

УДК 612.014.31

## НЕКОТОРЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДДЕРЖАНИЮ АДАПТИВНОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА ПРИ СТРЕССОВЫХ НАГРУЗКАХ

<sup>1</sup>А. Н. Царьков, <sup>1</sup>С. В. Смулов, <sup>1,2</sup>Е. И. Маевский, <sup>1</sup>И. В. Седова, <sup>1,2</sup>Л. А. Богданова,  
<sup>1</sup>В. С. Вольский, <sup>3</sup>М. В. Кожурин

<sup>1</sup>Межрегиональное общественное учреждение Институт инженерной физики,  
г. Серпухов, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической  
и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино, Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский центр «Миоран», Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

В работе представлен материал по разработке комплекса средств, увеличивающих силу адаптивного ответа организма при стрессовых и патологических воздействиях. В этот комплекс входят БАД на основе естественных метаболитов, обладающих выраженной противогипоксической активностью, перфторуглеродные лекарственные средства для улучшения кислородного режима тканей и эффективные иммуномодуляторы с повышенной стабильностью на основе аминодигидрофталазиндион натрия и нейромедиаторного олигопептида. Использование представляемых средств перспективно в здравоохранении, и военной медицине для повышения работоспособности, ускорения восстановительных процессов, повышения устойчивости к экстремальным нагрузкам, интоксикациям, инфекциям, различным видам повреждений тканей.

**Ключевые слова:** стресс, БАД, переносчик кислорода, иммуномодуляторы, морская медицина.

## SOME INNOVATIVE APPROACHES TO MAINTAINING THE ADAPTIVE RESPONSE OF THE ORGANISM UNDER STRESS

<sup>1</sup>A. N. Tsar'kov, <sup>1</sup>S. V. Smurov, <sup>1,2</sup>E. I. Maevsky, <sup>1</sup>I. V. Sedova, <sup>1,2</sup>L. A. Bogdanova,  
<sup>1</sup>V. S. Volsky, <sup>3</sup>M. V. Kozhuri

<sup>1</sup>Interregional Public Institute of Engineering Physics, Serpukhov, Russia

<sup>2</sup>Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino, Russia

<sup>3</sup>R&D Center MIORAN, St. Petersburg, Russia

The paper presents data on the development of complex means, which increase the power of the adaptive response of the organism under stress and pathological conditions. This complex includes dietary supplements based on natural metabolites with pronounced antihypoxic activity, perfluorocarbon drugs for improving the oxygen regime of tissues, and effective immunomodulators based on sodium aminodihydrophthalazinedione and the neurotransmitter oligopeptide with increased stability. Their application is promising in the healthcare and in the military medicine. They provide an increase in efficiency, acceleration of recovery processes, increasing the body's resistance to extreme loads, intoxications, infections, various types of tissue damage.

**Key words:** stress, dietary supplements, oxygen carrier, immunomodulators, marine medicine.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2018-4-1-85-95>

**Введение.** Переход от физиологических нагрузок к экстремальным и стрессовым значительно увеличивает требования к энергетическому обмену организма и, как отмечал еще

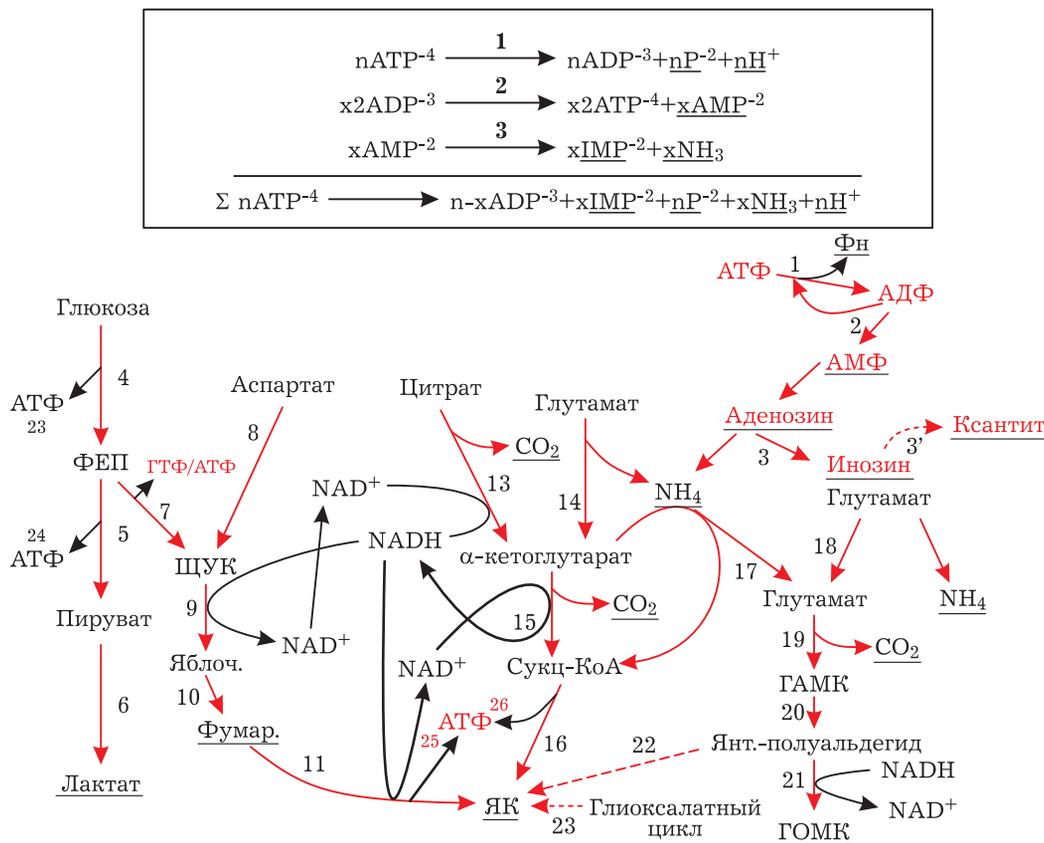
Г. Селье, сопровождается резким снижением иммунной защиты вследствие острой дегградации тимико-лимфоидной ткани [1, 2]. Соответственно поддержание энергетического обмена и иммун-

ной системы могут сыграть первостепенную роль в формировании адаптивных ответов на физиологические и стрессовые нагрузки.

В работе представлены некоторые разработки средств, способствующих мобилизации энергетического обеспечения функций и предотвращению развития вторичного иммунодефицита.

**I. Подходы к поддержке адаптивных реакций с помощью метаболитов энергетического обмена.** Экстремальные по интенсивности нагрузки требуют такого напряжения энерги-

ческого обмена, при котором активация сердечно-сосудистой системы не может в должной мере обеспечить доставку кислорода и субстратов. Практически все нагрузки и множество видов патологических процессов имеют в своей основе развитие гипоксических и ишемических состояний. В связи с этим мы сопоставили механизмы гипоксической перестройки энергетического обмена (рис. 1) с составом ряда эффективных антигипоксантов и противошоковых фармакологических средств (таблица).



**Рис. 1.** Схема энергетического метаболизма клеток при кислородном голодании. Метаболиты. Подчеркнуты метаболиты, выходящие из клеток в кровоток, Фн — неорганический фосфат, Н<sup>+</sup> — ионы водорода, NH<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub> — аммоний, АТФ, АДФ и АМФ — соответственно трифосфат, дифосфат и монофосфат аденозина.

ЯК — янтарная кислота. Ябл.— яблочная кислота, Фумар.— фумаровая кислота, ЩУК — щавелевоуксусная кислота. ФЕП — фосфоенолпируват. В верхней рамке на схеме показан расход АТФ при деэнергизации: 1 — АТФ-азы; 2 — аденилаткиназа; 3 — дезаминаза АМФ; 3'— распад пуринов до ксантина; 4, 5, 6 — реакции гликолиза, обеспечивающие анаэробный синтез АТФ (23 и 24); 7 — ФЕП-киназная реакция с образованием богатого энергией соединения ГТФ; 8, 20 — реакции переаминирования; 9, 10, 11 — анаэробное обращение цикла Кребса до ЯК; 11 — фумаратредуктазная реакция окисляет NADH до NAD<sup>+</sup> в дыхательной цепи митохондрий, за счет этого происходит окислительное фосфорилирование АТФ (25) в отсутствие кислорода. Анаэробное обращение цикла Кребса окисляет NADH до NAD<sup>+</sup>, необходимого для дегидрогеназ: 13, 14 и 15. В результате образуется сукцинил-КоА и ЯК (16), происходит субстратное фосфорилирование ГТФ/АТФ (26). 17 — анаэробная дисмутация α-кетоглутарата до глутамата и сукцинил-КоА. 18 — глутаминовая реакция, 19, 20, 21, 22 — глутамат-ГАМК-ГОМК шунт, представленный главным образом в клетках головного мозга (в аэробных условиях янтарный полуальдегид окисляется до ЯК (22)). В глиоксалатном цикле образуется ЯК (23) в быстро растущих тканях

**Противоишемические фармакологические препараты и их субстанции на основе естественных метаболитов [3]**

№ п/п	Фармпрепарат. Субстанция	Основные показания
1.	Мафусол. Фумарат натрия	Гиповолемические и гипоксические состояния, шок (геморрагический, травматический, ожоговый и т.п.), ацидоз, нарушение реологии крови, интоксикации и др.
2.	Полиоксифумарин. Фумарат натрия	
3.	Конфумин. Фумарат натрия	
4.	Реамберин. Меглюмионат натрия сукцинат	Антигипоксическое и дезинтоксикационное средство
5.	Лактасол. Рингер-лактат. Натрия лактат	Нарушение тканевого энергетического обмена Острые циркуляторные нарушения, травма, шок, нарушения водно-электролитного баланса, метаболический ацидоз, интоксикации
6.	Трифосфаденин. Продукт распада АТФ в водном растворе	Мышечная дистрофия, заболевания периферических сосудов, нарушение энергетического обмена, ишемическая болезнь сердца
7.	Аденозин. Аденокор. Аденозин фосфат	Нарушение сердечного ритма и окислительно-восстановительных процессов, пароксизмальная тахикардия
8.	Инозий-Ф. Рибоксин. Инозин	Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение ритма гипоксического генеза
9.	Трентал. Агапурин. Производное ксантина — пентоксифиллин	Нарушения микроциркуляции, периферического, в том числе мозгового кровотока атеросклеротического генеза, трофические нарушения
10.	ГОМК. Натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты	Седативное, наркотное антиксиолитическое средство. Ноотропный антигипоксант

Из сопоставления схемы на рис. 1 и перечня фармацевтических средств, приведенных в таблице, ясно, что в качестве действующих антигипоксических субстанций зачастую используются метаболиты, образующиеся при перестройке энергетического обмена в условиях гипоксии/ишемии. Из фармпрепаратов на основе «гипоксических» метаболитов №№ 1–5 в таблице являются реанимационными парентеральными средствами. Они содержат огромные количества метаболитов, достаточные для прямого участия в анаэробных и аэробных реакциях энергетического обмена и применяются при инфузионно-трансфузионной терапии [3, 4]. Препарат ГОМК также содержит высокие концентрации субстанции, порядка 4 г в 20 мл.

Напротив, во всех фармпрепаратах из пуриновых продуктов распада АТФ (№№ 6, 7, 8, 9 в таблице) субстанции содержатся в миллиграммовых количествах. Такие малые количества продуктов распада АТФ не могут оказывать прямого действия путем участия в метаболизме клеток, поэтому эмпирически доказанное терапевтическое действие столь малых концентраций экзогенных пуриновых субстан-

ций долгое время оставалось непонятным и ставилось под сомнение. Открытие пуринергических рецепторов [5], связанных с мембранными G-белками, выявило мишени продуктов распада АТФ. Оказалось, что для активации пуринергических рецепторов достаточно долей наномолей пуриновых лигандов [6].

Приведенные в таблице препараты высокоэффективны при парентеральном введении. Задача нашего исследования заключалась в разработке на основе «гипоксических» метаболитов безинъекционных препаратов, более удобных для индивидуального использования, таким образом, чтобы их можно было бы принимать, например, как биологически активные пищевые добавки (БАД).

Опыт перорального применения малых доз различных метаболитов энергетического обмена широко известен. Еще в XIX веке в Российской императорской фармакопее, изданной на русском и немецком языках в Санкт-Петербурге, рекомендовалось принимать «тонико-нервинные и успокаивающие» капли, содержащие доли миллимолей янтарнокислого аммония, получаемого из природного сырья [7]. За последние пол-

века в научной школе профессора М. Н. Кондрашовой и связанных с ней исследователей и клиницистов был получен огромный фактический материал по применению препаратов на основе цитрата, изоцитрата,  $\alpha$ -кетоглутарата, пирувата и более всего — янтарной кислоты (ЯК). Терапевтическое действие ЯК, ее солей и производных наиболее полно представлено в ряде сборников [8–10]. Обширный круг исследований свидетельствовал о сигнальном действии малых доз ЯК. В 1976 г. впервые экспериментально было показано и позже вновь подтверждено повышение чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам обратной связи под влиянием ЯК [11, 12]. Однако работы по сигнальному действию ЯК долгое время серьезно не воспринимались биохимическим научным сообществом. Кроме того, различные группы исследователей, применявших ЯК, не всегда воспроизводили, казалось бы, твердо доказанные эффекты ЯК, или действие препаратов ЯК было слабо выраженным.

Некоторую ясность в этот разноречивый внесли работы о резко различающейся активности разных конформеров ЯК [13, 14]. Радикально ситуация с эффектами малых доз ЯК разрешилась после открытия в 2004 г. лигандов орфановых рецепторов GPR91 и GPR94, связанных с мембранными G-белками: лигандами этих рецепторов оказались ЯК и  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота соответственно [15]. Позже было описано множество рецепторов, лигандами которых являются метаболиты энергетического обмена [16]. Сукцинатными рецепторами, названными SUCNR1, оснащены многие ткани, в том числе гипоталамус, дендриты, эндотелий сосудов, рецепторные зоны сонных артерий и юкстагломерулярного аппарата почек, макрофаги, клетки сердца, печени, почек, остеокластов и др.

В этот же период было установлено, что ЯК выполняет роль стабилизатора и регулятора образования активного гипоксии-индуцируемого трансдукционного фактора HIF1 [17]. HIF запускает экспрессию генов, ответственных за синтез белков адаптации к гипоксии: транспортера глюкозы в клетки, ферментов гликолиза, эритропоэтина, активаторов ангиогенеза. Активация рецептора SUCNR1 и стабилизация HIF1 достигаются практически одинаково малыми микромолярными концентрациями внеклеточной ЯК.

При выборе антигипоксического состава для БАД мы руководствовались, прежде всего, тем, что интенсивная мышечная работа, сопровож-

дается развитием гипоксии/ишемии и метаболического ацидоза. В мышечной ткани происходит накопление и выход в кровь лактата и ЯК [18–20]. Одной из ключевых проблем стал подбор такого соотношения катионов и анионов в составе БАД, которое обеспечило бы минимальную потерю экзогенных метаболитов в желудочно-кишечном тракте и высокую скорость их всасывания. Мы полагаем, что именно недостаточное внимание к потере метаболитов в желудочно-кишечном тракте и их медленное поступление в кровоток значительно ослабляют эффекты любой субстратной композиции на основе метаболитов.

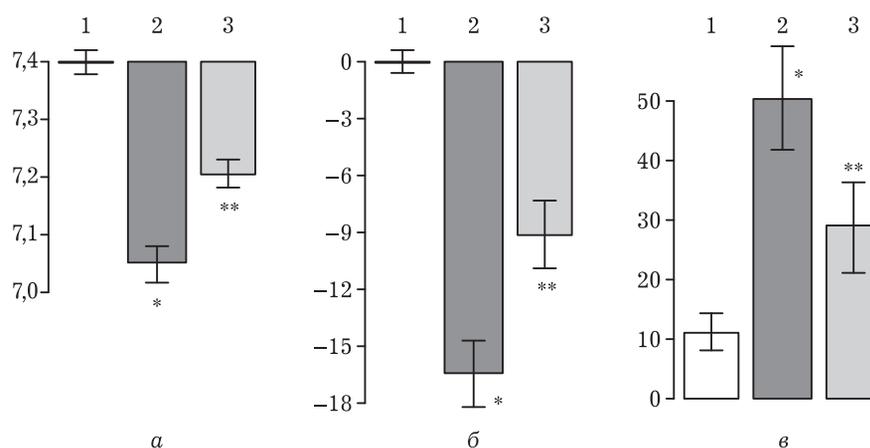
Эффективность разработанной нами композиции, условно названной актопротектором, оценивали, прежде всего, по показателям кислотно-основной системы (КОС) крови, определяемым в пробах смешанной капиллярной крови, взятой до и после физических нагрузок. Приведем несколько примеров.

Исследования на самцах половозрелых крыс линии Wistar показали, что введение животным зондом через рот раствора актопротектора в дозе 30 мг субстанции на кг массы тела способствует снижению глубины метаболического ацидоза при плавании крыс с грузом массой 6% от массы тела (рис. 2).

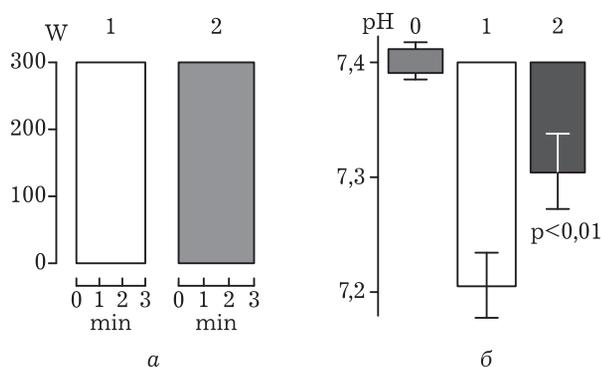
Подобный же эффект был получен после однократного приема актопротектора за 30 мин до стандартной велоэргометрической нагрузки в дозе 20 мг/кг массы тела шестью мужчинами в возрасте 26–30 лет из группы общезысильной подготовки. Обследуемые добровольцы под номерами 1, 2, 3 в первом исследовании принимали плацебо, во втором — актопротектор. Исследованные под номерами 4, 5, 6 — наоборот, в первом исследовании принимали актопротектор, во втором — плацебо. Интервал между первым и вторым исследованием составлял 3 нед. Как видно из приведенных данных (рис. 3), величина ацидоза после приема актопротектора существенно меньше, чем после такой же нагрузки, выполняемой на фоне плацебо.

В случае предварительного приема плацебо обследуемые с большим трудом завершали стандартную нагрузку и тяжело вставали с велоэргометра с помощью исследователя. После приема актопротектора добровольцы утверждали, что способны продолжать работу.

Следующее исследование выполнено во время тренировочного сбора в группе из 15 женщин — конькобежек высокого уровня спортивного раз-



**Рис. 2.** Влияние актопротектора на некоторые показатели КЩС крови крыс после 15-минутного плавания: а — по шкале ординат изменение рН; б — сдвиг буферных оснований (СБО); в — изменение отношения концентрации лактата к концентрации пирувата в крови. 1 — исходные данные, 2 — после нагрузки в контрольной группе (в качестве контроля вводился равный объем изотонического раствора натрия хлорида); 3 — после нагрузки с предварительным введением актопротектора. В каждой группе по 10 животных массой 240–300 г. Статистическая значимость различий: \*  $p < 0,01$  при сравнении показателей контрольной группы (2) с исходным уровнем показателей (1); \*\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей в контрольной группе (2) с показателями в группе животных, которым предварительно вводился актопротектор



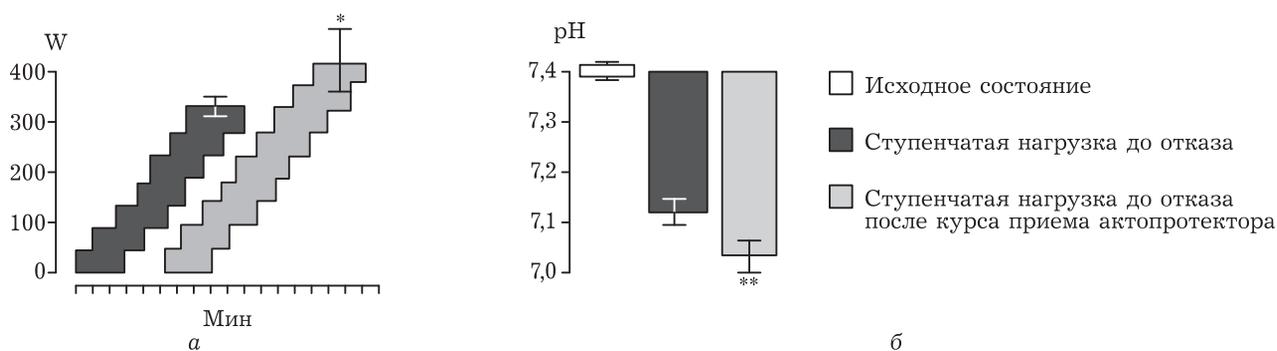
**Рис. 3.** Уменьшение кислотного сдвига рН крови после однократного предварительного приема актопротектора (20 мг/кг) мужчинами добровольцами, выполнявшими стандартную велоэргометрическую нагрузку мощностью 300 Вт в течение 3 мин: а — величина нагрузки; б — значения рН смешанной периферической крови. 0 — исходное состояние до нагрузки; 1 — после приема плацебо; 2 — после приема актопротектора

вита (первого разряда и кандидатов в мастера спорта). В первой подгруппе 7 спортсменок принимали в течение 21 дня плацебо (капсулы с картофельным крахмалом) по два приема в день. Во второй подгруппе 8 спортсменок принимали актопротектор в течение 21 дня по 10 мг на кг массы тела на прием, по два приема в день. После завершения курса в обеих подгруппах проводилось велоэргометрическое тестирование

в виде ступенчатой нагрузки до отказа. В день тестирования спортсменки не принимали актопротектор. Кровь для измерения рН брали у каждой спортсменки за 5 мин до нагрузки и в первую минуту сразу после завершения нагрузки. Как показано схематически на рис. 4, актопротектор способствует увеличению работоспособности в среднем на 30% ( $p < 0,05$ ). При этом спортсменки подгруппы, принимавшей курс актопротектора, выполнили нагрузку большего объема и переносили существенно более глубокий кислотный сдвиг рН ( $p < 0,01$ ), чем спортсменки из подгруппы, принимавших плацебо.

Ранее сходные результаты были получены в исследованиях, выполненных с приемом сукцината аммония [21]. Однако, в отличие от сукцината аммония, разработанный актопротектор действовал мягче, не вызывал местного раздражения: жжения в желудке или неприятных ощущений в правом подреберье.

Последующие испытания разработанного актопротектора были проведены во время тренировок и соревнований на пловцах, трековых велосипедистах, гребцах во время отборочной и соревновательной регаты, водолазах (принимавших актопротектор перед и после глубоководных погружений), борцах в боях без правил и нескольких добровольцах клубов «бодибилдинга», артистках скрипичного ансамбля в ходе зарубежного турне с 8-часовым перелетом, шахма-



**Рис. 4.** Увеличение объема выполняемой до отказа ступенчатой велоэргометрической нагрузки и способности сохранять работоспособность при более глубоком ацидозе у спортсменок после 21-дневного курса приема актопротектора. Черная заливка — после курса приема плацебо, серая — актопротектора: а — объем нагрузки; б — изменение рН крови. Статистический уровень значимости различий в измеряемых показателях между подгруппами приема плацебо и актопротектора: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

тистах на ответственных соревнованиях, операторах во время длительных дежурств, а также на спортсменах, прекративших принимать анаболики и продолжающих тренироваться. Участвующие в испытаниях добровольцы, как правило, отмечали при выполнении нагрузок после предварительного приема актопротектора большую легкость, меньшую утомляемость, сохранение ясности в голове. Все без исключения заметили более полное восстановление в период отдыха после нагрузок.

Разработанный актопротектор успешно прошел государственную регистрацию [22]. В целом на основании проведенных исследований, частично описанных в настоящей работе, были сформулированы следующие рекомендации для применения разработанного актопротектора:

- одноразовый прием перед повышенными по интенсивности и объему нагрузками;
- излишне высокое предстартовое волнение;
- быстрая утомляемость;
- неполное или замедленное восстановление после интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок;
- недостаточная устойчивость и медленная адаптация к кислородному голоданию при физических и умственных нагрузках;
- профилактическая курсовая подготовка к интенсивным и длительным нагрузкам;
- ускорение выведения недоокисленных метаболитов и токсичных препаратов;
- поддержка восстановления организма после прекращения приема анаболиков и допинга.

**II. Разработка препарата, улучшающего доставку кислорода.** Как уже было отмечено, адаптивный ответ на экстремальные по интенсивности и стрессовые нагрузки, так же как

и при развитии ряда патологических состояний, зависит от обеспечения тканей кислородом. В связи с этим нами была воспроизведена рецептура и усовершенствована технология изготовления эмульсий перфторуглеродов, подобных препарату Перфторан. Этот препарат некорректно назывался «искусственной кровью», хотя эмульсия перфторуглеродов лишь частично воспроизводит малую толику функций крови.

Анализ экспериментальных и клинических данных, опубликованных ранее по перфторуглеродной тематике во множестве изданий, был облегчен благодаря тому, что академик Г. А. Софронов, наряду с проведением уникального комплекса научно-исследовательских работ, организовал выпуск библиографического указателя по перфторуглеродным соединениям в экспериментальной и клинической практике [23]. Согласно официальной инструкции препарат Перфторан позиционировался как плазмозамениТЕЛЬ с газотранспортной функцией, обладающий противогипоксическим, противоишемическим и противошоковым действием. Он предназначался для инфузионной терапии гиповолемии и шока различной этиологии (травматического, геморрагического, ожогового, инфекционно-токсического), лечения тяжелой черепно-мозговой травмы, нарушений микроциркуляции, тканевого метаболизма и газообмена, мозгового кровообращения, жировой эмболии. Перфторан показал противоишемическую эффективность при заборе и защите донорских органов, предназначенных для трансплантации, а также при предварительной подготовке донора и реципиента. Он использовался в аппарате искусственного кровообращения (АИК) при операциях на остановленном сердце и для включения в кардиоплегиче-

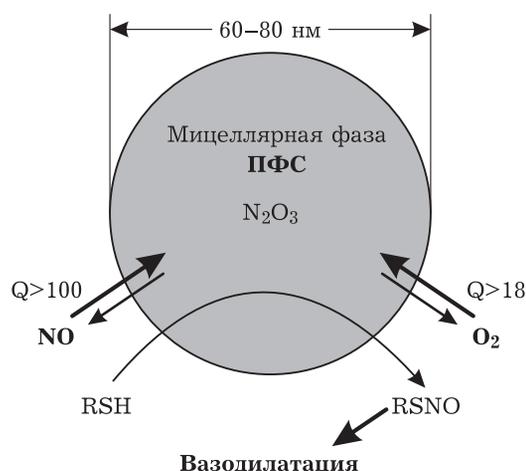
ские составы. Показано регионарное применение для перфузии конечностей, местное — для бронхолегочного лаважа, промывания гнойных ран, брюшной и других полостей.

В течение 18 лет Перфторан был единственным, применяемым в клиниках России, Украины, Казахстана, препаратом на основе эмульсий перфторуглеродов. Он также был зарегистрирован в Мексике. Прекращение выпуска Перфторана на фоне явно обозначенной востребованности подвигло нас на создание плотного опытного производства, которое позволило не только воспроизвести, но и усовершенствовать технологию получения крупных партий эмульсий перфторуглеродов. Основной трудностью в технологии является достижение высокой калиброванности нанодисперсных частиц эмульсии. Главным ограничительным фактором в широком клиническом продвижении эмульсий перфторуглеродов оказалась непредсказуемая на уровне животных реактогенность [24], в значительной мере связанная с нарушением дисперсности препарата при изготовлении и хранении. Причины реактогенности эмульсий перфторуглеродов, различающихся по составу и технологии изготовления, разнообразны и до сих пор окончательно не установлены.

В настоящее время эмульсии перфторуглеродов востребованы, прежде всего, как вазоактивные средства для лечения гипоксических и ишемических заболеваний, обусловленных нарушением кровотока. Очевидно, наноразмерные частицы эмульсии способны циркулировать и тем самым поддерживать газообмен на уровне суженных, спазмированных и облитерированных сосудов, не проходимых для эритроцитов, размер которых в 100 раз превышает размер частиц эмульсии перфторуглеродов. Есть основания считать, что одним из ключевых механизмов действия эмульсий перфторуглеродов является их взаимодействие с эндотелиальной системой генерации монооксида азота — NO. Согласно представлениям, развитым А. Недоспасовым и Н. Бедой в отчете по проектам РФФИ № 02-04-49530 и № 03-04-06492, опубликованым в 2005 г. [25], частицы эмульсии в силу экстремальной гидрофобности перфторуглеродов обладают уникально высокой способностью растворять кислород и NO. Гидрофобная фаза частиц выполняет роль реактора для «мицеллярного катализа». В крови они «действуют как губка для обоих газов, именно в них окисляется основная часть NO» (рис. 5), а на границе раздела фаз происходит S-нитрозилиро-

вание циркулирующих в крови низко- и высокомолекулярных тиолсодержащих соединений. В результате кратковременный эффект NO, образующегося эндотелиальной NO-синтазой, усиливается и удлиняется по сравнению с водной средой в сотни раз. Экспериментально эти представления были подтверждены на животных, которым плеторически вводили чрезвычайно низкие дозы перфторана [26].

Однако эти представления не объясняют, каким образом терапевтический вазодилатационный эффект длительно сохраняется в течение 3–4 мес после 3–4 малых инфузий Перфторана (по 200 мл с интервалом 1–2 дня) [27], хотя хорошо известно, что эмульсия перфторуглеродов Перфторана полностью покидает кровоток за 3 сут. Возможно, длительный терапевтиче-



**Рис. 5.** Иллюстрация усиления эффекта NO, короткоживущего в водной фазе, синтезируемого эндотелиальной NO-синтазой, за счет образования RSNO — S-нитрозилированных глутатиона и цистеина. ПФС — перфторорганические соединения; RSH — тиолсодержащие соединения; Q — коэффициент распределения газов между мицеллярной фазой ПФС и водным окружением

ский эффект как-то связан с влиянием одного из перфторуглеродных компонентов препарата, имеющего период полувыведения из макрофагальных клеток порядка 3 мес.

Использование эмульсий перфторуглеродов в малых дозах открыло совершенно новые перспективы в лечении различных ишемических нарушений кровотока, повышении устойчивости тканей и организма в целом к кислородному голоданию. Очевидно, именно поэтому после успешного применения Перфторана в велосипедном спорте во Франции препарат

был включен в список WADA, запрещающий применение Перфторана в спорте как своегообразного допинга, искусственно улучшающего доставку кислорода и микроциркуляцию.

В заключение этого раздела следует подчеркнуть, что Перфторан широко использовался как внутривенно, так и местно при лечении труднозаживающих ран, язв, ожогов, отморожений и нарушений трофики тканей. Изучение заживляющего эффекта перфторуглеродных препаратов позволило выявить стимуляцию ими антиоксидантных систем тканей и подавление избыточно активированной киллерной активности макрофагов в раневом очаге [22, 28, 29].

**III. Разработка иммуномодуляторов.** В настоящее время установлено, что высокое и длительное стрессовое напряжение несет опасность развития несостоятельности эндокринной и иммунной систем, тесно взаимосвязанных между собой множеством гуморальных и нервных эфферентных и афферентных связей [30]. Вторичная несостоятельность иммунной системы существенно снижает адаптационный потенциал организма. В связи с этим особую важную роль в адаптации к экстремальным условиям службы могут играть средства для предупреждения развития и лечения вторичного иммунодефицита. В качестве оригинальных образцов для разработки технологии выпуска иммуномодуляторов нами были использованы препараты на основе аминокислоты фталазиндиона натрия и нейромедиаторного олигопептида. Разработанные оригинальные технологические приемы изготовления лиофильных форм иммуностимулирующих лекарственных средств позволили нам в сжатые сроки организовать их сертифицированное производство.

Выбор именно этих иммуномодуляторов обусловлен тем, что, имея разные мишени и механизмы действия, они синергичны и оказывают ряд сходных эффектов на локальном и системном уровне. В частности, регулируют функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов; обратимо на несколько часов подавляют избыточную продукцию гиперактивированными макрофагами провоспалительных факторов, которые могут при гиперпродукции не только убивать микроорганизмы и ускорять элиминацию поврежденных клеток, но и вызывать дополнительное повреждение здоровых клеток, окружающих раневую очаг. При этом они препятствуют избыточному развитию инфильтра-

тивно-экссудативной фазы воспаления. По-видимому, благодаря этому значительно ускоряется течение процессов заживления.

Разработчики оригинальных препаратов утверждали, что оба эти иммуномодулятора обладают выраженными антиоксидантными свойствами. Нам не удалось на модельных объектах подтвердить эту гипотезу. Не исключено, что, не являясь собственно антиоксидантами, они способствуют активации антиоксидантных систем организма. В настоящее время не ясно, каким образом под влиянием этих иммуномодуляторов происходит уменьшение выраженности интоксикации, подавление развития аллергических и анафилактических реакций.

Известно, что введенный экзогенный нейромедиаторный олигопептид не воспроизводит действие, присущее эндогенному олигопептиду. Но препарат показал эффективность при лечении патологических состояний центральной и периферической нервной системы, вызванных интоксикацией или ишемией, шока любого генеза. Он также находил применение в геронтологической практике для устранения синдрома дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза, при головных болях, тяжести и шуме в голове, нарушении эмоционального равновесия, дисфории (болезненно-пониженном настроении и раздражительности) и расстройствах сна. В неврологической практике применялся при снижении памяти и умственной трудоспособности, при неустойчивой психике, а также ряде иных мнемонических расстройств. Его применение оправдало себя перед, во время и после тяжелых психоэмоциональных нагрузок.

Имеются свидетельства, что воспроизведенные нами иммуномодуляторы уменьшают интоксикацию при проведении радио- и химиотерапии злокачественных новообразований. Оба иммуномодулятора оказывают позитивное действие на психоэмоциональный статус, что подтверждает наличие тесной взаимосвязи между психоэмоциональной сферой и иммунной системой, особенно ярко представленной у юношей и молодых мужчин [31]. Эмпирические сведения и клинические наблюдения такого рода известны издавна, однако суть этой взаимосвязи пока не установлена.

Разработанные препараты иммуномодуляторов в настоящее время находятся на стадии предрегистрационных исследований. Имеющийся опыт применения оригинальных препа-

ратов позволяет считать, что новые средства, обладающие большей стабильностью, окажутся высокоэффективными при подготовке к вакцинации и при профилактике развития послеоперационных и раневых инфекций и осложнений.

В целом можно утверждать, что на созданной нами научно-исследовательской и производственной базе разработан комплекс средств, повышающих устойчивость и силу адаптивного ответа организма при стрессовых и патологических воздействиях. Их продвижение в практику здравоохранения и военной медицины

позволит существенно повысить работоспособность, скорость восстановления и адаптивность человека в целом в экстремальных условиях, при различных нагрузках, интоксикациях и повреждениях тканей. В этот комплекс входят естественные метаболиты, обладающие выраженной противогипоксической активностью, перфторуглеродные средства для улучшения кислородного режима тканей и эффективные, с повышенной стабильностью иммуномодуляторы на основе аминодигидрофталазиндион натрия и нейромедиаторного олигопептида.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Селье Г. *На уровне целого организма*: пер. с англ. М.: Наука, 1972. 122 с.
2. Селье Г. *Очерки об адапционном синдроме*. М.: Медгиз, 1960. 254 с.
3. *Реестр лекарственных средств России*. Справочник. М., 2017.
4. Маевский Е.И., Гришина Е.В. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов // *Биомедицинский журнал*. 2017. Т. 18, ст. 2. С. 59–80.
5. Burnstock G., Verkhatsky A. Evolutionary origins of the purinergic signalling system. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 2009, Vol. 195, № 4, pp. 415–447.
6. Murray J.M., Bussiere D.E. Targeting the purinome. *Methods in molecular biology (Clifton N.J.)*. 2009, Vol. 575, pp. 47–92.
7. Хазеп Г. (Hager H.) *Руководство к Фармацевтической и Медико-химической практике* / пер. с нем. под ред. и с дополнениями В. К. Алрена и А. В. Пеля. Т. 1. С.-Петербургъ: Издание К. Л. Риккера, 1887. *Ahelomoschus — Capsulae. Ammonium Succinicum solutum*.
8. *Терапевтическое действие янтарной кислоты*: сб. науч. ст. / под ред. М. Н. Кондрашовой. Пушино: ИЦБИ АН СССР, ИБФ АН СССР, Научный совет по проблемам биохимии животных и человека АН СССР, 1976. 233 с.
9. *Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве*: сб. науч. статей / под ред. М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского, Е. И. Маевского. Пушино: ПНЦ РАН, ПФК АО «Внедрение», ИТЭБ РАН, 1976. 300 с.
10. *Митохондрии в патологии*: материалы Всероссийского рабочего совещания / под ред. М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского, Е. И. Маевского. Пушино: ПНЦ РАН, ИТЭБ РАН, МНИИ педиатрии и детской хирургии. МЗ РФ, 2001. 258 с.
11. Дильман В.М., Анисимов В.Н., Кондрашова М.Н. Влияние янтарной и глутаминовой кислот на чувствительность гипоталамо-гонадотропной системы к ингибирующему действию эстрогенов у старых крыс // *Фармакология и токсикология*. 1976. Т. 39, № 5. С. 540–543.
12. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of Homeostasis in the Aging Hypothalamus: The Central and Peripheral Roles of Succinate. *Front. Endocrinol (Lausanne)*, 2015, № 6, pp. 7. Published online: 2015 Feb 2. doi: 10.3389/fendo.2015.00007. PMID: PMC4313775].
13. *Kaken Kagaku Kabushiki Kaisha Succinic acid conformer and processes for preparing the same*. Patent United Kingdom Patent № 1063465, 1967. In Japan March 15. 1963.
14. Chidichimo G., Formoso P., Golemme A., Imbardelli D. Conformation of succinic acid: its pH dependence by Licry-NMR analysis. *Molec. Physics.*, 1993, Vol. 79, № 1, pp. 25–38.
15. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-proteincoupled receptors. *Nature*, 2004, Vol. 429, pp. 188–193.
16. Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Экс-орфаные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств // *Биомедицина*. 2015. № 2. С. 15–29.
17. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M., Hassinen I.E., Kivirikko K.I., Myllyharju J. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, pp. 4524–4532.
18. Яковлев Н.Н. *Биохимия спорта*. М.: Физкультура и спорт, 1974. 288 с.
19. Кондрашова М.Н., Чаговец Н.Р. Янтарная кислота в скелетных мышцах при интенсивной деятельности и в период отдыха // *Доклады Академии наук СССР*. 1971. Т. 198, № 1. С. 243–246.
20. Хочачка П., Сомеро Дж. *Стратегия биохимической адаптации*: пер. с англ. М.: Мир, 1977. 398 с.

21. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н. *Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий*. Пушино, 2001. 155 с.
22. *Свидетельство о государственной регистрации* № RU. 77.99.88.003.E.0036 26.08.16 от 16.08.2016.
23. *Перфторорганические соединения в экспериментальной и клинической медицине. Библиографический указатель 1966–2000* / под ред. Г. А. Софронова. СПб., 2002. 215 с.
24. Маевский Е.И. Возможные причины острой реактогенности эмульсий перфторуглеродов. Часть 1. Перфторан // *Известия Института инженерной физики*. 2016. № 1 (39). С. 79–87.
25. Недоспасов А.А., Беда Н.В. Перфторан — революционная комбинация // *Природа*. 2005. № 8. С. 33–38.
26. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of Plasma Nitric Oxide Bioactivity by Perfluorocarbons. Physiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation*, 2004, Vol. 110, pp. 3573–3580.
27. Мороз В.В., Маевский Е.И., Иваницкий Г.Р., Кармен Н.Б., Богданова Л.А. и др. Эмульсии перфторорганических соединений как средство для лечения нарушений регионарного кровотока // *Общая реаниматология*. 2007. Т. III, № 3/1. С. 49–53.
28. Теоретические аспекты применения перфторуглеродов в медицине // *Общая реаниматология. Специализированный выпуск*. 2007. Т. III, № 3/1. С. 8–37.
29. Клиническое применение перфторуглеродов // *Общая реаниматология. Специализированный выпуск*. 2007. Т. III, № 3/1. С. 38–80.
30. Манфорд Р.С. Иммуно-эндокринные взаимодействия // *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды; пер. с англ. М.: Бином, 2008. С. 114–128.
31. Albert-Lőrincz E., Albert-Lőrincz M., Kádár A., Krizbai T., Lukács-Márton R. Romania Relationship between the Characteristics of the Psychological Immune System and the Emotional Tone of Personality in Adolescents // *The new educational review*. <http://www.educationalrev.us.edu.pl/e23/a7.pdf>.

## REFERENCES

1. Selye G. *Na urovne celogo organizma*: per. s angl. Moscow: Nauka, 1972, 122 p. (In Russ.).
2. Selye G. *Ocherki ob adaptacionnom sindrome*. Moscow: Medgiz, 1960, 254 p. (In Russ.).
3. *Reestr lekarstvennyh sredstv Rossii*. Spravochnik. Moscow, 2017 (In Russ.).
4. Maevskij E.I., Grishina E.V. Biohimicheskie osnovy mekhanizma dejstviya fumarat-soderzhashchih preparatov. *Biomedicinskij zhurnal*. 2017, Vol. 18, st. 2, pp. 59–80. (In Russ.).
5. Burnstock G., Verkhratsky A. Evolutionary origins of the purinergic signalling system. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 2009, Vol. 195, No. 4, pp. 415–447.
6. Murray J.M., Bussiere D.E. Targeting the purinome. *Methods in molecular biology (Clifton N.J.)*. 2009, Vol. 575, pp. 47–92.
7. Hager H. *Rukovodstvo k Farmaceuticheskoj i Mediko-himicheskoj praktik* / per. s nem. pod red. i s dopolneniyami V.K. Alrena i A.V. Pelya. Vol. 1. Saint Petersburg: Izdanie K.L. Rikera, 1887. Ahelomoschus — Capsulae. Ammonium Succinicum solutum. (In Russ.).
8. *Terapevticheskoe dejstvie yantarnoj kisloty*: sb. nauch. st. / pod red. M. N. Kondrashovoj. Pushchino. NCBI AN SSSR, IBF AN SSSR, Nauchnyj sovet po problemam biohimii zhivotnyh i cheloveka AN SSSR, 1976, 233 p. (In Russ.).
9. *Yantarnaya kislota v medicine, pishchevoj promyshlennosti, sel'skom hozyajstve*: sb. nauch. statej / pod. red. M. N. Kondrashovoj, Yu. G. Kaminskogo, E. I. Maevskogo Pushchino: PNC RAN, PFK AO «Vnedrenie», ITEHB RAN, 1976. 300 p. (In Russ.).
10. *Mitohondrii v patologii: materialy Vserossijskogo rabocheho soveshchaniya* / pod red. M. N. Kondrashovoj, Yu. G. Kaminskogo, E. I. Maevskogo. Pushchino: PNC RAN, ITEHB RAN, MNII pediatrii i detskoj hirurgii. MZ RF, 2001. 258 p. (In Russ.).
11. Dil'man V.M., Anisimov V.N., Kondrashova M.N. Vliyanie yantarnoj i glutaminovoj kislot na chuvstvitel'nost' gipotalamo-gonadotropnoj sistemy k ingibiruyushchemu dejstviyu ehstrogenov u staryh krysh. *Farmakologiya i toksikologiya*, 1976, Vol. 39, No. 5, pp. 540–543 (In Russ.).
12. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of Homeostasis in the Aging Hypothalamus: The Central and Peripheral Roles of Succinate. *Front. Endocrinol (Lausanne)*, 2015, No. 6, pp. 7. Published online: 2015 Feb 2. doi: 10.3389/fendo.2015.00007. PMID: PMC4313775.
13. *Kaken Kagaku Kabushiki Kaisha Succinic acid conformer and processes for preparing the same* / Patent United Kingdom Patent No. 1063465, 1967. In Japan March 15. 1963.
14. Chidichimo G., Formoso P., Golemme A., Imbardelli D. Conformation of succinic acid: its pH dependence by Licry-NMR analysis. *Molec. Physics.*, 1993, Vol. 79, No. 1, pp. 25–38.
15. He W., Miao F.J., Lin D.C., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-proteincoupled receptors. *Nature*, 2004, Vol. 429, pp. 188–193.

16. Shustov E.B., Okovityj S.V. Ehks-orfannye receptory kak misheni dlya potencial'nyh lekarstvennyh sredstv. *Biomedicina*, 2015, No. 2, pp. 15–29. (In Russ.).
17. Koivunen P., Hirsilä M., Remes A.M., Hassinen I.E., Kivirikko K.I., Myllyharju J. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, pp. 4524–4532.
18. Yakovlev N.N. *Biohimiya sporta*. Moscow: Fizkul'tura i sport, 1974. 288 p. (In Russ.).
19. Kondrashova M.N., Chagovec N.R. Yantarnaya kislota v skeletnyh myshchah pri intensivnoj deyatelnosti i v period ot-dyha. *Doklad Akademii nauk SSSR*, 1971, Vol. 198, No. 1, pp. 243–246. (In Russ.).
20. Hochachka P., Somero Dzh. *Strategiya biohimicheskoy adaptacii*: per. s angl. Moscow: Mir, 1977. 398 p. (In Russ.).
21. Maevskij E.I., Rozenfel'd A.S., Grishina E.V., Kondrashova M.N. *Korrekcija metabolicheskogo acidoza putem podderz-haniya funkcij mitohondrij*. Pushchino, 2001. 155 p. (In Russ.).
22. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii* № RU. 77.99.88.003.E.0036 26.08.16 ot 16.08.2016. (In Russ.).
23. *Perftororganicheskie soedineniya v ehksperimental'noj i klinicheskoy medicine. Bibliograficheskij ukazatel' 1966–2000* / pod red. G. A. Sofronova. Saint Petersburg, 2002. 215 p. (In Russ.).
24. Maevskij E.I. Vozmozhnye prichiny ostroj reaktogennosti ehmul'sij perftoruglerodov. Chast' 1. Perftoran. *Izvestiya In-stituta inzhenernoj fiziki*, 2016, No. 1 (39), pp. 79–87. (In Russ.).
25. Nedospasov A.A., Beda N.V. Perftoran — revolyucionnaya kombinaciya. *Priroda*, 2005, No. 8, pp. 33–38. (In Russ.).
26. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of Plasma Nitric Oxide Bioactivity by Perfluorocarbons. Physiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation*, 2004, Vol. 110, pp. 3573–3580.
27. Moroz V.V., Maevskij E.I., Ivanickij G.R., Karmen N.B., Bogdanova L.A. et al. Ehmul'sii perftororganicheskikh soedinenij kak sredstvo dlya lecheniya narushenij regionarnogo krovotoka. *Obshchaya reanimatologiya*, 2007, Vol. III, No. 3/1, pp. 49–53. (In Russ.).
28. Teoreticheskie aspekty primeneniya perftoruglerodov v medicine. *Obshchaya reanimatologiya. Specializirovannyj vy-pusk*, 2007, Vol. III, No. 3/1, pp. 8–37. (In Russ.).
29. Klinicheskoe primeneniye perftoruglerodov. *Obshchaya reanimatologiya. Specializirovannyj vypusk*, 2007, Vol. III, No. 3/1, pp. 38–80. (In Russ.).
30. Manford R.S. *Immuno-ehndokrinnnye vzaimodejstviya*. Fiziologiya ehndokrinnoj sistemy / pod red. D. Griffina, S. Ohedy; per. s angl. Moscow: Binom, 2008, pp. 114–128. (In Russ.).
31. Albert-Lőrincz E., Albert-Lőrincz M., Kádár A., Krizbai T., Lukács-Márton R. Romania Relationship between the Cha-racteristics of the Psychological Immune System and the Emotional Tone of Personality in Adolescents. *The new edu-cational review*. <http://www.educationalrev.us.edu.pl/e23/a7.pdf>.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 05.03.2018 г.

Контакт: Маевский Евгений Ильич, eim11@mail.ru

#### Сведения об авторах:

*Царьков Алексей Николаевич* — Президент Председатель Правления Межрегионального общественного уч-реждения Института инженерной физики (МОУ «ИИФ», заслуженный деятель науки РФ, доктор технических наук, профессор; 142210, Московская обл., г. Серпухов, Большой Ударный пер., д. 1а; e-mail: alnicz@gmail.com;

*Смулов Сергей Владимирович* — Первый заместитель генерального директора МОУ «ИИФ» по научной ра-боте — главный конструктор, доктор технических наук, профессор; 142210, Московская обл., г. Серпухов, Боль-шой Ударный пер., д. 1а; e-mail: sv\_s\_iif@mail.ru;

*Маевский Евгений Ильич* — начальник управления медико-биологических исследований МОУ «ИИФ», зав. ла-бораторией Энергетики биологических систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН); 142290, Московская обл., г. Пу-щино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: eim11@mail.ru;

*Седова Ирина Владимировна* — заместитель Начальника управления медико-биологических исследований МОУ «ИИФ», кандидат педагогических наук; 142210, Московская обл., г. Серпухов, Большой Ударный пер., д. 1а; e-mail: sedovaiv@mail.ru;

*Богданова Людмила Андреевна* — старший научный сотрудник МОУ «ИИФ» управления медико-биологических ис-следований МОУ «ИИФ», главный специалист ИТЭБ РАН), кандидат медицинских наук; 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3;

*Вольский Владимир Станиславович* — начальник производства управления медико-биологических исследований МОУ «ИИФ», кандидат педагогических наук; 142210, Московская обл., г. Серпухов, Большой Ударный пер. д. 1а; e-mail: volicki@mail.ru;

*Кожурин Михаил Васильевич* — генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр «МИОРАН»; 197198, Санкт-Петербург, ул. Воскова, д. 4, кв. 30; e-mail: srrkog@mail.ru.