких доз метапрота на практике.

При анализе влияния кофеина было показано, что единственной дозой с умеренным положительным эффектом в отношении физической работоспособности оказалась наименьшая изученная доза — 1 мг/кг. Вероятно, это связано со стимулирующим эффектом кофеина на ЦНС животных. В более высоких дозах препарат показал отрицательный эффект в виде значительного снижения физической работоспособности (до 38,4% в дозе 100 мг/кг), что может объясняться снижением переносимости моделируемого холодо-стрессового фактора в результате увеличения теплоотдачи организма за счет тремора [7, 8, 10].

При анализе влияния монотерапии фенотропилом было показано, что препарат обладал умеренным позитивным эффектом во всех изученных дозах, однако его наиболее существенное влияние на физическую работоспособность наблюдалось в средней дозе 100 мг/кг, что может объясняться

Таблица 3

Влияние монотерапии метапротом, кофеином и фенотропилом на время предельного плавания крыс, мин ( $M \pm m$ )

Препарат	Доза, мг/кг	M	m	Средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	Значение p
Плацебо		1,3	0,1	0	0	–
Метапрот	1	1,9	0,5	0,6	+46	0,15
Метапрот	10	3,15*	0,3	1,85	+142	0,04
Метапрот	25	1,4	0,2	0,1	+3,2	0,21
Метапрот	50	6,25*	0,9	4,95	+380	0,03
Метапрот	100	2,4*	0,2	1,1	+85	0,04
Кофеин	1	1,7*	0,05	0,4	+30	0,049
Кофеин	10	1,2	0,05	-0,1	-7,7	0,19
Кофеин	25	1,1	0,04	-0,2	-15,4	0,22
Кофеин	50	0,9	0,05	-0,4	-30,7	0,04
Кофеин	100	0,8	0,05	-0,5	-38,4	0,03
Фенотропил	50	1,9*	0,1	0,6	+46,1	0,03
Фенотропил	100	2,5*	0,2	1,2	+92,3	0,04
Фенотропил	200	2,2*	0,2	0,9	+69,2	0,03

\* — имеется значимое отличие позитивного эффекта по сравнению с плацебо по данным дисперсионного анализа ( $p < 0,05$ ).

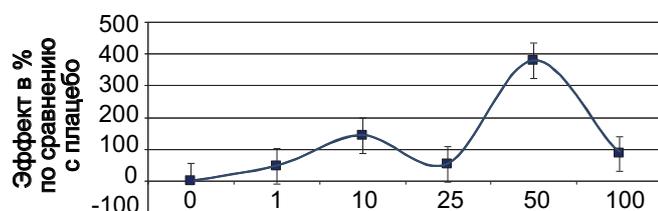


Рис. 10. Кривая «доза-эффект» для метапрота по его влиянию на физическую работоспособность

значительным стимулирующим влиянием на ЦНС, а также возможным термогенным действием препарата.

На следующем этапе оценивали влияние монотерапии каждым из препаратов на показатели животных в тесте «Открытое поле» (табл. 4). При этом препарат исследовали в тех дозах, которые показали наибольшую эффективность в тесте физической работоспособности.

При анализе полученных данных было отмечено, что кофеин не оказывал значимого позитивного влияния на ОДА и ПИА, однако существенно и значимо повышал агрессивность и ЭЛ крыс (в 2,6 раза и 4,1 раза соответственно). С учетом отсутствия значимого положительного влияния кофеина на физическую работоспособность, а также в связи с существенным увеличением агрессивности и ЭЛ кофеин был исключен из дальнейших экспериментов с использованием комбинированных рецептур лекарственных средств. Наиболее выраженное позитивное влияние на ОДА и ПИА (повышение в 7 раз и более) было отмечено для монотерапии фенотропилом в дозе 100 мг/кг, что является ожидаемым с учетом мощного ноотропного и психоактивирующего эффекта данного препарата [15, 16]. Важно, что фенотропил в избранной дозе

Таблица 4

## Влияние монотерапии изучаемыми препаратами на характеристики крыс в тесте «Открытое поле»

Препарат и доза	ОДА, с	ПИА, с	Агрессивность, баллы	ЭЛ, баллы
Плацебо	12,1±2,2	0	0,8±0,2	0,9±0,1
Метапрот, 10 мг/кг	25,0±4,9*	3,4±0,8*	0,7±0,3	0,8±0,2
Метапрот, 50 мг/кг	27,6±3,7*	1,5±0,6	0,9±0,1	0,7±0,3
Кофеин, 1 мг/кг	11,9±0,7	1,7±0,1	2,1±0,4*	3,7±0,2*
Фенотропил, 100 мг/кг	85,3±3,4*	13,7±1,8*	1,2±0,3	1,1±0,1

\* —  $p < 0,05$  по сравнению со значениями, полученными у крыс группы плацебо при использовании дисперсионного анализа.

не повышал агрессивность и эмоциональную лабильность животных, что увеличивает перспективы его применения в клинической практике. Метапрот в обеих изученных дозах обладал умеренным позитивным влиянием на ОДА и ПИА без существенного увеличения агрессивности и ЭЛ, что также позволяет включить данный препарат в состав возможных комбинированных рецептур для медикаментозной коррекции переносимости воздействия арктического климата.

Поскольку при анализе монокомпонентных вариантов терапии наиболее эффективными были метапрот в дозах 10 мг/кг

и 50 мг/кг, а также фенотропил 100 мг/кг, то именно эти препараты легли в основу разрабатываемых двухкомпонентных (бинарных) комплексов. Всего было изучено два варианта комплекса: метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг (M10 + Ф100), а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг (M50 + Ф100). Результаты влияния этих комплексов на физическую работоспособность представлены в таблице 5. Оценка достоверности отличий результатов у животных опытных групп и группы плацебо выполнена методом однофакторного дисперсионного анализа.

Показано, что оба бинарных комплекса обладали существенно более выраженным позитивным влиянием на физическую работоспособность, чем каждый из препаратов в отдельности. Такой результат может объясняться синергетическим эффектом двух препаратов с различным механизмом действия (ноотроп и актопротектор). Наиболее заметный эффект, который превышал в 7,6 раз эффект от плацебо, наблюдался при назначении комплекса M50 + Ф100. Результаты влияния данных комплексов на показатели в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 6.

Заметный позитивный эффект изучаемых комплексов был отмечен и в отношении показателей ОДА и ПИА в тесте «Открытое поле»: данные показатели увеличились в 7,8 и 8,2 раза соответственно, приблизившись к значениям первых дней воздействия моделируемого арктического фактора в эксперименте отработки методики. Важным аспектом явилось отсутствие нарастания агрессивности и ЭЛ: данные параметры не имели статистически значимых различий по сравнению с аналогичными показателями у крыс группы плацебо.

На заключительном этапе эксперимента для уточнения механизма протективного действия предложенного бинарного комплекса лекарственных препаратов была изучена динамика показателей, косвенно характеризующих иммунный статус при воздействии факторов холодо-стрессорной модели, а также маркеров стресс-лимитирующих систем организма и гипоксии (табл. 7) после проведенной коррекции по схеме M50 + Ф100 в качестве наиболее активной изученной схемы.

Показано, что в результате 5-дневной медикаментозной коррекции по схеме M50 + Ф100 происходит значительное увеличение всех изученных клеточных элементов, однако наиболее выраженный прирост (более чем в 14 раз) был отмечен для лимфоцитов.

При изучении динамики маркера стресс-лимитирующих систем организма HSP-70 показано, что коррекция дезадаптационного синдрома по схеме M50 + Ф100 сопровождалась значимым (почти 2-кратным) приростом данного показателя. Это может объясняться активизацией экспрессии генов, кодирующих синтез факторов кросс-толерантности к неблагоприятным воздействиям, а также неспецифической стабилизацией структур ДНК и матричных РНК. Кроме того, отмеченное нами после коррекции значимое (почти 4-кратное) снижение индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$  позволяет судить о заметном антигипоксическом эффекте предложенного нами бинарного фармацевтического комплекса. Таким обра-

Таблица 5

**Влияние бинарных комплексов лекарственных препаратов на время предельного плавания крыс, мин**

Препарат и доза	М	m	Средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	Значение p
Плацебо	1,3	0,1	0	0	–
M10 + Ф100	8,17*	1,5	6,87	528	0,03
M50 + Ф100	9,87*	1,4	8,57	659	0,04

\* — имеется значимое отличие позитивного эффекта по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6

**Влияние бинарных комплексов лекарственных препаратов на характеристики поведения крыс в тесте «Открытое поле»**

Препарат и доза	ОДА, с	ПИА, с	Агрессивность, баллы	ЭЛ, баллы
Плацебо	12,1 ± 2,2	0	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
M10 + Ф100	94,3 ± 7,5*	15,4 ± 0,7*	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,4
M50 + Ф100	100,3 ± 8,7*	14,5 ± 0,8*	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,3

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с эффектом плацебо.

Таблица 7

**Динамика клеточных показателей иммунного статуса, маркеров стресс-лимитирующих систем и гипоксии у крыс в результате коррекции**

Показатели	Дезадаптация + плацебо	Дезадаптация + M50 + Ф100	Контроль (дезадаптация отсутствует)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,2 ± 0,5	8,8 ± 1,4*	8,7 ± 1,3 <sup>#</sup>
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,77 ± 0,15	2,0 ± 0,4*	2,4 ± 0,8 <sup>#</sup>
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,35 ± 0,42	4,3 ± 1,1*	4,2 ± 1,1 <sup>#</sup>
HSP-70, нг/мл	7,2 ± 0,6	14,2 ± 2,7*	0,3 ± 0,1 <sup>#</sup>
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,4*	0,5 ± 0,2 <sup>#</sup>

\* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей у крыс групп «дезадаптация + плацебо» и «дезадаптация + M50 + Ф100» по данным дисперсионного анализа.

<sup>#</sup> —  $p < 0,05$  при сравнении показателей у крыс группы контроля и группы «дезадаптация + плацебо».

зом, в результате проведенного эксперимента было показано, что бинарные комплексы лекарственных препаратов M10 + Ф100 и M50 + Ф100 обладают выраженным позитивным влиянием на показатели физической работоспособности, поисковой активности и общей двигательной активности лабораторных животных после развития дезадаптации под действием моделируемого арктического фактора. В основе

механизма действия данных схем лежит иммуномодулирующий и антигипоксический эффекты, а также возможность неспецифической стабилизации структур ДНК и матричных РНК клеток.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал, что предложенная холодо-стрессорная модель может использоваться для изучения неблагоприятных последствий влияния комплекса факторов Арктического региона на функциональное состояние организма, а также для разработки методов фармакологической коррекции нарушений, развивающихся под действием фактора среды.

2. Изученные бинарные комплексы лекарственных препаратов (метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг, а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг) оказывают актопротекторное и адаптогенное действие и могут применяться для медикаментозной коррекции нарушений адаптации, развивающихся в условиях действия холодного арктического климата и сопутствующих стрессорных факторов.

## УВЕДОМЛЕНИЕ / ACKNOWLEDGEMENT

Авторы не имеют конфликта интересов. Вклад авторов: ПВА — идея, дизайн, проведение эксперимента, статистическая обработка данных, написание статьи; ВПГ — идея, дизайн, руководство, заключительная редакция статьи; ВОМ — руководство, статистическая обработка данных, написание статьи.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Работа проведена без дополнительного финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Российская газета. Столичный выпуск. 2009: 4877(42).
2. Черников О.Г., Кульнев С.В., Куприянов С.А. и др. Особенности организации медицинского обеспечения группировки войск (сил) в Арктической зоне. Военно-медицинский журнал. 2020; 341(4): 4–12.
3. Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. и др. Особенности организации терапевтической помощи военнослужащим в Арктическом регионе. Военно-медицинский журнал. 2019; 341(3): 73–5.
4. Крюков Е.В., Новоженев В.Г. Изменения перекисного гомеостаза у военнослужащих в процессе адаптации к службе и климатогеографическим условиям региона пребывания. Военно-медицинский журнал. 2003; 324(5): 28–34.
5. Новоженев В.Г., Крюков Е.В. Эффективность антиоксидантов в профилактике болезней органов дыхания у военнослужащих, участвующих в боевых действиях. Военно-медицинский журнал. 2003; 324(6): 61–4.
6. Агафонов П.В., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Крюков Е.В. Влияние психологических характеристик военнослужащих на адаптацию к условиям Крайнего Севера. Морская медицина. 2021; 7(3): 41–8.
7. Кузнецов В.И., Малышев И.Ю., Меерсон Ф.З. Роль стресс-лимитирующих систем и феномена адаптивной стабилизации структур в адаптационной защите организма. Эколого-физиологические проблемы адаптации. М.; 1994: 139–40.
8. Новиков В.С. Фундаментальные основы адаптации и дезадаптации человека при действии экстремальных факторов. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2018; 22(2): 5–13.
9. Цыган В.Н., Ким А.Е., Кудряшов В.С. Функциональное состояние и работоспособность военнослужащих в начальный период службы. Военно-медицинский журнал. 2020; 9: 37–41.
10. Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Матвеев Е.Л. Методические особенности биомедицинских исследований влияния фармакологических средств на устойчивость организма к острой общей гипотермии. Биомедицина. 2017; 3: 4–15.
11. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной фармакологии. Векторы экстраполяции. Том 1. Под редакцией Н.Н. Каркищенко и В.В. Уйба. М. — СПб.: Айсинг; 2013.
12. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы, подходы, обоснование методов и их использование в физиологии и радиобиологии. Руководство. М. — Воронеж: ИСТОКИ; 2004.
13. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-Принт; 2018.
14. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Лемещенко А.В., Цыган В.Н. Патологические основы формирования дезадаптации в условиях высокогорья и полярных зон. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021; 23(3): 215–22.
15. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин М.А. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Методические рекомендации МР-21.43–2017. М.: ФМБА России; 2017.
16. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Методические рекомендации МР-21.44–2017. М.: ФМБА России; 2017.
17. Барер А.С., Лакота М.Г., Островская Г.З., Шашков В.С. Фармакологическая коррекция холодовых воздействий на человека. Космическая биология и медицина. 1988; 6: 77–73.
18. Слепчук Н.А., Иванов К.П. Температурные изменения в различных органах при иммерсионной гипотермии. Физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 1992; 28(12): 127–31.
19. Аврамченко А.А., Белкин А.А. Гипотермия. Есть ли практические рекомендации. Обзор состояния проблемы. Уральский медицинский журнал. 2007; (1): 34–40.
20. Лычева Н.А., Киселев В.И., Шахматов И.И., Вдовин В.М. Вклад стрессоров различной природы в формирование ответной

гемостатической реакции организма при действии общей гипотермии. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7: 106–10.

21. Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Вдовин В.М. Изучение отставленного влияния гипотермии на параметры системы гемостаза у крыс. *Бюллетень СО РАМН*. 2014; 34(4): 25–9.

## REFERENCES

1. Osnovy gosudarstvennoy politiki Rossiyskoy Federatsii v Arktike na period do 2020 goda i dal'neyshuyu perspektivu. [Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the Arctic for the period up to 2020 and beyond]. *Rossiyskaya gazeta*. Stolichnyy vypusk. 2009: 4877(42). (in Russian)
2. Chernikov O.G., Kul'nev S.V., Kupriyanov S.A. i dr. Osobennosti organizatsii meditsinskogo obespecheniya gruppirovki voysk (sil) v Arkticheskoy zone. [Features of the organization of medical support for a group of troops (forces) in the Arctic zone]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 341(4): 4–12. (in Russian)
3. Fisun A.Ya., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V. i dr. Osobennosti organizatsii terapevticheskoy pomoshchi voyennosluzhashchim v Arkticheskoy regione. [Features of the organization of therapeutic assistance to military personnel in the Arctic region]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2019; 341(3): 73–5. (in Russian)
4. Kryukov Ye.V., Novozhenov V.G. Izmeneniya perekisnogo gomeostaza u voyennosluzhashchikh v protsesse adaptatsii k sluzhbe i klimatogeograficheskim usloviyam regiona prebyvaniya. [Changes in peroxide homeostasis in military personnel in the process of adaptation to the service and climatic and geographical conditions of the host region]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2003; 324(5): 28–34. (in Russian)
5. Novozhenov V.G., Kryukov Ye.V. Effektivnost' antioksidantov v profilaktike bolezney organov dykhaniya u voyennosluzhashchikh, uchastvuyushchikh v boyevykh deystviyakh. [The effectiveness of antioxidants in the prevention of respiratory diseases in military personnel participating in hostilities]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2003; 324(6): 61–4. (in Russian)
6. Agafonov P.V., Khalimov Yu.Sh., Gayduk S.V., Kryukov Ye.V. Vliyaniye psikhologicheskikh kharakteristik voyennosluzhashchikh na adaptatsiyu k usloviyam Kraynego Severa. [The influence of the psychological characteristics of military personnel on adaptation to the conditions of the Far North]. *Morskaya meditsina*. 2021; 7(3): 41–8. (in Russian)
7. Kuznetsov V.I., Malyshev I.Yu., Meyerson F.Z. Rol' stress-limitiruyushchikh sistem i fenomena adaptivnoy stabilizatsii struktur v adaptatsionnoy zashchite organizma. [The role of stress-limiting systems and the phenomenon of adaptive stabilization of structures in the adaptive defense of the organism]. *Ekologo-fiziologicheskiye problemy adaptatsii*. Moskva; 1994: 139–40. (in Russian)
8. Novikov V.S. Fundamental'nyye osnovy adaptatsii i dezadaptatsii cheloveka pri deystvii ekstremal'nykh faktorov. [Fundamentals of human adaptation and maladaptation under the action of extreme factors]. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiyskoy akademii yestestvennykh nauk*. 2018; 22(2): 5–13. (in Russian)
9. Tsygan V.N., Kim A.Ye., Kudryashov V.S. Funktsional'noye sostoyaniye i rabotosposobnost' voyennosluzhashchikh v nachal'nyy period sluzhby. [The functional state and performance of military personnel in the initial period of service]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 9: 37–41. (in Russian)
10. Shustov Ye.B., Kapanadze G.D., Fokin Yu.V., Matveyenko Ye.L. Metodicheskiye osobennosti biomeditsinskikh issledovaniy vliyaniya farmakologicheskikh sredstv na ustoychivost' organizma k ostroy obshchey gipotermii. [Methodological features of biomedical studies of the effect of pharmacological agents on the body's resistance to acute general hypothermia]. *Biomeditsina*. 2017; 3: 4–15. (in Russian)
11. Karkishchenko N.N., Uyba V.V., Karkishchenko V.N., Shustov Ye.B. Ocherki sportivnoy farmakologii. Vektory ekstrapolyatsii. [Essays on sports pharmacology. Extrapolation vectors]. T. 1. Pod redaktsiyey N.N. Karkishchenko i V.V. Uyba. Moskva. — Sankt-Peterburg: Aysing Publ.; 2013. (in Russian)
12. Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V. i dr. Ekstrapolyatsiya eksperimental'nykh dannykh na cheloveka: printsipy, podkhody, obosnovaniye metodov i ikh ispol'zovaniye v fiziologii i radiobiologii. [Extrapolation of experimental data on humans: principles, approaches, substantiation of methods and their use in physiology and radiobiology]. *Rukovodstvo*. Moskva — Voronezh: ISTOKI Publ.; 2004. (in Russian)
13. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov Ye.B. Dezadaptatsionnyye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh i ikh korrektsiya. [Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction]. Sankt-Peterburg: Politehnika-Print Publ.; 2018. (in Russian)
14. Kim A.Ye., Shustov Ye.B., Lemeshchenko A.V., Tsygan V.N. Patofiziologicheskiye osnovy formirovaniya dezadaptatsii v usloviyakh vysokogor'ya i polyarnykh zon. [Pathophysiological bases of the formation of maladjustment in the conditions of high mountains and polar zones]. *Vestnik Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii*. 2021; 23(3): 215–22. (in Russian)
15. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov Ye.B., Berzin M.A. i dr. Biomeditsinskoye (doklinicheskoye) izucheniye lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost'. [Biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical performance]. *Metodicheskiye rekomendatsii MR-21.43–2017*. Moskva: FMBA Rossii; 2017. (in Russian)
16. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov Ye.B., Kapanadze G.D. i dr. Biomeditsinskoye (doklinicheskoye) izucheniye antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv. [Biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs]. *Metodicheskiye rekomendatsii MR-21.44–2017*. Moskva: FMBA Rossii, 2017. (in Russian)
17. Barer A.S., Lakota M.G., Ostrovskaya G.Z., Shashkov V.S. Farmakologicheskaya korrektsiya kholodovykh vozdeystviy na cheloveka. [Pharmacological correction of cold effects on humans]. *Kosmicheskaya biologiya i meditsina*. 1988; 6: 77–73. (in Russian)
18. Slepchuk N.A., Ivanov K.P. Temperaturnyye izmeneniya v razlichnykh organakh pri immersionnoy gipotermii. [Temperature changes in various organs during immersion hypothermia]. *Fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 1992; 28(12): 127–31. (in Russian)



19. Avramchenko A.A., Belkin A.A. Gipotermiya. Yest' li prakticheskiye rekomendatsii. [Are there any practical recommendations]. Obzor sostoyaniya problemy. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2007; (1): 34–40. (in Russian)
20. Lycheva N.A., Kiselev V.I., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M. Vklad stressorov razlichnoy prirody v formirovaniye otvetnoy gemostacheskoy reaktsii organizma pri deystvii obshchey gipotermii. [The contribution of stressors of various nature to the formation of a response hemostatic reaction of the body under the action of general hypothermia]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2014; 7: 106–10. (in Russian)
21. Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Vdovin V.M. Izucheniye otstavlennogo vliyaniya gipotermii na parametry sistemy gemostaza u krys. [Study of the delayed effect of hypothermia on the parameters of the hemostasis system in rats]. Byulleten' SO RAMN. 2014; 34(4): 25–9. (in Russian)