

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ким А.Е.<sup>1</sup>,  
Шустов Е.Б.<sup>2</sup>,  
Ганапольский В.П.<sup>1</sup>,  
Зайцева И.П.<sup>3</sup>,  
Лемещенко А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Минобороны России

(194044, г. Санкт-Петербург,

ул. Академика Лебедева, 6, Россия)

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-клинический центр

токсикологии имени академика

С.Н. Голикова» ФМБА России

(192019, г. Санкт-Петербург,

ул. Бехтерева, 1, Россия)

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский

государственный университет

имени П.Г. Демидова»

(150003, г. Ярославль, ул. Советская, 14,

Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Ким Алексей Евгеньевич,

e-mail: alexpann@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Типовым экстремальным фактором является гипоксия, которая существенно влияет на возможность выполнения задач профессиональной деятельности, в частности – физических нагрузок различной интенсивности. Физические и нервно-эмоциональные нагрузки в условиях гипоксии могут приводить к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов с развитием экстремальных и критических состояний.

**Цель исследования.** Количественная оценка влияния гипоксии на физическую работоспособность лабораторных животных на разных уровнях их естественной резистентности.

**Методы исследования.** Моделирование гипоксии осуществлялось методами барокамерного подъёма лабораторных животных и введения метгемоглобинообразователя. Устойчивость к гипоксической гипоксии оценивалась по критерию высотного порога, гемической – по времени жизни. Критерием функционального состояния лабораторных животных была их способность к выполнению физических нагрузок, которая создавалась бегом животных на тредбане или предельным плаванием с грузом.

**Результаты исследования.** Высота 3500 м вызывает снижение физической работоспособности крыс-самцов на треть от уровня нормоксии, высота 5000 м – снижение в 2 раза, высота 6500 м – снижение в 4 раза, а на высоте 8000 м выполнение беговых физических нагрузок крысами становится невозможным. Лёгкая степень гемической гипоксии вызывает снижение времени плавания практически в 2 раза, что соответствует влиянию на работоспособность высоты 5000 м, а гемическая гипоксия умеренной степени снижает время плавания более чем в 3 раза, что примерно соответствует влиянию высоты 6000 м.

Уровень устойчивости к гипоксии оказывает умеренное влияние на физическую работоспособность, а фактор низкого уровня физической работоспособности практически не оказывает влияние на устойчивость к гипоксии (28 % и 7 % вариативности признака соответственно). У животных с исходно низким уровнем устойчивости к гипоксии отмечается также снижение работоспособности в среднем на 20 %.

**Заключение.** Гемическая гипоксия является адекватной моделью в исследованиях с комплексным воздействием различных экстремальных факторов. Оптимальным является моделирование гипоксии лёгкой степени, вызванной введением нитрита натрия в дозе 30 мг/кг.

**Ключевые слова:** гипоксия, биомоделирование, лабораторные животные, резистентность к гипоксии, физические нагрузки

**Для цитирования:** Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П., Зайцева И.П., Лемещенко А.В. Патологические аспекты взаимодействия гипоксии и физической нагрузки (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 259-267. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.26

Статья поступила: 13.04.2022

Статья принята: 13.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE INTERACTION OF HYPOXIA AND PHYSICAL LOAD (EXPERIMENTAL STUDY)

Kim A.E. <sup>1</sup>,  
Shustov E.B. <sup>2</sup>,  
Ganapolsky V.P. <sup>1</sup>,  
Zaitseva I.P. <sup>3</sup>,  
Lemeshchenko A.V. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy  
(Akademika Lebedeva str. 6,  
Saint Petersburg 194044,  
Russian Federation)

<sup>2</sup> Golikov Research Clinical Center  
of Toxicology (Bekhtereva str. 1,  
Saint Petersburg 192019,  
Russian Federation)

<sup>3</sup> P.G. Demidov Yaroslavl State University  
(150003, Yaroslavl, Sovetskaya str. 14,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Alexey E. Kim,**  
e-mail: alexpann@mail.ru

### ABSTRACT

**Background.** A typical extreme factor is hypoxia, which significantly affects the ability to perform tasks of professional activity, in particular, physical activity of various intensity. Physical and neuro-emotional stress under conditions of hypoxia can cause the breakdown of compensatory and adaptive mechanisms with the development of extreme and critical conditions.

**The aim of the study.** Quantitative assessment of the effect of hypoxia on the physical performance of laboratory animals at different levels of their natural resistance.

**Research methods.** Modeling of hypoxia was carried out by the methods of pressure chamber rise of laboratory animals and the administration of a methemoglobin former. Resistance to hypoxic hypoxia was assessed by the criterion of the threshold elevation, to hemic hypoxia – by the lifetime. The criterion for the functional state of laboratory animals was their ability to perform physical activity, which was created by treadmill run or swimming with a load.

**Results of the study.** An altitude of 3500 m causes a decrease in the physical performance of male rats by a third of normoxia level; an altitude of 5000 m – decrease by two times; an altitude of 6500 m – decrease by four times, and at an altitude of 8000 m makes running physical activity by rats impossible. A mild degree of hemic hypoxia causes a decrease in swimming time by almost 2 times, which corresponds to the effect of an altitude of 5000 m on the working capacity; and a moderate degree of hemic hypoxia causes a decrease in swimming time by more than 3 times, which approximately corresponds to the effect of an altitude of 6000 m.

The level of resistance to hypoxia has a moderate effect on physical performance, and the factor of a low level of physical performance has almost no effect on the resistance to hypoxia (28 % and 7 % of the trait variability respectively). In animals with an initially low level of resistance to hypoxia, there is also a decrease in working capacity by an average of 20 %.

**Conclusion.** Hemic hypoxia is an adequate model in studies with a complex effect of various extreme factors. Simulation of mild hypoxia caused by the administration of 30 mg/kg of sodium nitrite is an optimal method.

**Key words:** hypoxia, biomodeling, laboratory animals, resistance to hypoxia, physical activity

Received: 13.04.2022

Accepted: 13.10.2022

Published: 08.12.2022

**For citation:** Kim A.E., Shustov E.B., Ganapolsky V.P., Zaitseva I.P., Lemeshchenko A.V. Pathophysiological aspects of the interaction of hypoxia and physical load (experimental study). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 259-267. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.26

## ОБОСНОВАНИЕ

Характерное для XXI века вовлечение в интенсивную промышленную деятельность регионов Крайнего Севера, полярных акваторий и морских глубин, высокогорья, разработка проектов лунных и марсианских баз делают актуальной проблему медицинского сопровождения профессиональной деятельности в экстремальных условиях. Типовым экстремальным фактором является гипоксия, которая существенно влияет на возможность выполнения человеком задач профессиональной деятельности, в частности физических нагрузок различной интенсивности. Выполнение в условиях гипоксии задач, связанных с физическими и нервно-эмоциональными нагрузками, может приводить к предельному напряжению и срыву компенсаторно-приспособительных механизмов с развитием экстремальных и критических состояний. Переносимость подобных нагрузок определяется индивидуальным уровнем врождённой и приобретённой резистентности организма к гипоксическому воздействию. Очевидно, что разработка средств повышения физической работоспособности в условиях гипоксического воздействия требует изучения взаимодействия механизмов, определяющих индивидуальную резистентность к гипоксии с механизмами снижения физической работоспособности в условиях утомления, что требует количественной оценки взаимовлияния этих факторов друг на друга, в том числе на разных уровнях резистентности к гипоксии и физической работоспособности [1]. Важным фактором такого взаимодействия является то, что физическая нагрузка сама по себе вызывает в организме комплекс изменений гипоксического характера (формирование кислородного долга, накопление лактата, метаболический ацидоз, истощение запасов гликогена в скелетных мышцах, печени и миокарде, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина, изменения проницаемости аэрогематического барьера и газообменной функции лёгких и др.), которые принято называть гипоксией физической нагрузки [2–4].

Всё вышеуказанное подчёркивает необходимость разработки методов оценки комплексного действия гипоксии на организм человека и моделирования такого воздействия на лабораторных животных в ходе доклинической оценки эффективности различных методов и средств коррекции функционального состояния. Однако при этом возникает ряд трудностей методического и технического характера. В исследованиях с добровольцами основной метод создания гипоксии – барокамерный подъём или вдыхание гипоксических газовых смесей, т. е. при этом у человека формируется гипоксическая гипоксия, нормобарическая или гипобарическая. Оба этих метода совместимы с наиболее распространёнными методиками оценки работоспособности (велоэргометрия, тестирование на бегущей дорожке, степ-тест и др.). Принципиально иная картина отмечается в исследованиях на животных, изучение работоспособности которых осуществляется в беговых или плавательных нагрузочных тестах. При этом ни лабораторные барокамеры для животных, ни лабораторные гипоксикаторы для животных техниче-

ски не приспособлены для выполнения в них ни беговых, ни плавательных нагрузочных проб. В нашем исследовании была использована барокамера для людей, в которой размещался тредбан для животных, а проводящий тестирование исследователь при этом сам подвергался воздействию гипобарической гипоксии. Поэтому в биомедицинских исследованиях возникает необходимость использовать другие методы формирования у животных гипоксических состояний, к наиболее простым из которых относится гемическая с введением метгемоглобинообразователей. При этом тестирование работоспособности может осуществляться стандартными плавательными нагрузочными тестами. Необходимо учитывать, что в практике биомедицинских исследований известно сочетанное изучение физической работоспособности и температурного экстремального фактора (гипертермии или гипотермии, задаваемой температурой воды, в которой плавают животные), но нам не удалось найти валидизированную методику изучения сочетанного воздействия гипоксии и физических нагрузок на лабораторных животных.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количественная оценка влияния гипоксии на физическую работоспособность лабораторных животных на разных уровнях их естественной резистентности к гипоксии.

## МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** В ходе исследования в отдельных сериях последовательно решались следующие задачи (табл. 1):

**Условия проведения.** Воздействие гипоксии осуществлялось разными способами в зависимости от конкретных задач серии исследования. В серии 1 исследований использовалась модель бега животных на тредбане в условиях барокамерного подъёма белых крыс на хорошо переносимые для этого вида животных высоты (3500, 5000, 6500 и 8000 м). Подъём осуществлялся со скоростью 50 м/с в соответствии с рекомендациями Н.Н. Каркищенко и соавт. [5].

В серии 2 использована гемическая гипоксия. В основе острой гемической гипоксии лежит уменьшение кислородной ёмкости крови (например, при метгемоглобинемии). Для этого животным вводят внутривенно натрия нитрит (200 или 300 мг/кг для мышей или крыс соответственно). При внутривенном пути введения в этих дозах 100%-я гибель животного наступает через 13–17 мин, при подкожном пути введения – через 27–30 мин. При необходимости моделирования лёгкой степени гемической гипоксии (метгемоглобин крови 18–20 %) животным подкожно вводят нитрит натрия ( $\text{NaNO}_2$ ) в дозе 3 мг/100 г массы тела, для моделирования средней степени гипоксии (метгемоглобин крови 35–36 %) используется введение нитрита натрия в дозе 5 мг/100 г массы тела [6].

ТАБЛИЦА 1  
СЕРИИ ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕШАЕМЫЕ В НИХ ЗАДАЧИ

№ серии	Группы животных	Используемые методики	Кол-во животных
1	Недифференцированные по уровню устойчивости к гипоксии животных	Бег животных на тредбане в барокамере	60
2		Вынужденное плавание с грузом 5 % на фоне гемической гипоксии	20
3	Животные с высоким или низким уровнем устойчивости к гипоксии	Вынужденное плавание с грузом 10 % от массы тела	60
4	Животные с высоким и низким уровнем физической работоспособности	Определение высотного порога	60
<b>Итого животных</b>			<b>200</b>

TABLE 1  
RESEARCH SERIES AND TASKS SOLVED IN THEM

В серии 3 для разделения животных по уровню устойчивости к гипоксии, а в серии 4 – для оценки уровня устойчивости к гипоксии – использована методика определения высотного порога животных. Для этого лабораторные животные поднимались в барокамере со скоростью 165 м/с до начальной площадки 9000 м, пребывали на этой высоте в течение 5 мин и вновь поднимались с той же скоростью до следующей площадки на 1000 м выше. Данный цикл осуществлялся до фиксации у животного агонального дыхания. Высота, на площадке которой было зафиксировано агональное дыхание, и является индивидуальным высотным порогом для данного животного. Для перевода дискретной шкалы в непрерывную использовалась дробная высотная шкала, при которой целая часть равна высоте площадки в километрах, а дробная – отношению длительности жизни на этой высоте в секундах к длительности площадки (300 с). Животные, высотный порог которых менее 12 км, будут относиться к низкоустойчивым к гипоксии, с высотным порогом от 12 до 13,5 км – к среднеустойчивым, с высотным порогом более 13,5 км – высокоустойчивым [7].

Оценка **физической работоспособности** проводится по времени выполнения животными физической нагрузки до отказа. Нагрузка при этом может создаваться или бегом на тредбане, или плаванием с грузом. Максимальные скорости потребления кислорода у крыс достигаются при скорости бега 43–53 м/мин [5], при этом максимальная длительность бега крыс не превышает 30 минут. Для оценки физической работоспособности при гипобарической гипоксии использован тест бега животных на тредбане до отказа со следующими параметрами: угол подъёма ленты дорожки составлял 10°, скорость движения ленты – 40 м/мин. Важным условием стандартизации исследования является предварительный отбор животных по массе тела с исключением из исследования избыточно агрессивных животных, а также предварительная тренировка животных по 5–10 мин на небольшой скорости на протяжении 2–3 дней.

Для проведения теста предельного плавания лабораторным животным в области крестца к шкуре прикрепляется груз, пропорциональный весу животного. В се-

рии 2 с учётом одновременного воздействия гемической гипоксии и физической нагрузки использовался груз, равный 5 % от массы тела; в серии 3 – груз, равный 10 % от массы тела. Предварительно животные проходят ознакомление с выполнением теста (как минимум трёхкратно, с интервалом в 2–3 дня). Животные, при предварительном тестировании физической работоспособности которых полученные результаты более чем на 35 % отклоняются от средних значений, при рандомизации исключаются из исследования.

В серии 4 для оценки уровня физической работоспособности животных и их разделения на подгруппы использовалась методика трёхкратного предъявления плавательного теста с грузом 10 % от массы тела с 5-минутным интервалом. При этом параметром разделения является коэффициент утомляемости животных (КУ), отражающий отношение времени плавания в третьей попытке (Т3) ко времени в первом выполнении (Т1) теста ( $KY = 1 - T3/T1$ ). При  $KY < 0,6$  животные могут быть отнесены к группе с низкой утомляемостью (высокой работоспособностью), при КУ в диапазоне от 0,61 до 0,8 – к группе со средней утомляемостью, при  $KY > 0,8$  – к группе с высокой утомляемостью (низкой работоспособностью) [8].

**Исходы исследования.** Организация исследования позволила всесторонне на уровне конечных точек переносимости экстремальных воздействий (время жизни, летальность, время выполнения физической нагрузки до отказа) оценить комплексное воздействие экстремальных факторов.

**Требования к животным, их содержанию, порядку обращения.** Исследование проводилось на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.) и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в вентилируемых клетках при температуре воздуха 20–22 °С, относительной влажности 40–60 %, световом режиме 12:12 с включением света в 8.00. Использовался полноценный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», Москва),

при свободном доступе к водопроводной питьевой воде. После завершения эксперимента животные выводились из исследования в соответствии с утверждённым Протоколом. Биоматериал утилизировался в соответствии с «Ветеринарно-санитарными правилами сбора, утилизации и уничтожения биологических отходов» (в ред. Приказа Минсельхоза РФ от 16.08.2007 № 400). Протокол исследования был разработан в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» и одобрен биоэтической комиссией ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России.

**Статистический анализ.** Полученные экспериментальные материалы были сведены в аналитическую базу данных в процессоре электронных таблиц Excel (Microsoft Corp., США) и обрабатывались с помощью пакета прикладных программ «Анализ данных». Статистическая значимость различий между группами оценивалась для параметрических показателей методом ANOVA, для непараметрических показателей типа времени жизни – по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости контролируемых факторов и их взаимодействия использовались

процедуры однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки влияния контролируемого фактора «уровень гипоксии» был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены в таблице 2.

Установлено, что 94 % вариации показателя длительности бега при гипоксической гипоксии определяется именно уровнем гипоксии, и только 6 % – другими факторами. Анализ динамики центроидов групп показывает, что 50 %-е снижение уровня физической работоспособности соответствует подъёму лабораторных животных на высоту 5000 м, а на высоте 8000 м выполнение физических нагрузок для лабораторных животных становится невозможным.

В серии 2 с учетом того, что на животных будет оказывать воздействие предельно переносимая физическая нагрузка, гемическая гипоксия моделировалась на двух уровнях метгемоглобинемии – лёгкая (доза нитрита натрия – 30 мг/кг) и умеренная (доза нитрита натрия – 50 мг/кг). Интенсивность нагрузки обеспечивалась фиксацией груза, равного 5 % от массы тела. Ре-

ТАБЛИЦА 2  
ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ, ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БЕГА НА ТРЕДБАНЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПЕРСИОННОГО ОДНОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

TABLE 2  
THE EFFECT OF HYPOBARIC HYPOXIA ON THE PHYSICAL PERFORMANCE OF ANIMALS, THE DURATION OF TREADMILL RUN: THE RESULTS OF ONE-WAY ANOVA ANALYSIS

Центроиды групп по высотам, мин					F-критерий	Коэффициент детерминации D	Статистическая значимость p
0 м	3500 м	5000 м	6500 м	8000 м			
23,2	14,8	12	6	0,4	463	0,94	$6 \times 10^{-70}$
100 %	63,9 %	51,8 %	24,7 %	2,0 %	-	-	-

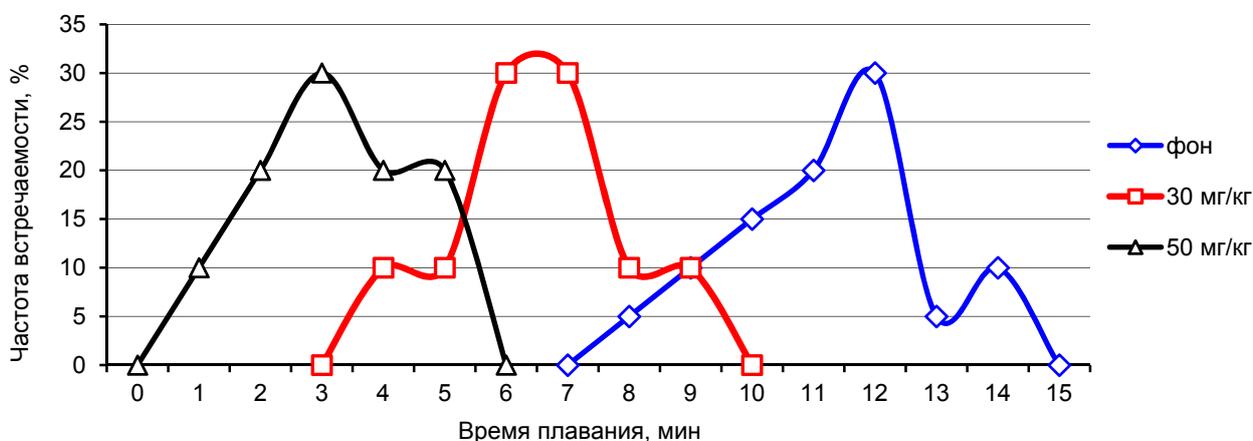


РИС. 1.  
Частотные кривые встречаемости значений времени предельного плавания животных с грузом 5 % от массы тела в воде термонейтральной температуры

FIG. 1.  
Frequency curves of the occurrence of the time values of extreme swimming of animals with a load of 5 % of body weight in thermal neutral water

зультаты данного исследования представлены на рисунке 1 и в таблице 3.

Анализ рисунка 1 показал, что время плавания животных с грузом 5 % от массы тела (фоновое исследование) не может быть охарактеризовано как близкое к нормальному статистическому распределению, что требует применения непараметрических методов статистического анализа. Влияние гемической гипоксии существенно сказывается на физической работоспособности животных (табл. 3).

Так, в проведённом исследовании 85 % всей вариации показателя времени плавания может быть отнесено к действию гемической гипоксии на организм животных ( $p = 7 \times 10^{-16}$ ), причём даже лёгкая степень гемической гипоксии вызывает снижение времени плавания практически в 2,5 раза, а гемическая гипоксия умеренной степени – более чем в 3 раза.

В серии 3 животные были разделены на три подгруппы по уровню высотного порога с последующим тестированием физической работоспособности животных в тесте предельного плавания с грузом 10 % от массы тела. Проведение факторного дисперсионного анализа показало, что уровень устойчивости животных к гипоксии оказывает существенное и статистически значимое влияние на их физическую работоспособность (табл. 4).

Как показало проведённое исследование, 28 % всей вариации показателя времени предельного плавания может быть отнесено к действию механизмов, определяющих уровень устойчивости животных к гипоксии –

в большей степени это может быть отнесено к низкому уровню устойчивости к гипоксии. Так, по сравнению с животными, устойчивость к гипоксии которых является средней, в группе низкоустойчивых животных время выполнения предельно переносимой смешанной аэробно-анаэробной физической нагрузки было ниже на 22 %, и эти отличия были статистически значимыми ( $p = 0,03$ ). В то же время группа высокоустойчивых к гипоксии животных практически не отличалась от среднеустойчивых (+5 %;  $p = 0,23$ ).

В серии 4 исследований оценивалось влияние уровня выносливости как показателя физической работоспособности животных на их устойчивость к гипобарической гипоксии. Результаты этой серии исследований представлены в таблице 5.

Проведённое исследование показало, что высотный порог, а следовательно, и уровень устойчивости к гипоксии у животных мало зависят от уровня их физической работоспособности. В целом только 7 % вариативности показателя высотного порога может быть объяснено разным уровнем выносливости животных. Анализ в полярных группах показывает, что животные с высоким уровнем выносливости характеризуются и более высоким уровнем устойчивости к гипоксии, однако это не отражается на группе животных со средним уровнем физической работоспособности. Полученные данные показывают, что механизмы физической работоспособности и устойчивости к гипоксии существенно различаются для основной массы животных.

**ТАБЛИЦА 3**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ЛЁГКОЙ И УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНЕЙ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ**

Центроиды групп (время плавания, мин)			F-критерий	Коэффициент детерминации D	Статистическая значимость p
фон	30 мг/кг	50 мг/кг			
11,2	6,5	3,2	104,1	0,85	$7 \times 10^{-16}$
100 %	58 %	29 %	–	–	–

**TABLE 3**  
**THE RESULTS OF A ONE-WAY ANOVA ANALYSIS OF THE EFFECT OF MILD AND MODERATE HEMIC HYPOXIA ON THE PHYSICAL PERFORMANCE OF ANIMALS**

**ТАБЛИЦА 4**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ УРОВНЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ (ТЕСТ ПРЕДЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ С ГРУЗОМ 10 % ОТ МАССЫ ТЕЛА)**

Центроиды групп по устойчивости к гипоксии (время плавания, с)			Коэффициент детерминации D	Статистическая значимость p
низкая (n = 18)	средняя (n = 26)	высокая (n = 16)		
92	118	124	0,28	$6 \times 10^{-5}$
78 % ( $p = 0,03^*$ )	100 %	105 % ( $p = 0,23^*$ )	–	–

**TABLE 4**  
**THE RESULTS OF A ONE-WAY ANOVA ANALYSIS OF THE EFFECT OF THE LEVEL OF INDIVIDUAL RESISTANCE TO HYPOXIA ON THE PHYSICAL PERFORMANCE OF ANIMALS IN NORMOXIA CONDITIONS (EXTREME SWIMMING TEST WITH A LOAD OF 10 % OF BODY WEIGHT)**

Примечание. \* – статистическая значимость различий с группой среднеустойчивых к гипоксии животных.

**ТАБЛИЦА 5**  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЖИВОТНЫХ НА ИХ ИНДИВИДУАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ (МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫСОТНОГО ПОРОГА)**

Центроиды групп по уровню физической работоспособности (высотный порог, км)			Коэффициент детерминации D	Статистическая значимость p
низкая (n = 14)	средняя (n = 31)	высокая (n = 15)		
11,5	12,4	13,8	0,07	0,04
93 % (p = 0,36*)	100 %	111 % (p = 0,17*)	-	-

**Примечание.** \* – статистическая значимость различий с группой животных со средним уровнем физической работоспособности.

**TABLE 5**  
**THE RESULTS OF ONE-WAY ANOVA ANALYSIS OF THE EFFECT OF THE LEVEL OF PHYSICAL PERFORMANCE OF ANIMALS ON THEIR INDIVIDUAL RESISTANCE TO HYPOXIA (METHOD FOR DETERMINING THE THRESHOLD ELEVATION)**

## ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной остановки выполнения физической нагрузки максимальной и субмаксимальной мощностью может быть возникающее по ГАМК-ергическому механизму ограничение интенсивности потока импульсов, следовой деполяризации электровозбудимых нейрональных мембран, а также формирование специфического состояния парабриоза при сверхэкстремальной работе нейронов [9]. Физические нагрузки субмаксимальной мощности вызывают некомпенсируемое изменение гомеостаза, вызванного лактацидозом, накоплением в крови аммиака, снижением уровня глюкозы в крови и запасов гликогена в мышцах и печени, метаболическим ограничением сократительной функции миокарда. Аналогичные по своим метаболическим последствиям и снижению нервно-мышечной регуляции изменения могут формироваться в скелетных мышцах. В совокупности при работе максимальной и субмаксимальной мощности можно констатировать, что ограничения в возможности выполнения физической нагрузки будут характеризовать нарушения центральных механизмов системы организации и координации движений заданного темпа и интенсивности.

Возможность выполнения физических нагрузок большой мощности в условиях развития утомления определяется резервными возможностями системы обеспечения дыхания и кровообращения по компенсации нарастающих сдвигов кислотно-основного баланса, снижению уровня глюкозы в крови, повышению температуры ядра тела.

Развитие утомления при длительных физических нагрузках умеренной мощности сопряжено с истощением углеводного резерва в скелетных мышцах, миокарде и печени, нарушением питания нейронов, накоплением недоокисленных метаболитов и снижением энергогенерирующих возможностей митохондрий. С истощением резервов терморегуляции и гомеостатического регулирования, замыкающихся на циркуляцию крови и функцию внешнего дыхания, во многом связана невозможность продолжения выполнения физических нагрузок [10–13]. Снижение энергетических возможностей мито-

хондрий по генерации аденозинтрифосфата (АТФ) является ключевым моментом для гипоксии любого генеза. При этом в организме отмечается снижение концентрации креатинфосфата и АТФ в головном мозге при увеличении содержания продуктов его деградации (аденозиндифосфата, аденозинмонофосфата, неорганического фосфата). Это приводит к нарушениям мембранного транспорта, процессов биосинтеза и других функций клетки [14], а также к внутриклеточному лактацидозу, увеличению внутриклеточной концентрации свободного кальция и активации перекисного окисления липидов.

При формировании гипоксии физической нагрузки центральным звеном снижения работоспособности становится дефицит макроэргов в клетках. Основным источником энергии на короткое время становится анаэробный гликолиз. Необходимо учитывать, что и в условиях гипоксии, и в условиях интенсивных физических нагрузок доставка кислорода в организм зависит от разнообразных условий [15, 16]. Отклонения от оптимального уровня работы кислородтранспортных механизмов организма, ведущих к дефициту кислорода в тканях, могут стать причиной тканевого энергодефицита и основной негативного взаимодействия при одновременном воздействии гипоксии и физических нагрузок.

Несмотря на разные молекулярные механизмы формирования гипоксической и гемической гипоксии, взаимодействие гипоксического фактора и предельно переносимой физической нагрузки, вероятнее всего, осуществляется на более глубоком, с точки зрения внутриклеточных процессов, уровне – митохондриальных процессов генерации АТФ и его повышенного расходования на физическую работу [1, 17, 18]. Это позволяет считать предлагаемую экспериментальную модель изучения совместного воздействия гипоксии и физических нагрузок корректной с точки зрения единого механизма обеспечения энергопродукции клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее вероятным механизмом развития синдрома взаимного отягощения при воздействии гипоксии

и физической нагрузки является нарушение генерации АТФ в процессе фосфорилирующего митохондриального окисления, который является общим звеном патогенеза различных экстремальных состояний.

В условиях нормобарической гипоксии высота 3500 м вызывает снижение физической работоспособности лабораторных животных на треть от уровня нормоксии, высота 5000 м – в 2 раза, высота 6500 м – в 4 раза, а на высоте 8000 м выполнение беговых физических нагрузок крысами становится невозможным.

Гемическая гипоксия является адекватной моделью для использования в исследованиях с комплексным воздействием различных экстремальных факторов. Оптимальным может быть моделирование гипоксии лёгкой степени, вызванной введением нитрита натрия в дозе 30 мг/кг, или умеренной гипоксии (доза нитрита натрия – 50 мг/кг), если анализируемые экстремальные факторы характеризуются низким уровнем взаимодействия.

Контролируемый фактор устойчивости к гипоксии оказывает умеренное влияние на уровень физической работоспособности (28 % вариативности показателя), в то время как фактор низкого уровня физической работоспособности практически не оказывает влияние на устойчивость к гипоксии (7 % вариативности признака). У животных с исходно низким уровнем устойчивости к гипоксии отмечается также снижение работоспособности в среднем на 20 %.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkh Patol.* 2021; 83(2): 52-61. doi: 10.17116/patol20218302152
2. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. В: *Физиология адаптационных процессов.* М.: Наука; 1986: 10-76.
3. Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии.* М.: РАН; 2019.
4. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. *Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция.* 2018.
5. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Капаназде Г.Д., Фокин Ю.В., и др. *Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации МР21.43.* М.: ФМБА России; 2017.
6. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капаназде Г.Д., Ревякин А.О., Семенов Х.Х., и др. *Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: методические рекомендации МР21-44-2017.* М.: ФМБА России; 2017.

7. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х. Анализ параметров индивидуальной устойчивости лабораторных животных к гипоксии в интересах биологического моделирования нейропротекторного и антигипоксического действия лекарственных средств. *Биомедицина.* 2013; 1(4): 149-157.

8. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Фокин Ю.В., Алимкина О.В. Особенности интерпретации показателей работоспособности лабораторных животных по плавательным тестам с нагрузкой. *Биомедицина.* 2016; (4): 34-36.

9. Semyanov AV. GABA-ergic inhibition in the CNS: Types of GABA receptors and mechanisms of tonic GABA-mediated inhibitory action. *Neurophysiology.* 2002; 34(1): 71-80. doi: 10.1023/A:1020274226515

10. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности. В: *Фармакологическая регуляция процессов утомления.* М.; 1982: 7-33.

11. Вайнштейн Х.И. *Утомление.* М.: Физкультура и спорт; 1967.

12. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц. *Работоспособность. Утомление. Коррекция.* М.: КНОРУС; 2019.

13. Grandjean E. Fatigue: Its physiological and psychological significance. *Ergonomics.* 1968; 11(5): 427-436. doi: 10.1080/00140136808930992

14. Виноградов В.М. Поддержание жизни в экстремальных условиях. В: *Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям.* Кишинев: Штиинца; 1973: 105-127.

15. Рожков В.П., Трифонов М.И., Бурых Э.А., Сороко С.И. Оценка индивидуальной устойчивости человека к острой гипоксии по интегральным характеристикам структурной функции многоканальной ЭЭГ. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019; 105(7): 832-852. doi: 10.1134/S0869813919070082

16. Van Liere EJ, Stickney JC. *Hypoxia.* Chicago: Academic Medicine; 1964.

17. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2011; 9(3): 31-48.

18. Thomas LW, Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(9): 1759-1777. doi: 10.1007/s00018-019-03039-y

## REFERENCES

1. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkh Patol.* 2021; 83(2): 52-61. doi: 10.17116/patol20218302152
2. Meerson FZ. Basic patterns of individual adaptation. In: *Physiology of adaptation processes.* Moscow: Nauka; 1986: 10-76. (In Russ.).
3. Lukyanova L.D. *Signaling mechanisms of hypoxia.* Moscow: RAS; 2019. (In Russ.).
4. Novikov VS, Soroko SI, Shustov EB. *Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction.* 2018. (In Russ.).

5. Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, Berzin IA, Kapanadze GD, Fokin YuV, et al. *Biomedical (preclinical) study of drugs affecting physical performance: Guidelines MR21.43*. Moscow: FMBA of Russia; 2017. (In Russ.).
6. Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, Kapanadze GD, Revyakin AO, Semenov KhKh, et al. *Biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs: Guidelines MR21-44-2017*. Moscow: FMBA of Russia; 2017. (In Russ.).
7. Shustov EB, Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Semenov KK. Analysis of individual tolerance parameters of laboratory animals to hypoxia in biological modeling neuroprotective and antihypoxant action of medicines. *Journal Biomed*. 2013; 1(4): 149-157. (In Russ.).
8. Karkishchenko VN, Karkishchenko NN, Shustov EB, Berzin IA, Fokin YuV, Alimkina OV. Features of interpretation of laboratory animal health indicators in swimming tests with load. *Journal Biomed*. 2016; (4): 34-6. (In Russ.).
9. Semyanov AV. GABA-ergic inhibition in the CNS: Types of GABA receptors and mechanisms of tonic GABA-mediated inhibitory action. *Neurophysiology*. 2002; 34(1): 71-80. doi: 10.1023/A:1020274226515
10. Bobkov YuG, Vinogradov VM. Pharmacological correction of mental and physical performance. In: *Pharmacological regulation of fatigue processes*. Moscow; 1982: 7-33. (In Russ.).
11. Weinstein Kh.I. *Fatigue*. Moscow: Fizkultura i sport; 1967. (In Russ.).
12. Okovityi SV, Shustov EB, Bolotova VTs. *Working capacity. Fatigue. Correction*. Moscow: KNORUS; 2019. (In Russ.).
13. Grandjean E. Fatigue: Its physiological and psychological significance. *Ergonomics*. 1968; 11(5): 427-436. doi: 10.1080/00140136808930992
14. Vinogradov VM. Maintaining life in extreme conditions. In: *Increasing the body resistance to extreme influences*. Kishinev: Shtiintsa; 1973: 105-127.
15. Rozhkov VP, Trifonov MI, Burykh EA, Soroko SI. Estimation of individual human tolerance to acute hypoxia on the integral characteristics of the structure function of the multichannel EEG. *Russian Journal of Physiology*. 2019; 105(7): 832-852. (In Russ.). doi: 10.1134/S0869813919070082
16. Van Liere EJ, Stickney JC. *Hypoxia*. Chicago: Academic Medicine; 1964.
17. Zarubina IV. Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011; 9(3): 31-48. (In Russ.).
18. Thomas LW, Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76(9): 1759-1777. doi: 10.1007/s00018-019-03039-y

#### Сведения об авторах

**Ким Алексей Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (обитаемости) Научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: alexpann@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>

**Шустов Евгений Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы в запасе, главный научный сотрудник, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>

**Ганопольский Вячеслав Павлович** – доктор медицинских наук, полковник медицинской службы, научно-исследовательского отдела (обитаемости) Научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>

**Зайцева Ирина Петровна** – доктор биологических наук, профессор кафедры физического воспитания, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова», <https://orcid.org/0000-0001-8361-7409>

**Лемещенко Алексей Викторович** – кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, докторант кафедры патологической физиологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>

#### Information about the authors

**Alexey E. Kim** – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Research Department (Habitability), Research Center, Kirov Military Medical Academy, e-mail: alexpann@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>

**Evgeny B. Shustov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Retired Colonel of the Medical Service, Chief Research Officer, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>

**Vyacheslav P. Ganapolsky** – Dr. Sc. (Med.), Colonel of the Medical Service, Head of the Research Department (Habitability), Research Center, Kirov Military Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>

**Irina P. Zaitseva** – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Physical Education, P.G. Demidov Yaroslavl State University, <https://orcid.org/0000-0001-8361-7409>

**Alexey V. Lemeshchenko** – Cand. Sc. (Med.), Lieutenant Colonel of the Medical Service, Doctoral Student at the Department of Pathological Physiology, Kirov Military Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>