

© И.В. ЗАРУБИНА, В.П. ГАНАПОЛЬСКИЙ,  
П.В. АЛЕКСАНДРОВ, П.Д. ШАБАНОВ; 2007

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, кафедра фармакологии; акад. Лебедева ул., 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТЕОАДАПТОГЕННЫХ СВОЙСТВ ТРЕКРЕЗАНА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

### Резюме

В термобарокамере Табай (Япония) исследовали влияние холодового воздействия на физическую активность, умственную работоспособность и метаболический статус 75 добровольцев, мужчин 20–24 лет. Холодовое воздействие снижало показатели физической и умственной работоспособности, активность креатинфосфокиназы, супероксиддисмутазы, содержания восстановленного глутатиона и пирувата. Предварительный прием адаптогена трекрезана 0,2 г за 30 мин до исследования нормализовал изучаемые показатели физической активности и метаболического статуса. Сделан вывод о возможности использования трекрезана в качестве метеоадаптогена.

Зарубина И.В., Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Исследование метеоадаптогенных свойств трекрезана у здоровых добровольцев в условиях холодового воздействия // Психофармакол. биол. наркол. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 1459–1463.

### Ключевые слова

холодовое воздействие; метеоадаптогены; трекрезан; метаболизм; работоспособность

### ВВЕДЕНИЕ

Оптимизация функционального состояния и работоспособности человека в условиях холодового воздействия внешней среды остается актуальной задачей гражданского и военного здравоохранения. Физиолого-гигиеническая регламентация режима труда и отдыха, разработка средств защиты и акклиматизация в условиях холодного климата часто неэффективны. Сохранение жизни и здоровья в условиях низких температур зависит в первую очередь от активизации защитных физиологических систем организма и его приспособляемости. В то же время процесс адаптации к холоду развивается крайне медленно, что ограничивает применение методик холодовой тренировки, и, как правило, сопровождается ухудшением защитных свойств организма, усилением его восприимчивости к новым заболеваниям и обострением имеющихся хронических болезней. В результате адаптации снижается работоспособность и производительность труда в этот период времени.

В настоящее время известен широкий спектр методов коррекции функционального состояния организма и восстановления работоспособности в период адаптации к новым условиям среды обитания (психофизиологические, физиолого-гигиенические, электрофизиологические, рефлексотерапевтические и т.д.) [1, 6]. Однако для коррекции теплового состояния организма, повышения фригорезистентности тканей, и, следовательно, работоспособности человека более перспективным видится разработка и внедрение в повседневную практику фармакологических средств. Попытка использования таких средств неоднократно предпринималась [6, 10]. С этой целью применяли антигипоксанты, ноотропы, некоторые пептидные препараты [6, 8, 9]. Однако их эффективность в качестве метеоадаптогенов оказалась сравнительно низкой. В то же время в последние годы был предложен, экспериментально и клинически изучен и внедрен в широкую медицинскую практику новый синтетический адаптоген трекрезан, который можно рассматривать в качестве перспективного метеоадаптогена с широким спектром действия [5, 8, 9]. Следует отметить, что проблема фармакологической коррек-

ции резистентности к холодному стрессу — одна из наименее изученных областей фармакологии здорового человека. Поэтому внедрение метеoadаптогенов в практическую деятельность может существенно облегчить адаптацию человека к холодным условиям (вахтовый метод работы, миграция отдыхающих из жаркого климата в холодный, перелеты спецконтингентов, спортсменов из одной климатической зоны в другую и т. д.).

*Цель данного исследования* заключалась в изучении влияния трекрезана на физическую, умственную работоспособность и метаболический статус добровольцев-испытателей в условиях воздействия на организм холодного климата.

## МЕТОДИКА

Исследование проводили в климатической термокамере «Tabaj» (Япония), технические возможности которой позволяют имитировать микроклиматические условия любой географической точки земного шара. В исследовании принимали участие 75 человек. Все испытуемые добровольцы, мужчины в возрасте от 20 до 24 лет, по состоянию здоровья годные к службе в вооруженных силах. Исследование одобрено комитетом по этике Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ.

Оценка работоспособности и метаболического статуса проводилась в термокомфортных условиях и при воздействии холодного климата (температура внешней среды  $-10^{\circ}\text{C}$ , скорость движения воздуха 2,5 м/с, пребывание в течение 40 мин.).

С испытуемых, находящихся в состоянии покоя, снимали физиологические показатели. О состоянии сердечно-сосудистой системы судили по данным ЭКГ, показателям систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, пробы Руфье. Состояние дыхательной системы оценивали с помощью аппаратуры «Физиолог-М» по показателям частоты дыхания, минутного объема дыхания, пробы Штанге, пробы Генча. Мышечную силу исследовали на основании значений максимального мышечного усилия, а мышечную выносливость — по динамической динамометрии. Для определения координированности движений — тонкого показателя взаимодействия различных нервно-мышечных структур в процессе двигательного акта — определяли статическую и динамическую треморометрию.

Физическую работоспособность оценивали на велоэргометре по показателям статоэргометрической нагрузочной пробы  $\text{PWC}_{170}$  (мощность физической

нагрузки, соответствующая расчетной частоте сердечных сокращений 170 уд/мин). Умственную работоспособность (устойчивость внимания и пропускную способность зрительного анализатора) оценивали с помощью корректурной пробы с кольцами Ландольта и методики «Арифметический счет» [1, 3, 10].

Те же физиологические показатели снимались с испытуемых в климатическом комплексе «Tabaj». Далее с теми же самыми испытуемыми было проведено повторное исследование, аналогичное вышеописанному, но за 1,5 часа до начала исследования 20 человек принимали трекрезан 0,2 г, растворенный в 100 мл питьевой воды, а 20 человек (плацебо) принимали питьевую воду.

Метаболический статус у добровольцев оценивали с помощью автоматического биохимического анализатора «Spectrum» фирмы «Abbott» (США) по изменению активности креатинфосфокиназы, содержанию лактата и пирувата в крови, взятой из локтевой вены. Для оценки процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса у добровольцев забирали кровь из локтевой вены в одно и то же время суток. В плазме крови определяли содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы [7].

Исследование эффективности применения трекрезана в условиях холодного воздействия на испытуемых выполнено двойным слепым методом с плацебо-контролем.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по *t*-критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95 % ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что в условиях охлаждения система кровообращения одной из первых включается в стрессорную реакцию и играет важную роль в поддержании температурного гомеостаза. Установлено, что трекрезан эффективно корригировал холодовые изменения сердечно-сосудистой системы, в том числе показатели пробы Руфье. В результате увеличивалась работоспособность испытуемых.

На фоне действия трекрезана повышалась выносливость мышечной системы — показатели динами-

Таблица 1

Влияние трекрезана на показатели работоспособности в условиях холодного климата ( $M \pm m$ ,  $n = 20$ )

Показатели	Контроль		Трекрезан		Плацебо	
	термо-комфортные условия	в условиях холода	термо-комфортные условия	в условиях холода	термо-комфортные условия	в условиях холода
АД <sub>сист.</sub> , мм рт. ст.	120 ± 4	125 ± 5	120 ± 2	120 ± 5	120 ± 2	125 ± 2
АД <sub>диаст.</sub> , мм рт. ст.	74 ± 2	76 ± 2	76 ± 3	75 ± 5	74 ± 1	75 ± 1
ЧСС, уд/мин	74 ± 3	82 ± 5*	72 ± 4	74 ± 3	75 ± 2	80 ± 1*
ЧД, цикл/мин	13 ± 1	10 ± 2	13 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	10 ± 1
МОД, л/мин	7 ± 1	7 ± 2	7 ± 2	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1
ММУ <sub>прав.</sub> , кгс	46 ± 5	45 ± 5	46 ± 4	48 ± 3	45 ± 4	45 ± 1
ММУ <sub>лев.</sub> , кгс	45 ± 5	45 ± 5	45 ± 5	45 ± 5	45 ± 5	45 ± 1
PWC <sub>170</sub>	153 ± 7	145 ± 7	161 ± 8	162 ± 5	155 ± 4	150 ± 3
ДД	51 ± 4	32 ± 7*	57 ± 3	55 ± 2	52 ± 1	37 ± 2*
Тремор стат.	2 ± 1	4 ± 2*	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	4 ± 2*
Тремор динам.	1 ± 1	6 ± 1*	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	6 ± 1*
Проба Штанге	55 ± 5	46 ± 4*	63 ± 4	63 ± 4	56 ± 3	56 ± 3
Проба Генча	41 ± 3	37 ± 2	47 ± 3	45 ± 2	42 ± 2	39 ± 1
Проба Руфье	3 ± 1	10 ± 2*	2 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	9 ± 1*
АД <sub>сист.</sub> (нагр.)	130 ± 4	138 ± 5	126 ± 2	128 ± 3	128 ± 2	137 ± 2
АД <sub>диаст.</sub> (нагр.)	85 ± 4	85 ± 3	79 ± 3	78 ± 2	80 ± 2	83 ± 1
ЧСС (нагр.)	107 ± 2	122 ± 5*	98 ± 3	105 ± 7	105 ± 1	120 ± 2*
ЧД (нагр.)	16 ± 2	18 ± 4	14 ± 2	14 ± 2	15 ± 1	18 ± 1
МОД (нагр.)	13 ± 3	12 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	12 ± 1	11 ± 1
ММУ <sub>прав.</sub> (нагр.)	46 ± 5	43 ± 4	46 ± 4	46 ± 1	45 ± 4	42 ± 1
ММУ <sub>лев.</sub> (нагр.)	45 ± 5	40 ± 2	45 ± 5	45 ± 2	44 ± 1	41 ± 1*

Примечание: АД<sub>сист.</sub> — систолическое артериальное давление; АД<sub>диаст.</sub> — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧД — частота дыхания; МОД — минутный объем дыхания; ММУ<sub>прав.</sub> — максимальное мышечное усилие правой руки; ММУ<sub>лев.</sub> — максимальное мышечное усилие левой руки; PWC<sub>170</sub> — мощность физической нагрузки; соответствующая ЧСС 170 уд/мин; ДД — динамическая динамометрия; Тремор стат. — статическая треморометрия; Тремор динам. — динамическая треморометрия; Нагр. — показатель после согревания (вне термобарокамеры); \* —  $p < 0,05$  в сравнении с термокомфортными условиями.

ческой динамометрии; улучшались результаты ста-тоэргометрической пробы PWC<sub>170</sub> — прямого показателя физической работоспособности. Сохранялись на уровне, характерном для термокомфортных условий, координированность движений («тонкая моторика») — показатели статической и динамической динамометрии. На фоне действия трекрезана статистически достоверных изменений умственной работоспособности не наблюдали.

Средние показатели физиологических параметров при приеме плацебо достоверно не отличались от показателей группы контроля.

Метаболический статус испытуемых в условиях холодного воздействия характеризовался высокой прооксидантной готовностью, что выражалось в достоверном увеличении в крови содержания малонового диальдегида на 99 %, диеновых конъюгатов — на 62 %, снижении активности супероксиддисмутазы на 55 % и содержания восстановленного глутатиона на 47 % (табл. 2). В условиях холодного воздействия у добровольцев наблюдалось увеличение в крови содержания лактата на 54 % на фоне снижения пировиноградной кислоты на 37 %, что свидетельствует об изменении эффективности кислородзависимой

Таблица 2

Влияние трекрезана на метаболические показатели в условиях холодого воздействия ( $M \pm m$ ,  $n = 20$ )

Показатели	Контроль		Трекрезан		Плацебо	
	термо-комфортные условия	в условиях холода	термо-комфортные условия	в условиях холода	термо-комфортные условия	в условиях холода
МДА, мкмоль/мл	3,12 ± 0,21	6,22 ± 0,18*	2,75 ± 0,17	3,21 ± 0,16	2,58 ± 0,19	5,76 ± 0,16*
ДК, ммоль/мл	15,75 ± 0,27	25,54 ± 0,35*	17,44 ± 0,26	18,16 ± 0,23	16,51 ± 0,32	23,59 ± 0,37*
ВГ, ммоль/л	2,11 ± 0,6	1,12 ± 0,5*	2,03 ± 0,7	2,16 ± 0,4	2,08 ± 0,5	1,15 ± 0,4*
СОД, А/мг белка	1,18 ± 0,07	0,53 ± 0,05*	1,15 ± 0,06	1,21 ± 0,08	1,16 ± 0,04	0,67 ± 0,05*
МК, ммоль/л	2,95 ± 0,44	4,54 ± 0,23*	2,57 ± 0,32	2,87 ± 0,33	2,58 ± 0,31	4,62 ± 0,28*
ПВК, ммоль/л	0,35 ± 0,04	0,22 ± 0,03*	0,31 ± 0,06	0,28 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,23 ± 0,06*
КФК, Е/л	162,79 ± 6,8	688,75 ± 8,4*	172,92 ± 7,9	489,75 ± 8,9	170,25 ± 7,7	758,75 ± 7,3*

Примечание: МДА — малоновый диальдегид; ДК — диеновые конъюгаты; ВГ — восстановленный глутатион; СОД — супероксиддисмутаза; МК — молочная кислота; ПВК — пировиноградная кислота; КФК — креатинфосфокиназа; \* $p < 0,05$  в сравнении с термокомфортными условиями.

утилизации углеводных метаболитов с активацией анаэробного гликолиза.

В группе добровольцев, получавших плацебо, характер метаболических изменений был сходным с контрольной группой. У испытуемых, получавших трекрезан, в условиях холодого воздействия метаболические изменения были менее выражены, чем в контрольной и группе плацебо. Так, по сравнению с контролем содержание в крови малонового диальдегида было выше лишь на 48 %, а диеновых конъюгатов — на 29 % ( $p < 0,05$ ). Активность креатинфосфокиназы снижалась на 29 %. При этом активность супероксиддисмутаза, уровень восстановленного глутатиона, а также лактата и пирувата достоверно не отличались от значений, измеренных в термокомфортных условиях.

Таким образом, трекрезан действует на клеточном (тканевом) уровне, эффективно корректируя метаболические изменения в условиях холодого воздействия на организм. Универсальность такого действия допускает возможность профилактики и смягчения влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на любой орган.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Метеоадаптогены представляют новую группу фармакологических средств, действие которых направлено на срочную и эффективную адаптацию к быстро изменяющимся климатическим условиям среды. Потребность в такого рода препаратах оче-

видна: они могут благоприятно влиять на организм человека при его перемещении в иные климатические условия. Первоначально такие задачи стояли перед военнослужащими (силами быстрого реагирования), однако ни один препарат не был внедрен в практику военного здравоохранения с подобными целями. В настоящее время при наличии средств быстрого перемещения (авиация) большие миграционные потоки людей (исчисляемые миллионами) ежегодно оказываются в иных климатических условиях (отпускные перелеты в зоны теплого климата и обратно в зимнее время, обеспечение вахтового метода работы лицам, обслуживающим газовые и нефтяные коммуникации, перемещение спецконтингентов в зоны стихийных бедствий, перелеты спортсменов в разные климатические пояса для участия в соревнованиях и т.д.). Адаптация основных физиологических систем при этих перемещениях развивается постепенно с 3–4 дня [1, 10]. Она может затягиваться на несколько недель, нарушая процессы жизнедеятельности и эффективной работоспособности человека. Поэтому фармакологическая оптимизация процессов быстрой адаптации человека к меняющимся климатическим условиям остается одной из важнейших задач фармакологии здорового человека.

В настоящем исследовании в качестве метеоадаптогена использован трекрезан, у которого обнаружены адаптогенные, энергостабилизирующие и иммуномодулирующие свойства [8, 9]. Исследование показало, что трекрезан является эффективным метеоадаптогеном, обеспечивающим более быструю адаптацию человека к холодным условиям. Извест-

но, что адаптация к холодным условиям переносится человеком более остро и более чувствительно, чем к тепловым перегрузкам [1]. Это связано с изменением функционирования основных ферментных систем, большинство из которых работают в оптимальном режиме при температурах 37–43 °С [4, 7]. Действительно, в условиях наших наблюдений активность, например, супероксиддисмутазы в условиях переохлаждения снижалась, характеризуя в целом прооксидантную направленность изменений. Также снижалась активность фосфокреатинкиназы, указывая на экономизацию расходования энергии. При этом содержание конечных продуктов обмена (лактат) повышалось.

Все это подтверждает существующие представления о том, что холодный стресс перестраивает энергетику и активность системы оксидации в сторону нерационального использования организмом. В этих условиях метеoadаптоген трекрезан нормализует как показатели физической и умственной работоспособности, так и их биохимическое обеспечение с точки зрения участия систем энергетики и оксидации.

## ВЫВОДЫ

1. При холодном воздействии трекрезан нормализует показатели физической и умственной работоспособности, а также метаболический статус человека.

2. Трекрезан обладает фригопротекторной активностью и может быть рекомендован к применению как метеoadаптоген для стимуляции, сохранения и восстановления работоспособности в условиях холодного воздействия (холодного климата).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ажаев А.Н. Физиолого-гигиенические аспекты действия высоких и низких температур. — М.: Наука, 1979. — 279 с.
2. Ганапольский В.П., Шабанов П.Д. Применение метаболического активатора трекрезана в качестве метеoadаптогена // Война и здоровье: боевой

стресс: V Всерос. симп. по пробл. боевого стресса. — М., 2006. — С. 176–178.

3. Загрядский В.П., Сулимо-Самуйло З.К. Методы исследования в физиологии труда. — Л., 1991. — 110 с.

4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. — 368 с.

5. Зарубина И.В., Болехан А.В., Рылеев А.Ю., Жумашева А.Б., Шабанов П.Д. Эффективны ли иммуномодуляторы при бронхолегочном воспалении у крыс? // Психофармакол. биол. наркол. — 2005. — Т. 5, № 3. — С. 1017–1022.

6. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. — СПб.: Наука, 1998. — 544 с.

7. Современные методы в биохимии. / Ред. В.Н. Ореховича. — М., 1977.

8. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Зарубина И.В., Жумашева А.Б., Елистратов А.А. Метаболический активатор трекрезан: изучение адаптогенных и иммуномодулирующих свойств // Нейронауки. — 2006. — Т. 3, № 5. — С. 43–48.

9. Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Жумашева А.Б., Елистратов А.А., Мокеева Е.Г., Кудлай Д.А. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеoadаптогена, психознергизатора и иммуномодулятора (теоретическое и экспериментальное обоснование) // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2006. — № 1 (15). — С. 53–57.

10. Шостак В.И., Лытаев С.А. Физиология психической деятельности человека. — СПб.: Деан, 1999. — 128 с.

Zarubina I.V., Ganapolsky V.P., Alexandrov P.V., Shabanov P.D. Study of meteoadaptogenic properties in healthy volunteers in cold exposure // Psychopharmacol. Biol. Narcol. — 2007 — Vol. 7, N 1. — P. 1459–1463.

Military Medical Academy, Department of Pharmacology; 6 Lebedev acad. str., Saint-Petersburg, 194044, Russia.

**Summary:** The effect of cold exposure (–10 °С, air speed — 2,5 m/sec, 40 minutes) on physical activity, cognitive processes and metabolic status of 75 volunteers, healthy men of 20–24, was studied in termobarocomplex Tabaj (Japan). Cold exposure reduced physical and cognitive activity, the activity of kreative phosphokinase, superoxide dismutase, the levels of redox glutation and pyruvate. Preliminary administration of adaptogenic drug trekrezan 0,2 g prior to cold exposure normalized the indexes studied of physical activity and metabolic status. It is suggested that trekrezan can be used as a meteoadaptogenic drug for rapid and effective adaptation to cold exposure of environment.

**Key words:** cold exposure; meteoadaptogens; trekrezan; metabolism; physical activity