

## ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Е.В. Кравченко, И.В. Жебракова,  
Е.М. Тумар

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ СТИМУЛЯТОРОВ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У ЗДОРОВЫХ И ГИПОКСИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

ГУ НПЦ «Институт фармакологии  
и биохимии НАН Беларуси»

*Имеющиеся литературные данные позволяют предположить, что некоторые стимуляторы работоспособности не оказывают ожидаемого действия в условиях гипоксии, более того, могут даже ухудшить психическое и физическое состояние, несмотря на субъективное ощущение облегчения. Проведено сравнительное исследование влияния комбинации РКт (нейропротектор, метаболит) + РКа (антиагрегант) и референтного стимулятора работоспособности РК-111 на степень утомления здоровых мышей в плавательном тесте (ПТ); на устойчивость животных к острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме (ОНГГ) и на показатели их работоспособности на 25-е сут. после гипоксии в (ПТ). Показано, что РКа+РКт и РК-111 препятствуют развитию утомления у здоровых мышей. Введение РК-111 накануне ОНГГ существенно ухудшает состояние животных в сравнении с плацебо, а комбинация РКа+РКт в этих условиях не оказывает отрицательного влияния (отмечена тенденция к отсрочке и ослаблению негативных проявлений). Применение РК-111 накануне гипоксии значительно повышает, а введение тестируемой комбинации достоверно снижает степень утомления при оценке в отдаленные сроки после гипоксии.*

#### ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия - патологический процесс, сопровождающий заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, нарушения обмена веществ, отравления; гипоксия может развиваться при

пребывании в высокогорье, у метеозависимых лиц и др. [1, 2]. При выполнении в условиях гипоксии работ, связанных с повышенными физическими и психическими нагрузками, выбор соответствующих профилактических мероприятий играет важную, зачастую определяющую роль [2-4]. Вместе с тем, крайне ограничены данные об эффективности стимуляторов умственной и физической работоспособности в условиях гипоксии (сохраняют эффективность, не эффективны, либо после введения наблюдаются негативные проявления, инверсия действия).

Описано, в частности, негативное влияние стимулятора ЦНС на ряд важнейших показателей, характеризующих жизнеобеспечение организма у здоровых добровольцев: в обычных условиях (без «подъема» на высоту 4500 м) он не влиял на миокардиальный кровоток (МК) в покое, однако после физической нагрузки на фоне приема препарата резерв МК уменьшался на 22% - в нормальных условиях, и на 39% - при гипоксии [5].

В связи с этим, можно предположить, что известные стимуляторы работоспособности не оказывают ожидаемого действия в условиях гипоксии, более того, несмотря на субъективное ощущение облегчения, могут даже ухудшить психическое и физическое состояние, как непосредственно после применения, так и в отдаленные сроки. В связи с этим их назначение может быть особенно опасным при наличии ишемии или в высокогорье [5].

Альтернативными средствами, способствующими поддержанию умственной и физической работоспособности в условиях кислородной недостаточности, являются нейропротекторы, к числу которых относится соединение РКт. Кроме того, для профилактики и коррекции повреждений, обусловленных гипоксическим воздействием, целесообразно применять фармакологические вещества, влияющие на кровоток и реологические свойства крови; представителем этой группы средств является РКа. Каждое из указанных средств оптимизирует показатели работоспособности. Так, РКт принимает участие в гомео-

стазе скелетных мышц; удаление гена, ответственного за транспортирование РКт, приводит к увеличению мышечной слабости после физической нагрузки *in vivo*; полагают, что устойчивость мышц к атрофии опосредована РКт: названное соединение уменьшает выраженность мышечной атрофии, сопряженной с введением дексаметазона, способствует повышению силы сокращения скелетных мышц. Соединение РКа препятствует возникновению негативных сдвигов вязкостных характеристик крови, провоцированных высокими физическими нагрузками; оказывает выраженное влияние на изменения гормонального уровня, вызванные физическим стрессом: индуцирует снижение уровня АКТГ, бета-эндорфина, кортизола в условиях преднагрузочного повышения активности этих гормонов, а также вызывает выраженное снижение уровня общего пролактина после 30-минутной физической нагрузки на тредмилле. Основываясь на приведенных выше данных, можно предположить, что применение указанных средств в отсутствие гипоксии будет способствовать повышению работоспособности, а в осложненных условиях оказывать протекторное действие – минимизировать негативные последствия гипоксии и способствовать скорейшему восстановлению работоспособности после прекращения действия указанного повреждающего фактора.

В качестве референтного образца выбрано соединение РК-111, характеризующееся способностью регулировать и усиливать процессы возбуждения в коре головного мозга, повышать двигательную активность, умственную и физическую работоспособность, укорачивать время реакции; РК-111 входит в список соединений, мониторинг которых осуществляется WADA [6].

Цель исследования – сравнительная оценка эффектов стимуляторов работоспособности у здоровых и гипоксированных животных. Задачи исследования: изучение влияния на физическую работоспособность здоровых мышцей комбинации фармакологических веществ: РКт (нейропротектор, метаболит) + РКа (антиагрегант) и референтного стимулятора работоспособ-

ности РК-111; оценка эффектов профилактического введения комбинации РКа + РКт и референтного образца на устойчивость мышцей к острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме (ОНГГ) и на показатели работоспособности в отдаленный период времени после гипоксического воздействия (25-е сут.).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены на 76 белых мышцах – самцах ICR.

На первом этапе эксперимента сопоставляли стимулирующее влияние сравниваемых образцов на физическую работоспособность здоровых животных. Степень утомления экспериментальных животных оценивали в плавательном тесте по G. Kiplinger [7]. До тестирования работоспособности проводили 2 тренировочные сессии. В день проведения опыта мышцей совершали 18 проплывов подряд (суммарная дистанция 6 м, 3 серии по 6 проплывов в каждой без перерыва между ними). В том случае, если особь преодолевала расстояние 2,0 м за 60 с и более, ее исключали из дальнейших проплывов, а время последующих попыток принималось равным 60 с. Определяли суммарное время завершения 1-ой, 2-ой и 3-ей серий проплывов путем суммирования времени 1-го – 6-го проплывов ( $T_1$ ), 7-го – 12-го проплывов ( $T_2$ ), 13-го – 18-го проплывов ( $T_3$ ), соответственно; фиксировали время проплыва всей дистанции ( $T$ ); рассчитывали показатели  $T_2-T_1$  и  $T_3-T_1$ , характеризующие степень утомления после завершения 1-ой и 2-ой серии проплывов. Животные выполняли работу без груза отягощения (ГО) или с ГО 2,5 % от массы тела.

На втором этапе исследования сопоставляли влияние профилактического введения комбинации РКа + РКт и РК-111 на устойчивость мышцей к ОНГГ. Мышцей, которым предварительно вводили исследуемые соединения или плацебо, помещали в герметично закрытую емкость объемом 170 мл, регистрировали латентный период утраты позы (ЛП<sub>у.п.</sub>) [8]. Особей с ЛП<sub>у.п.</sub> менее 12 мин относили к когорте с высокой чувствительностью к гипоксии, животных со значениями того же показателя

теля 12 мин и более - к субпопуляции с низкой чувствительностью к гипоксии. После возобновления доступа воздуха отмечали число животных, у которых гибель наступила непосредственно после утраты позы (1-е сут. исследования), и в отдаленные сроки (25-е сут. после гипоксии).

На 25-е сут. после гипоксического воздействия у тренированных животных, получавших накануне гипоксии исследуемые соединения или плацебо, оценивали уровень работоспособности в плавательном тесте по описанной выше методике [7]. Все особи совершали проплывы с ГО 2,5% от массы тела.

Формировали 7 экспериментальных групп. У животных четырех из них оценивали показатели работоспособности без ОНГГ: животным контрольной группы 1, пловшим без отягощения, и мышам контрольной группы 2, совершавшим проплывы с ГО, вводили плацебо (число животных в группах сравнения  $n=9$  и  $n=11$ , соответственно); особям основной группы 1 ( $n=6$ ) назначали комбинацию РКа+РКт, проплывы проводили с ГО, мышам основной группы 2 ( $n=6$ ) применяли РК-111, тестирование осуществляли с ГО. Животных остальных трех групп подвергали гипоксическому воздействию, и на 25-е сут определяли влияние ОНГГ на степень развития утомления в плавательном тесте. В контрольную группу 3 включали животных, которым применяли до гипоксии плацебо ( $n=31$  – при моделировании ОНГГ,  $n=7$  – при тестировании на 25-е сут.); в основную группу 3 – мышей, которым накануне ОНГГ вводили комбинацию РКа+РКт ( $n=7$  – при моделировании ОНГГ,  $n=6$  – на 25-е сут.), в основную группу 4 – особей, которым перед повреждающим воздействием назначали РК-111 ( $n=6$  – при моделировании ОНГГ,  $n=4$  – на 25-е сут.). Рандомизацию проводили, используя массу тела в качестве основного признака. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом дне в соответствии с действующими нормами содержания, были обеспечены кормом и водой *ad libitum*; умерщвление осуществляли с помощью общепринятых методов эвтаназии.

Введение испытуемых образцов осуществляли однократно интрагастрально зондом. При изучении влияния соединений на работоспособность здоровых мышей введение проводили за 30 мин. до постановки плавательной пробы; при оценке эффектов во время и на 25-е сут. после ОНГГ – за 30 мин. до гипоксии. Соединение РКа применяли в дозе 15 мг/кг; РКт – в дозе 50 мг/кг. В качестве плацебо / растворителя использовали воду очищенную. Объем вводимых растворов исследуемых образцов или плацебо – 0,1 мл на 10 г массы тела животного.

Достоверность различий между группами оценивали с помощью методов параметрической статистики (определение *t*-критерия Стьюдента, парного *t*-критерия Стьюдента, использование ANOVA (однофакторного дисперсионного анализа). Данные представлены в виде  $X \pm Sx$  (Standard Error of Mean).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы 1, пловших без ГО, значимые отличия от  $T_1$ , указывающие на развитие утомления, отмечаются только в 3-ей группе проплывов ( $T_3$ ) -  $P=0,017$ , парный *t*-критерий Стьюдента (табл.1). У мышей контрольной группы 2, пловших с отягощением, значение показателя  $T_1$  существенно отличается от  $T_2$  и  $T_3$  ( $P=0,005$ ,  $P=0,007$ , парный *t*-критерий Стьюдента). Различия результатов у животных 1-ой и 2-ой контрольных групп статистически значимы для показателей  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_2-T_1$ ,  $T_3-T_1$ ,  $T$  ( $P=0,002-0,007$ , ANOVA). Работоспособность животных 3-ей и 4-ой групп, леченых испытуемой комбинацией соединений или референтным стимулятором работоспособности, пловших с ГО, существенно не отличается от таковой мышей контрольной группы 1, совершавших проплывы без ГО, и вместе с тем, по показателям  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_2-T_1$ ,  $T$  отмечаются значимые различия с контрольной группой 2 ( $P=0,006-0,22$ , ANOVA). Приведенные данные указывают на достоверное снижение утомления при выполнении физических нагрузок на фоне применяемых соединений (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1 - Влияние комбинации соединений РКа+РКт и соединения РК-111 на работоспособность здоровых и гипоксированных нелинейных мышей в плавательном тесте

| Группа               | Вводимые вещества (доза)                     | Условия эксперимента |                 | Время прохождения дистанции   |  |  |  |  |  |
|----------------------|--|----------------------|-----------------|---|--|--|--|--|--|
|                      |  | Груз отягощения      | Гипоксия        | T <sub>1</sub> (1-6 проплывы)   | T <sub>2</sub> (7-12 проплывы)   | T <sub>2</sub> – T <sub>1</sub>  | T <sub>3</sub> (13-18 проплывы)  | T <sub>3</sub> – T <sub>1</sub>                                | T (1-18 проплывы)  |
| Контрольная группа 1 | вода очищенная <sup>1</sup>                  | нет                  | нет             | 59,2±5,8  | 56,2±3,9<br>P <sub>2,1</sub> =0,002<br>P <sub>2,2</sub> =0,001   | -3,0±4,4<br>P <sub>2,1</sub> <0,001<br>P <sub>2,2</sub> <0,001                             | 86,7±10,2<br>P <sub>1,1</sub> =0,017<br>P <sub>2,1</sub> =0,006<br>P <sub>2,2</sub> <0,001                             | 27,4±9,1<br>P <sub>2,1</sub> =0,008<br>P <sub>2,2</sub> =0,001 | 202,1±17,4<br>P <sub>2,1</sub> =0,007<br>P <sub>2,2</sub> =0,002                             |
| Контрольная группа 2 | вода очищенная <sup>1</sup>                  | 2,5%                 | нет             | 86,7±19,6   | 177,6±37,7<br>P <sub>1,2</sub> =0,007<br>P <sub>2,1</sub> =0,002<br>P <sub>2,3</sub> =0,007<br>P <sub>2,4</sub> =0,007 | 90,9±26,8<br>P <sub>2,1</sub> <0,001<br>P <sub>2,3</sub> =0,007<br>P <sub>2,4</sub> =0,006 | 196,1±39,5<br>P <sub>1,2</sub> =0,005<br>P <sub>2,1</sub> =0,006<br>P <sub>2,3</sub> =0,022<br>P <sub>2,4</sub> =0,022 | 109,4±30,5<br>P <sub>2,1</sub> =0,008                          | 460,5±91,1<br>P <sub>2,1</sub> =0,007<br>P <sub>2,3</sub> =0,017<br>P <sub>2,4</sub> =0,017  |
| Основная группа 1    | РКа (15 мг/кг) + РКт (50 мг/кг) <sup>1</sup> | 2,5%                 | нет             | 48,2±3,0<br>P <sub>2,7</sub> =0,004   | 62,7±3,8<br>P <sub>2,3</sub> =0,007<br>P <sub>1,4</sub> =0,0005<br>P <sub>2,7</sub> =0,015                             | 14,5±1,8<br>P <sub>2,3</sub> =0,007  | 94,8±10,6<br>P <sub>1,4</sub> =0,002<br>P <sub>2,3</sub> =0,022  | 46,7±8,3   | 205,7±16,5<br>P <sub>2,3</sub> =0,017<br>P <sub>2,7</sub> =0,016                             |
| Основная группа 2    | РК-111 (60 мг/кг) <sup>1</sup>               | 2,5%                 | нет             | 49,0±2,3<br>P <sub>2,8</sub> <0,001   | 62,8±4,3<br>P <sub>1,5</sub> =0,007<br>P <sub>2,4</sub> =0,007<br>P <sub>2,8</sub> <0,001                              | 13,8±3,1<br>P <sub>2,4</sub> =0,006  | 94,8±12,7<br>P <sub>1,5</sub> =0,01<br>P <sub>2,4</sub> =0,022<br>P <sub>2,8</sub> <0,001                              | 45,8±11,4  | 206,7±18,2<br>P <sub>2,4</sub> =0,017<br>P <sub>2,8</sub> <0,001                             |
| Контрольная группа 3 | вода очищенная <sup>2</sup>                  | 2,5%                 | да <sup>3</sup> | 98,9±17,5<br>P <sub>2,6</sub> <0,001  | 197,7±35,5<br>P <sub>1,3</sub> =0,003<br>P <sub>2,2</sub> =0,001<br>P <sub>2,6</sub> =0,024                            | 98,9±20,4<br>P <sub>2,2</sub> <0,001<br>P <sub>2,5</sub> =0,04                             | 244,6±42,3<br>P <sub>1,3</sub> =0,004<br>P <sub>2,2</sub> <0,001   | 145,7±30,0<br>P <sub>2,5</sub> =0,003                          | 541,1±92,1<br>P <sub>2,2</sub> =0,002<br>P <sub>2,6</sub> =0,007                             |
| Основная группа 3    | РКа (15 мг/кг) + РКт (50 мг/кг) <sup>1</sup> | 2,5%                 | да <sup>3</sup> | 144,0±21,5<br>P <sub>2,7</sub> =0,004<br>P <sub>2,9</sub> =0,002                            | 179,0±31,0<br>P <sub>1,6</sub> =0,02<br>P <sub>2,7</sub> =0,015<br>P <sub>2,9</sub> =0,012                             | 35,0±10,3<br>P <sub>2,5</sub> =0,04  | 173,7±23,8<br>P <sub>2,9</sub> =0,008  | 29,7±14,8<br>P <sub>2,5</sub> =0,003                           | 496,7±73,2<br>P <sub>2,7</sub> =0,016<br>P <sub>2,9</sub> =0,004                             |
| Основная группа 4    | РК-111 <sup>2</sup> (60 мг/кг)               | 2,5%                 | да <sup>3</sup> | 256,3±64,8<br>P <sub>2,6</sub> <0,001<br>P <sub>2,8</sub> <0,001<br>P <sub>2,9</sub> =0,002 | 314,3±45,8<br>P <sub>2,6</sub> =0,024<br>P <sub>2,8</sub> <0,001<br>P <sub>2,9</sub> =0,012                            | 58,0±35,8  | 325,5±34,5<br>P <sub>2,8</sub> <0,001<br>P <sub>2,9</sub> =0,008   | 69,3±40,1  | 896,0±139,4<br>P <sub>2,6</sub> =0,007<br>P <sub>2,8</sub> <0,001<br>P <sub>2,9</sub> =0,004 |

Примечания:

1<sup>1</sup> - исследуемые образцы вводили интрагастрально за 30 мин до эксперимента; 2<sup>-</sup> исследуемые образцы вводили интрагастрально за 30 мин до гипоксии; объем вводимого раствора - 0.1 мл на 10 г массы тела мыши;

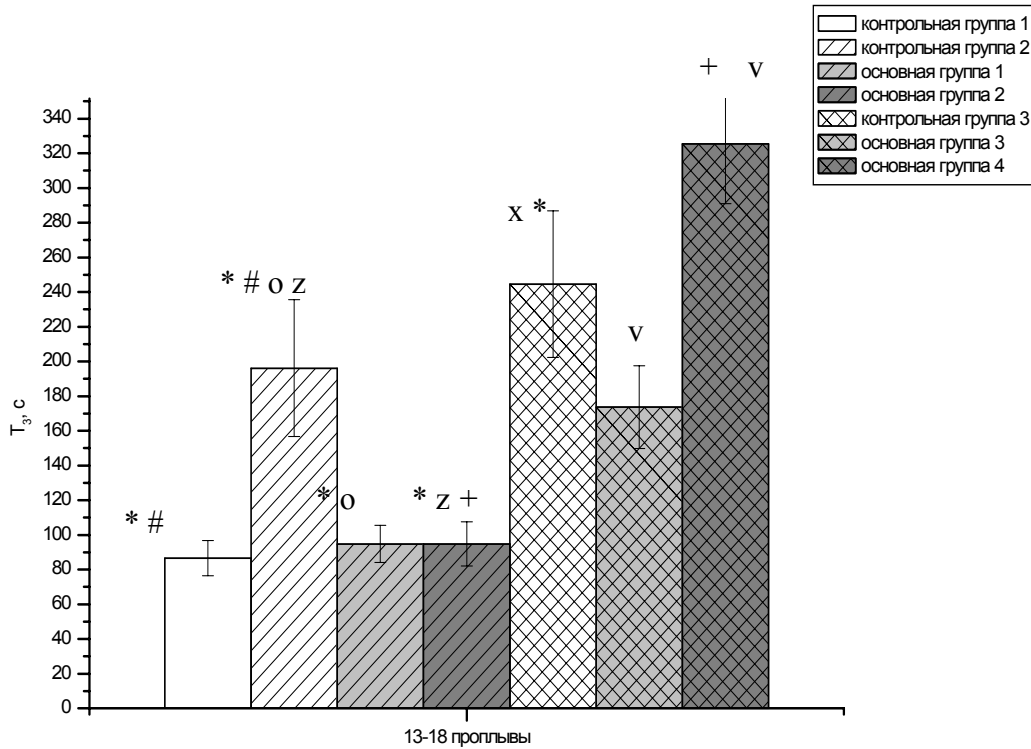
2<sup>3</sup> - исследования проведены на 25-е сут после того, как животные подвергались острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме до утраты позы;

3 - достоверность различий по сравнению с исходными данными в контрольной группе 1 (P<sub>1,1</sub>), в контрольной группе 2 (P<sub>1,2</sub>), в контрольной группе 3 (P<sub>1,3</sub>), в основной группе 1 (P<sub>1,4</sub>), в основной группе 2 (P<sub>1,5</sub>), в основной группе 3 (P<sub>1,6</sub>), парный *t*-критерий Стьюдента;

4 - достоверность различий между результатами в контрольной группе 1 и контрольной группе 2 (P<sub>2,1</sub>), в контрольной группе 1 и контрольной группе 3 (P<sub>2,2</sub>), в контрольной группе 2 и основной группе 1 (P<sub>2,3</sub>), в контрольной группе 2 и основной группе 2 (P<sub>2,4</sub>); в контрольной группе 3 и основной группе 3 (P<sub>2,5</sub>), в контрольной группе 3 и основной группе 4 (P<sub>2,6</sub>), в основной группе 1 и основной группе 3 (P<sub>2,7</sub>), в основной группе 2 и основной группе 4 (P<sub>2,8</sub>), в основной группе 3 и основной группе 4 (P<sub>2,9</sub>), ANOVA, однофакторный дисперсионный анализ.

Учитывая, что следствием интенсивной мышечной работы является «кислородный голод», вызванный повышенным расходом кислорода на резко активированные метаболические процессы, и что стимуляторы работоспособности могут

применяться в высокогорье, в рабочих зонах с ограниченной или затрудненной вентиляцией, проведены исследования по оценке влияния тестируемых образцов на устойчивость животных к острой гипоксии.



- \* - достоверность различий между T<sub>1</sub> и T<sub>3</sub>, p < 0,05, парный t-критерий Стьюдента;
- # - достоверность различий между результатами в контрольной группе 1 и контрольной группе 2,
- X - в контрольной группе 1 и контрольной группе 3, O - в контрольной группе 2 и основной группе 1,
- Z - в контрольной группе 2 и основной группе 2; + - в основной группе 2 и основной группе 4,
- V - в основной группе 3 и основной группе 4, p < 0,05, ANOVA, однофакторный дисперсионный анализ

Рис. 1. Влияние стимуляторов работоспособности РКa+PKт и РК-111 на сроки прохождения последней трети дистанции в плавательном тесте у здоровых и гипоксированных нелинейных мышей

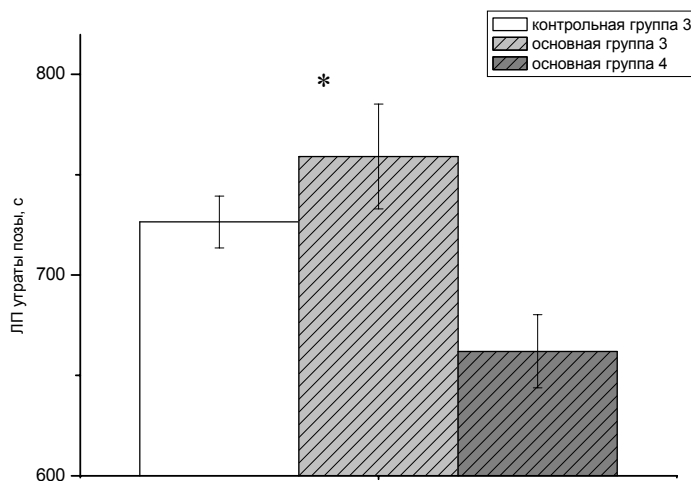
Показано, что в контрольной группе 3 (n = 31) ЛП<sub>у.п.</sub> составляет 726,5±12,9 с; число животных с низкой чувствительностью к гипоксическому воздействию - 17 из 31 (54.8%), на фоне острой гипоксии отмечена гибель 4 животных из 31 (12.9% от общего числа) - таблица 2. В основной группе 4 в условиях ОНГГ ЛП<sub>у.п.</sub> найден равным 662,0±18,2 с - РК-111 статистически значимо ухудшает состояние животных в сравнении с плацебо (P = 0,042, t-критерий Стьюдента); число особей с низ-

кой чувствительностью к действию гипоксии равно 16.7% от общего числа (в 3,3 раза меньше, чем на фоне плацебо); число погибших животных - 16.7% (табл. 2, рис. 2). ЛП<sub>у.п.</sub> у животных, леченых комбинацией РКa (15 мг/кг) + РКт (50 мг/кг), равен 759,1±26,1 с; число мышей с низкой чувствительностью ОНГГ - 6 из 7 (85,7%); гибели животных не отмечено (0 из 7 - 100%). Таким образом, при введении указанной комбинации отмечается тенденция к отсрочке и ослаблению негативных послед-

ствий гипоксического воздействия (табл. 2, рис. 2).

У мышей контрольной группы 3, основной группы 3 и основной группы 4, плавших с ГО на 25-е сут. после гипоксии,

отмечены резкие межгрупповые различия показателей работоспособности, отчетливо проявляющиеся в 3-ей серии проплывов (рис. 1).



- достоверность различий между основной группой 4 и контрольной группой 3,
- $p < 0,05$ ,  $t$ -критерий Стьюдента;
- достоверность различий между основной группой 3 и основной группой 4,  $p < 0,05$ ,  $t$ -критерий Стьюдента

Рис. 2. Влияние стимуляторов работоспособности РКа+РКт и РК-111 на устойчивость нелинейных мышей к острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией

Применение РК-111 накануне гипоксии статистически значимо увеличивает сроки прохождения участков дистанции и всего пути животными при оценке в отдаленные сроки после ОНГГ(25-е сут) в сравнении с плацебо (по критериям  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T$ ,  $P < 0,001$  -  $P = 0,024$ , ANOVA) и с испытуемой комбинацией (по показателям  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T$ ,  $P = 0,002-0,012$ , ANOVA). У мы-

шей, леченых комбинацией РКа+РКт, напротив, в тех же экспериментальных условиях отмечается достоверное снижение степеней утомления в сравнении с животными, получавшими плацебо (по критериям  $T_2-T_1$  и  $T_3-T_1$ ,  $P = 0,04$  и  $P = 0,003$ , ANOVA) или референтный образец (табл. 1, рис. 1.)

Таблица 2 - Влияние комбинации соединений РКа+РКт и соединения РК-111 на устойчивость нелинейных мышей к острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией

| Группа               | Вводимые вещества (доза)        | ЛП у.п., с                                   | Число погибших животных/сут |              |              |
|----------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|--------------|--------------|
|                      |                                 |  | 1 сут                       | 2 - 25 сут   | 1-25 сут     |
| Контрольная группа 3 | вода очищенная                  | 726,5±12,9<br>$P_1 = 0,042$                  | 4<br>(12,9%)                | 0<br>(0%)    | 4<br>(12,9%) |
| Основная группа 3    | РКа (15 мг/кг) + РКт (50 мг/кг) | 759,1±26,1<br>$P_2 = 0,013$                  | 0<br>(0%)                   | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)    |
| Основная группа 4    | РК-111 (60 мг/кг)               | 662,0±18,2<br>$P_1 = 0,042$<br>$P_2 = 0,013$ | 1<br>(16,7%)                | 1<br>(16,7%) | 2<br>(33,3%) |

Примечания:

1 Введение исследуемых соединений и плацебо (вода очищенная) осуществлялось интрагастрально в объеме 0,1 мл /10,0 г массы тела животного за 30 минут до гипоксии;

2  $P_1$  – достоверность различий между основной группой 4 и контрольной группой 3,  $t$ -критерий Стьюдента;

3  $P_2$  – достоверность различий между основной группой 3 и основной группой 4,  $t$ -критерий Стьюдента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов показано, что комбинация РКa+РКt и РК-111 существенно снижают степень утомления здоровых мышей в плавательном тесте по G.Kiplinger. Введение соединения РК-111 накануне острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме достоверно ухудшает состояние животных в сравнении с плацебо, а комбинация РКa + РКt в этих условиях не оказывает отрицательного влияния (отмечена тенденция к отсрочке и ослаблению негативных проявлений). Применение РК-111 накануне гипоксии значительно повышает, а введение тестируемой комбинации достоверно снижает степень утомления животных в плавательном тесте при оценке в отдаленные сроки после гипоксии (25-е сут.).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сейфулла, Р.Д. Спортивная фармакология: справочник / Р.Д. Сейфулла.- М.: «ИПК Московская правда», 1999. – 117 с.
2. О классификации гипоксических состояний / А.З.Колчинская // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1981. - Вып. 4. - С. 3-10.
3. Макарова, Г.А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов / Г.А.Макарова.- М.: «Советский спорт», 2003.- 160 с.
4. Кулиненков, О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: Коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат / О.С.Кулиненков – М.: «Советский спорт», 2006.– 240 с.
5. Philipp Kaufmann [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. – Vol. 47. – P. 405-410. Mode of access: <http://www.Cardiosite.ru> – Date of access: 27.01.2006.
6. Кручинский, Н.Г. Запрещенный список-2007 (Серия «осторожно: допинг!»). Международный стандарт) / Н.Г.Кручинский, С.М.Самохин. – Учр. «Национальное антидопинговое агентство», Мн.: ЧУП «Альтиора-Живые Краски», 2006 – 16 с.

7. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков [и др.]; - М.: Медицина", 1984. -208 с.

8. Воронина, Т.А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ЗАО «ИАА «Ремедиум», 2000. - С. 153-158.

### SUMMARY

E.V. Kravchenko, I.V. Zhebrakova,  
E.M.Tumar

### COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFECTS OF PERFORMANCE STIMULATORS IN NORMAL AND HYPOXIC ANIMALS

The recent research data show that some performance stimulators are not efficient in the conditions of hypoxia; moreover, they can worsen psychical and physical state beside of subjective feeling of relief. We have carried out the comparative assessment of effect of "RKt" (neuroprotective and metabolic substance) + "RKa" (antiaggregant) combination and of referential stimulator of performance "RK-111" on the fatigability of normal mice in swimming procedure, on their resistance to the acute normobaric hypoxia with hypercapnia in hermetic chamber (АННН), and on their performance indices 25 days after the hypoxia. It has been found that both "RKa" + "RKt" and "RK-111" impede fatigue onset in normal mice. The infusion of "RK-111" one day before АННН worsens considerably the animals' state against the placebo background, meanwhile the "RKa" + "RKt" combination does not exert negative effect (there is a tendency to its delay and weakening). In remote terms after hypoxia, the use of "RK-111" one day before АННН significantly increases the fatigue level, and use of "RKa" + "RKt" combination verifiably decreases it.

Поступила 24.01.2008 г.

\*\*\*\*\*