

<https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-139-143>



## ВЛИЯНИЕ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА ФУМАРАТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ОДНОВРЕМЕННОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО И ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В.Ц. Болотова<sup>\*</sup>, Ю.Д. Болотина, Е.Б. Шустов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России  
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Проведена оценка влияния этилтиобензимидазола фумарата (ЭТБИФ) на физическую работоспособность мышей-самцов при одновременном воздействии гемической гипоксии и гипертермии в тесте вынужденного плавания. Показано, что ЭТБИФ (доза 25 мг/кг) является эффективным средством, которое повышает физическую работоспособность мышей самцов в условиях не только гипоксии или гипертермии, но и комплексного воздействия гипоксии и гипертермии на их организм в двухфакторной модели.

**Ключевые слова:** гипертермия, гипоксия, этилтиобензимидазол, работоспособность

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Болотова В.Ц., Болотина Ю.Д., Шустов Е.Б. Влияние этилтиобензимидазола фумарата на физическую работоспособность мышей в условиях одновременного гипоксического и гипертермического воздействия. *Биомедицина*. 2021;17(3E):139–143. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-139-143>

Поступила 07.05.2021

Принята после доработки 28.06.2021

Опубликована 20.10.2021

## EFFECT OF ETHYLTHIOBENZIMIDAZOLE FUMARATE ON THE PHYSICAL PERFORMANCE OF MICE UNDER CONDITIONS OF SIMULTANEOUS HYPOXIC AND HYPERTHERMAL EXPOSURE

Vera Ts. Bolotova<sup>\*</sup>, Yuliya D. Bolotina, Evgeniy B. Shustov

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova Str., 14, let. A

The effect of ethylthio benzimidazole fumarate (ETBIF) on physical performance with simultaneous exposure to hemic hypoxia and hyperthermia in the forced swim test was assessed. It was shown that ETBIF at a dose of 25 mg/kg increases the physical performance of male mice not only under the conditions of hypoxia or hyperthermia, but also under the combined effects of hypoxia and hyperthermia in a two-factor model.

**Keywords:** hyperthermia, hypoxia, ethylthio benzimidazol, physical performance

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Bolotova V.Ts., Bolotina Yu.D., Shustov E.B. Effect of Ethylthio benzimidazole Fumarate on the Physical Performance of Mice under Conditions of Simultaneous Hypoxic and Hyperthermal Exposure. *Journal Biomed*. 2021;17(3E):139–143. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-139-143>

Submitted 07.05.2021

Revised 28.06.2021

Published 20.10.2021

## Введение

Жизнь современного человека сопряжена с воздействием разнообразных неблагоприятных факторов окружающей среды. Среди метеоусловий особое место занимает температура окружающей среды. Кратковременное пребывание в условиях гипертермии приводит к метаболическим и функциональным изменениям на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [5]. Поэтому поиск безопасных и высокоэффективных препаратов для поддержания физической работоспособности человека в неблагоприятных температурных условиях является актуальным.

**Целью** исследования является изучение влияния этилтиобензидазола фумарата (ЭТБИФ) на физическую работоспособность мышечных групп в условиях одновременного гипоксического и гипертермического воздействия.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на белых беспородных мышцах-самцах массой 18–21 г, полученных из питомника «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». Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Животные содержались в вентилируемых клетках при температуре воздуха 20–22°C, относительной влажности 40–60%, световом режиме 12:12, на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде и корму.

Исследования в условиях одновременно-го воздействия на организм двух неблагоприятных факторов проводились по схеме двухфакторного дисперсионного анализа. В качестве интегрального показателя функционального состояния и переносимости экстремального воздействия нами была выбрана способность животных выполнять физические нагрузки. Эффективность средств фармакологической коррекции оценивалась по динамике показателя физической работоспособности — времени плавания животных с грузом в 5% от массы тела в воде: для термокомфортных условий — 22–24°C, для условий гипертермии — 39–41°C [3]. Умеренная интенсивность гипоксического воздействия обеспечивалась внутрибрюшинным введением метгемоглинообразователя — нитрита натрия в дозе 50 мг/кг [2]. Выполнение плавательной нагрузки осуществлялось через 30 мин после введения нитрита натрия.

В качестве объекта исследования было выбрано новое соединение — этилтиобензидазола фумарат (ЭТБИФ), которое синтезировано на кафедре органической химии СПХФУ. Экспериментально была установлена эффективная доза ЭТБИФ, которая составляет 25 мг/кг. В качестве референтного препарата использовался этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) (ООО «НПК Фармасофт», Россия), который ингибирует свободнорадикальные процессы, активизирует энергосинтетические функции митохондрий, улучшает энергетический обмен в клетке, утилизацию глюкозы и кислорода [1, 6].

В каждую группу было рандомизировано по 10 животных. Препараты вводили перорально, мыши контрольной группы получали очищенную воду в эквивалентных количествах.

Оценка эффективности средств для коррекции комплексного воздействия гипоксического и температурного (гипертермия) факторов была проведена по индексу защиты (ИЗ):

$$ИЗ_{np} = \frac{X_{np} - X_k}{X_{инт} - X_k}$$

где  $X$  — среднегрупповые значения времени плавания животных с грузом, а индексы обозначают соответствующую группу: *инт* — интактную, *к* — контрольную, *np* — с применением препарата.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами однофакторного (тест ANOVA) и двухфакторного дисперсионного анализа в пакете статистического анализа данных табличного процессора Excel for Windows. Числовые данные, приводимые таблицы, представлены в виде: среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

## Результаты исследований

Результаты исследования эффективности фармакологической коррекции комплексного влияния гипоксии и гипертермии на функциональное состояние лабораторных животных представлены в таблице.

Гемическая гипоксия оказывает умеренное влияние на функциональное состоя-

ние белых мышей, снижая время плавания животных ( $-12\%$ ,  $p=0,39$ ). При сопоставлении значений времени плавания животных контрольной группы при нормотермии и гипертермии выявлено выраженное снижение этого показателя под влиянием теплового воздействия ( $-45\%$ ,  $p=1,1 \times 10^{-4}$ ). При совместном действии обоих факторов наблюдалось выраженное высоко достоверное ( $p=10^{-4}$ ) снижение работоспособности ( $-63\%$ ,  $p=2 \times 10^{-4}$ ), практически в 3 раза по сравнению с уровнем гипоксического воздействия. Двухфакторным дисперсионным анализом установлено, что в контрольной группе влияние гипоксии на физическую работоспособность описывает 10% вариативности времени плавания ( $p=0,016$ ), а гипертермия — 65% ( $p=5 \times 10^{-6}$ ), взаимодействие факторов незначимо и недостоверно, неконтролируемые факторы имеют коэффициент детерминации 0,22.

ЭТБИФ дозозависимо влияет на физическую работоспособность мышей, значимость фактора дозы для влияния на гипоксию составляет 79%, гипертермии — 62%, совместного воздействия гипоксии и гипертермии — 35%, причем доза 25 мг/кг является более активной по всем направлениям коррекции. Двухфакторным дисперсионным анализом установлено, что в группе с введением ЭТБИФ в дозе 25 мг/кг влияние гипоксии на физическую работоспособность описывает 48% вариативности времени плавания ( $p=2 \times 10^{-7}$ ), а гипертермия — 19% ( $p=5 \times 10^{-5}$ ), взаимодействие

**Таблица.** Длительность вынужденного плавания животных при воздействии гемической гипоксии и гипертермии при введении ЭТБИФ (с),  $M \pm m$

**Table.** Forced swim duration in animals with haemic hypoxia and hyperthermia and in response to ETBIF administration,  $M \pm m$ , s

Группа	Ситуации исследования			
	Нормоксия + нормотермия	Нормоксия + гипертермия	Гипоксия + нормотермия	Гипоксия + гипертермия
Контроль	1000 $\pm$ 88	535 $\pm$ 79	888 $\pm$ 68	272 $\pm$ 53
ЭТБИФ, 25 мг/кг	923 $\pm$ 104	651 $\pm$ 55	2226 $\pm$ 135	602 $\pm$ 82
ЭТБИФ, 50 мг/кг	580 $\pm$ 115	175 $\pm$ 21	1220 $\pm$ 133	478 $\pm$ 76
ЭМГПС, 25 мг/кг	933 $\pm$ 26	733 $\pm$ 24	1006 $\pm$ 90	548 $\pm$ 40

факторов является значимым ( $D=0,23$ ;  $p=2 \times 10^{-5}$ ), неконтролируемые факторы имеют коэффициент детерминации 0,10.

Введение ЭТБИФ в дозе 25 и 50 мг/кг оказывает защитное действие при комбинированном воздействии гипоксии и гипертермии (индексы защиты равны 0,45 и 0,21 соответственно), что сопоставимо с эффектом референсного препарата (индекс защиты для ЭМГПС в дозе 25 мг/кг равен 0,37).

### Обсуждение результатов

Исходя из патогенеза утомления, можно полагать, что снижение устойчивости организма к физическим нагрузкам обусловлено дефицитом кислорода в мышечной ткани и нарушением обменных процессов. В ходе проведенного исследования установлено, что экстремальные факторы — гипоксия и гипертермия — ухудшают выполнение физической работоспособности мышцами-самцами. Введение животным ЭТБИФ способствовало увеличению физической ак-

тивности мышей. Этот эффект может быть связан с уменьшением разобщения окисления с фосфорилированием, предотвращением дисфункции митохондрий и активацией синтеза митохондриальных белков, повышением активности супероксиддисмутазы и снижением уровня ПОЛ [6]. Основной эффект фумарата связан с поддержанием NADH-фумаратредуктазной реакции, обеспечивающей в анаэробных условиях образование сукцината и АТФ [4].

### Выводы

Этилтиобензимидазола фумарат (доза 25 мг/кг) повышает физическую работоспособность мышей-самцов как при гемической гипоксии, так и гипертермии. В условиях комплексного воздействия гипоксии и гипертермии фармакологический профиль этилтиобензимидазола фумарата (доза 25 мг/кг) сопоставим с действием препарата сравнения — мексидолом (доза 25 мг/кг).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *Российский медицинский журнал. Серия Неврология*. 2016;7:434–438. [Voronina T.A. Pioneer antioksidantnoy neyroproteksii. 20 let v klinicheskoy praktike [Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice]. *Russian Medical Journal. Neurology series*. 2016;7:434–438. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе 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, 2017:98. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., Revyakin A.O., Semenov Kh.Kh., et al. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antihipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv [Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs]: Guidelines* MR21-44-2017. Moscow: FMBA of Russia, 2017:98. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н. и др. *Методические рекомендации по биомедицинскому (доклиническому) изучению лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность*. М.: ФМБА России, 2017:134. [Karkischenko N.N., et al. *Metodicheskie rekomendatsii po biomeditsinskomu (doklinicheskomu) izucheniyu lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost'* [Methodical guidelines for biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical performance]. Moscow: FMBA of Russia, 2017:134. (In Russian)].
4. Маевский Е.И., Гришина Е.В. *Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов*. *Российский биомедицинский журнал MEDLINE.RU*. 2017;18(1):50–80. [Maevskij E.I., Grishina E.V. *Biohimicheskie osnovy mekhanizma dejstviya fumarat-soderzhashchih preparatov* [Biochemical basis of the mechanism of action of fumarate-containing preparations]. *Russian Biomedical Journal MEDLINE.RU*. 2017;18(1):50–80. (In Russian)].
5. Новиков В.С., Голянич В.М., Шустов Е.Б. *Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях*. 1998:544. [Novikov V.S., Golyanich V.M., Shustov E.B. *Korreksiya funktsional'nykh sostoyaniy pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh* [Correction of functional states under extreme influences]. 1998:544. (In Russian)].

6. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(3):76–80. [Okovitiĭ S.V., Smirnov A.V. Antigipoksanty [Antihypoxants]. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2001;64(3):76–80. (In Russian)].

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Болотова Вера Цезаревна\***, к.фарм.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [vera.bolotova@pharminnotech.com](mailto:vera.bolotova@pharminnotech.com)

**Болотина Юлия Дмитриевна**, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [bolotina.yuliya@pharminnotech.com](mailto:bolotina.yuliya@pharminnotech.com)

**Шустов Евгений Борисович**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

**e-mail:** [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

**Vera Ts. Bolotova\***, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

**e-mail:** [vera.bolotova@pharminnotech.com](mailto:vera.bolotova@pharminnotech.com)

**Yuliya D. Bolotina**, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

**e-mail:** [bolotina.yuliya@pharminnotech.com](mailto:bolotina.yuliya@pharminnotech.com)

**Evgeniy B. Shustov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

**e-mail:** [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author