

© Коллектив авторов, 2022

УДК 612.275.1:613.12:616-001.12:616-001.18:616-092.12

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

## Патофизиологические механизмы неблагоприятного взаимодействия гипоксии и температурных факторов в отношении физической работоспособности

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России», 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», 150000, Ярославль, Россия, ул. Советская, д. 14

**Введение.** Статья посвящена решению задачи количественной оценки взаимодействия двух неблагоприятных факторов – гипоксического и температурного, при их сочетанном действии на организм лабораторных животных. Исследовали эффекты нормобарической и гемической гипоксии, воздействия высоких и низких температур. **Цель работы** – количественная оценка взаимодействия гипоксии и температурных факторов при их сочетанном действии на организм лабораторных животных.

**Методика.** Состояние нормобарической гипоксии моделировали с использованием мембранного гипоксикатора. Установка обеспечивала плавную регулировку концентрации кислорода от 2 до 10% в гипоксической газовой смеси. Гипертермию моделировали путем термостатического поддержания температуры воздуха +40 °С и влажности 30-60%. Гипотермия формировалась в условиях воздушного охлаждения (в холодной камере при температуре воздуха 5±1 °С и влажности 75-80%). Для оценки функционального состояния проводили тестирование физической работоспособности методом вынужденного плавания с грузом 5% от массы тела в воде различной температуры. Оценка взаимодействия факторов проводилась методом двухфакторного дисперсионного анализа с тремя уровнями выраженности каждого фактора.

**Результаты.** Установлено, что гипоксический и тепловой фактор оказывают влияние независимо друг от друга, при превалировании воздействия гипоксии. Взаимодействие между факторами синергидное умеренное по выраженности, протекает по типу дополняющего эффекта, и может служить основой развития синдрома взаимного отягощения. Воздушная гипотермия слабо влияет на переносимость гипоксического воздействия, влияние иммерсионной гипотермии проявляется более существенно.

**Заключение.** Критическое ухудшение функционального состояния при действии гипоксии и экстремальных температур сопряжено с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, интенсификацией катаболизма белков, жиров и углеводов, развитием вторичной тканевой гипоксии и формированием митохондриальных дисфункций. Наиболее вероятным механизмом развития синдрома взаимного отягощения при сочетанном воздействии гипоксии и гипертермии является нарушение генерации АТФ в процессе фосфорилирующего митохондриального окисления, который является общим звеном патогенеза различных экстремальных состояний.

**Ключевые слова:** взаимодействие факторов; гемическая гипоксия; гипертермия; гипотермия; лабораторные животные; нормобарическая гипоксия; работоспособность; синдром взаимного отягощения

**Для цитирования:** Ким А.Е., Шустов Е.Б., Зайцева И.П., Лемещенко А.В. Патофизиологические механизмы неблагоприятного взаимодействия гипоксии и температурных факторов в отношении физической работоспособности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(4): 94-106.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.94-106

**Для корреспонденции:** Ким Алексей Евгеньевич, e-mail: alexpann@mail.ru

**Участие авторов:** Ким А.Е. – концепция и дизайн исследования, выполнение экспериментальных исследований, статистическая обработка материала и написание текста; Шустов Е.Б. – написание текста, редактирование; Зайцева И.П. – сбор и обработка материала, написание текста; Лемещенко А.В. – написание текста, подготовка иллюстративного материала. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все со-авторы

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.04.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

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

## Pathophysiological mechanisms of adverse interactions of hypoxia and temperature factors in relation to physical working ability

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Akademiya Lebedeva St. 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation;

<sup>2</sup>Golikov Research and Clinical Center of Toxicology, Bekhtereva St. 1, St. Petersburg, 192019, Russian Federation;

<sup>3</sup>Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya St. 14, Yaroslavl, 150003, Russian Federation

**Introduction.** The article focuses on quantitative assessment of the interaction of two unfavorable factors, hypoxia and temperature, during their combined effect on the body of laboratory animals. The effects of normobaric and hemic hypoxia and of high and low temperatures were studied. **The aim of the study** was to quantify the interaction between hypoxia and temperature factors during their combined effect on the body of laboratory animals.

**Methods.** Normobaric hypoxia was produced in a membrane hypoxicator. The oxygen concentration in the hypoxic gas mixture was smoothly adjustable from 2 to 10%. Hyperthermia was modeled by thermostatic maintenance of the air temperature at +40°C and the humidity at 30-60%. Hypothermia was produced in a cold chamber at the air temperature of 5±1°C and the air humidity of 75-80%. Physical performance was tested using forced swimming with a load of 5% of body weight at various water temperatures. The interaction of the factors was assessed by a two-factor analysis of variance for three levels of severity of each factor.

**Results.** The hypoxic and thermal factors exerted independent effects, with hypoxia effects prevailing. The factor interaction was synergistic, moderately severe, complementary, and could underlie the mutual aggravation syndrome. Air hypothermia had a slight effect on the tolerance to hypoxic exposure; the effect of immersion hypothermia was more pronounced.

**Conclusion.** The critical impairment of the functional state under the action of hypoxia and extreme temperature is associated with the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, intensification of protein, lipid and carbohydrate catabolism, development of secondary tissue hypoxia, and the formation of mitochondrial dysfunction. The most likely mechanism for the development of mutual aggravation syndrome under the combined action of hypoxia and hyperthermia is impairment of ATP generation in the process of phosphorylating mitochondrial oxidation, which is a common stage in the pathogenesis of various extreme conditions.

**Keywords:** interaction of factors; hemic hypoxia; hyperthermia; hypothermia; laboratory animals; normobaric hypoxia; working capacity; mutual aggravation syndrome

**For citation:** Kim A.E., Shustov E.B., Zaitseva I.P., Lemeschenko A.V. Pathophysiological mechanisms of adverse interaction of hypoxia and temperature factors in relation to physical working ability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(4): 94-106. (in Russian). DOI:10.25557/0031-2991.2022.04.94-106

**Authors' contribution:** Kim A.E. – the concept and design of the study, the implementation of experimental studies, statistical processing of the material and writing the text; Shustov E.B. – text writing, editing; Zaitseva I.P. – collection and processing of material, writing the text; Lemeschenko A.V. – writing text, preparing illustrative material. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** **Aleksey E. Kim**, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow of the Research Center of the Military Medical Academy; 6 Lebedev Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation, e-mail: alexpann@mail.ru.

### Information about the authors:

Kim A.E., <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>

Shustov E.B., <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>

Zaitseva I.P., <https://orcid.org/0000-0001-8361-7409>

Lemeschenko A.V., <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. The materials of the article have not been published anywhere before.

Received 10.04.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

## Введение

Расширение сферы профессиональной деятельности человека закономерно вызывает повышение актуальности исследований, связанных с оценкой и прогнозированием динамики функционального состояния и работоспособности, повышения устойчивости организма к различным экстремальным воздействиям. Деятельность многих контингентов людей осуществляется в условиях возрастания интенсивности и продолжительности воздействия неблагоприятных факторов среды, в числе которых изменение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, воздействие высоких или низких температур. Выполнение в этих условиях задач профессиональной деятельности, особенно связанных с физическими и нервно-эмоциональными нагрузками, может приводить к предельному напряжению и срыву компенсаторно-приспособительных механизмов с развитием экстремальных и критических состояний [1]. Необходимо учитывать также то, что на организм человека могут одновременно воздействовать не изолированные факторы, а их комплекс, суммарный эффект которых в значительной мере определяется характером их взаимодействия, наиболее частым и наименее благоприятным из которых является синдром взаимного отягощения.

В условиях горно-пустынной местности типичным будет комплексное воздействие факторов гипертермии и умеренной гипоксии [2], полярники в Антарктиде на горной станции «Восток» встречаются с одновременным воздействием гипотермии и умеренной гипоксии [3]. Комплексное воздействие высотной гипоксии и низких температур отмечается у альпинистов и военнослужащих горных подразделений, действующих на высотах более 3,5 км над уровнем моря, при разгерметизации кабин самолетов и дирижаблей в полете. Спасатели, работающие в очаге стихийных бедствий и техногенных катастроф в изолирующем снаряжении, подвергаются не только воздействию эндогенной гипертермии и действию измененной газовой среды, но и гипоксии физической нагрузки. Комплексное воздействие гипертермии, гипоксии, гиперкапнии будет отмечаться в очагах пожаров, в том числе при пожарах в гермообъектах (надводных, подводных и подземных объектах).

Все вышеуказанное подчеркивает необходимость разработки методов оценки комплексного действия различных экстремальных факторов на организм человека и моделирования такого воздействия на лабораторных животных в ходе доклинической оценки эффективности различных методов и средств коррекции функционального состояния.

**Цель** исследования — количественная оценка взаимодействия гипоксии и температурных факторов при их сочетанном воздействии на организм лабораторных животных.

## Методика

Для оценки возможного влияния гипертермии на переносимость гипоксии использованы 2 модели: нормобарическая гипоксия при повышении температуры гипоксической газовой смеси, и вынужденное плавание в воде высокой температуры на фоне гемической гипоксии.

Основным критерием устойчивости к нормобарической гипоксии является достижение животными порога переносимости, проявлением которого является боковое положение, появление агонального дыхания. При этом фиксируется то минимальное содержание кислорода в гипоксической газовой среде, которое соответствует порогу переносимости гипоксии.

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

Наиболее общим показателем функционального состояния может быть способность к осуществлению целесообразной деятельности — работоспособность. Для грызунов маркерным видом работоспособности является физическая. Именно этот показатель был использован в исследовании для оценки функционального состояния организма животных.

Таким образом, организация исследования позволяла на уровне конечных точек переносимости экстремальных воздействий (время жизни, летальность, время выполнения физической нагрузки до отказа) оценить комплексное воздействие экстремальных факторов. Протокол исследования был одобрен биоэтической комиссией Военно-медицинской академии.

**Животные, их содержание, порядок обращения.** Исследование проводилось на белых беспородных мышках-самцах массой 18–21 г и 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 МЗ РФ от 01.04.2016 г № 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. Использовался полнорационный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм») при свободном доступе к водопроводной питьевой воде.

Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода блочной рандомизации. Животные не соответствующие критериям, были исключены из исследования в течение карантина.

После завершения эксперимента животные выводились из исследования в соответствии с утвержденным Протоколом. Биоматериал утилизировался в соответствии с Ветеринарно-санитарными правилами сбора, утилизации и уничтожения биологических отходов, (в ред. Приказа Минсельхоза РФ от 16.08.2007 N 400).

**Моделирование экстремальных воздействий на лабораторных животных.** Нормобарическая гипоксия создавалась с использованием мембранного гипоксикатора БИО-НОВА-2004 производства компании БИО-НОВА (Москва), адаптированного для работы с грызунами. Установка обеспечивает плавную регулировку концентрации кислорода от 2 до 10% в гипоксической газовой смеси (ГГС). Производительность ГГС - не менее 5 л/мин. Процентное содержание кислорода в ГГС, подаваемой животным, регулируется и устанавливается с помощью газоанализатора, который встроен

в установку. Ранее было установлено, что гибель лабораторных животных наблюдается при содержании кислорода в ГГС от 5,5% у неустойчивых к гипоксии животных до 3,4% для животных с индивидуально повышенным уровнем устойчивости к гипоксии [4].

В серии 1 в камере гипоксикатора поддерживалась температура воздуха 20, 30 или 40 уВЯ°С (контрольная и экспериментальная группы, соответственно). В сериях 2-5 использована гемическая гипоксия. В основе острой гемической гипоксии лежит уменьшение кислородной емкости крови. Оно вызывается или изменением свойств гемоглобина (например, превращением гемоглобина в карбоксигемоглобин или метгемоглобин), или уменьшением количества гемоглобина (кровопускание). В стандартной модели метгемоглобинемии крысам вводят внутривенно (мышам подкожно) натрий нитрит (200-300 мг/кг), предварительно растворив его в воде очищенной. Допускается подкожное введение раствора  $\text{NaNO}_2$ . Учитывается продолжительность жизни животных. При внутривенном пути введения 100%-ная гибель животного наступает через 13-17 мин, при подкожном пути введения — через 27-30 мин.

Таблица 1/Table 1

**Серии исследования и решаемые в них задачи****Series of research and tasks solved in them**

№ серии/ Series No.	Решаемая задача/ Problem being solved	Используемые методики/ Methods used	Вид животных/ Animal species	Кол-во животных/ Number of animals
1	Исследование влияния гипертермии на переносимость гипоксии/ Investigation of the effect of hyperthermia on hypoxia tolerance	Нормобарическая гипоксия на фоне гипертермии/ Normobaric hypoxia against the background of hyperthermia	мыши/ mice	45
2		Вынужденное плавание в горячей воде на фоне гемической гипоксии Forced swimming in hot water against the background of hemic hypoxia	крысы/ rats	30
4	Исследование влияния гипоксии на переносимость гипертермии/ Investigation of the effect of hypoxia on hyperthermia tolerance	Вынужденное плавание в горячей воде на фоне гемической гипоксии/ Forced swimming in hot water against the background of hemic hypoxia	крысы/ rats	60
5	Исследование влияния гипоксии на переносимость гипотермии/ Investigation of the effect of hypoxia on hypothermia tolerance	Вынужденное плавание в холодной воде на фоне гемической гипоксии/ Forced swimming in cold water against the background of hemic hypoxia	крысы/ rats	30
6	Влияние гипотермии на переносимость гипоксии/ Effect of hypothermia on hypoxia tolerance	Гемическая гипоксия в условиях охлаждения/ Hemic hypoxia under cold conditions	мыши/ mice	60
	Итого животных/ Total animals		мыши/ mice	105
			крысы/ rats	120

При необходимости моделирования легкой степени (метгемоглобин крови 18-20%) гемической гипоксии животным внутрибрюшинно вводят нитрит натрия ( $\text{NaNO}_2$ , 3 мг/100 г), для моделирования средней степени гипоксии (метгемоглобин крови 35-36%) используется введение нитрита натрия в дозе 5 мг/100 г массы тела [5]. В сериях исследования 2-4 формировалась легкая степень метгемоглобинемии (доза нитрита натрия 30 мг/кг массы). В серии 5 использовалась летальная доза нитрита натрия – 300 мг/кг.

**Моделирование гипертермии.** В серии 1 гипертермия создавалась путем термостатического поддержания температуры воздуха в блоке содержания животных нормобарического гипоксикатора «БиоНова» +40 °С и влажности 30-60%.

В сериях исследований 2-3 оценивалась способность животных поддерживать уровень физической работоспособности в условиях гипертермии.

**Моделирование гипотермии.** В серии 4 гипотермия формировалась в тесте предельного плавания в десатурированной воде с температурой 10-12 °С с грузом 5% от массы тела в соответствии с ранее описанной методикой [6]. Воздействие гипотермии в серии 5 формировалось в условиях воздушного охлаждения (помещением животных в прозрачных клетках в холодную камеру, поддерживающую температуру воздуха  $5 \pm 1$  °С при влажности воздуха 75-80%).

Для оценки функционального состояния организма животных было проведено тестирование их физической работоспособности методом вынужденного плавания с грузом 5% от массы тела в воде разной температуры, методика проведения и интерпретация результатов которого представлена в работах [7, 8].

### Статистическая обработка результатов исследования

Полученные экспериментальные материалы были сведены в аналитическую базу данных в процессоре электронных таблиц Excel и обрабатывались с помощью пакета прикладных программ «Анализ данных». Статистическая значимость различий между группами оценивалась для параметрических показателей методом ANOVA, для непараметрических (время жизни) – по критерию Вилкоксона-Мана-Уитни. Для оценки значимости контролируемых факторов и их взаимодействия использовались процедуры однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа.

### Результаты исследования

Для оценки влияния гипертермии в камере гипоксикатора устанавливалось термостатируемое устройство нагрева воздуха. В разных экспериментах этой серии поддерживались следующие условия температуры воздуха: +20 °С (термокомфортные условия), +30° С (умеренное тепловое воздействие) и +40 °С (выраженное тепловое воздействие). Влажность воздуха при этом не регулировалась и соответствовала естественным значениям атмосферного воздуха. Результаты данной серии исследований представлены на рис. 1 и табл. 2.

Анализ рис. 1 показывает, что гипертермия закономерно снижает переносимость острой гипоксии. Умеренное тепловое воздействие (температура +30 °С, теплоощущение тепло) в основном снижает уровень устойчивости к гипоксии у низко- и среднеустойчивых животных. При этом средний уровень гипоксической устойчивости снижается умеренно, на 10% (коэф-

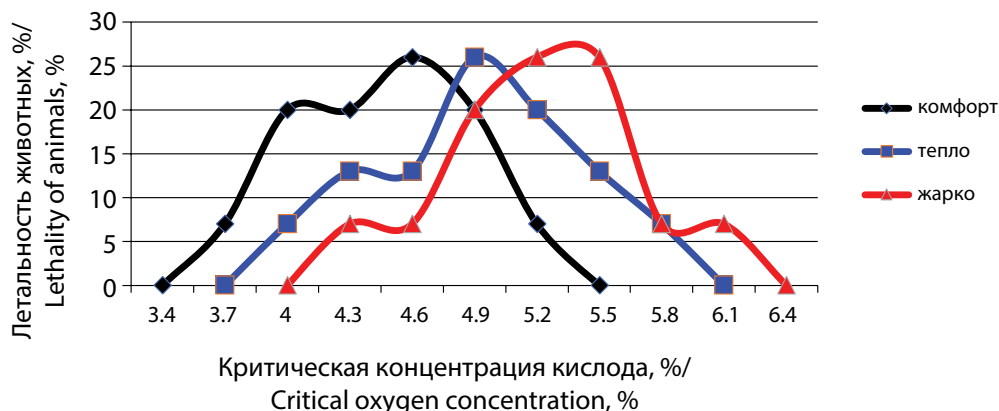


Рис. 1. Частотная кривая распределения гибели животных в зависимости от содержания кислорода в гипоксической газовой смеси для разных уровней теплового состояния.

Fig. 1. Frequency distribution curve of animal death depending on the oxygen content in the hypoxic gas mixture for different levels of the thermal state.

коэффициент детерминации  $D=0,22, p=0,009$ ). Более интенсивное тепловое воздействие (температура  $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , теплоощущение жарко) включает уже все подгруппы высотной устойчивости, в том числе и высокой. Средний уровень гипоксической устойчивости снижается на 15% (коэффициент детерминации  $D=0,46, p=4*10^{-5}$ ). Однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2) влияния теплового воздействия на уровень устойчивости к гипоксии показал умеренную степень такого влияния. Им может быть объяснено 35% вариации значений критической концентрации кислорода, а 65% связаны с иными, в том числе не контролируруемыми факторами.

В серии 2 исследований использована гемическая гипоксия легкой степени, вызванная введением животным нитрита натрия в дозе 30 мг/кг. Температурное воздействие создавалось погружением животного в воду с комфортной ( $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), теплой ( $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) или горячей ( $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) водой. Для оценки функционального состояния использован тест вынужденного плава-

ния с грузом 5% от массы тела. Результаты исследования отражены на рис. 2 и табл. 3.

Анализ рис. 2 показывает, что работоспособность животных с гемической гипоксией существенно зависит от уровня дополнительного теплового воздействия, с которым может быть связано 77% общей вариации времени плавания с грузом. Это влияние высокодостоверно ( $p=2*10^{-9}$ ). Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния теплового воздействия на работоспособность животных в условиях гемической гипоксии представлены в табл. 3.

Таким образом, у животных с легкой степенью гемической гипоксии умеренное тепловое воздействие примерно на треть ухудшает функциональное состояние, а при более интенсивном тепловом воздействии такое снижение трехкратно.

Для оценки влияния гипоксии на переносимость гипертермии использована модель плавания животных с грузом 5% от массы тела в воде с повышенной температурой ( $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). При этом для оценки влияния гипок-

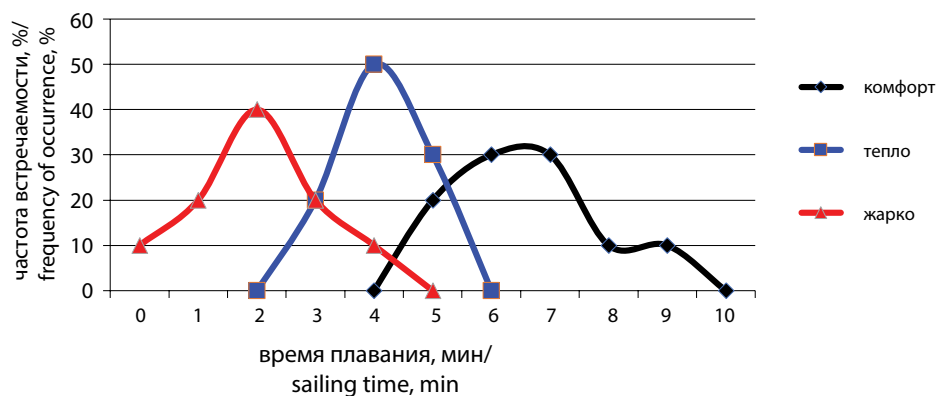


Рис. 2. Физическая работоспособность животных с гемической гипоксией при разном уровне теплового воздействия.

Fig. 2. Physical performance of animals with hemic hypoxia at different levels of thermal exposure.

Таблица 2/ Table 2

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния температурного воздействия на устойчивость животных к гипоксической гипоксии**

**The results of one-way analysis of variance of the effect of temperature exposure on the resistance of animals to hypoxic hypoxia**

Центроиды групп (критическая концентрация кислорода, %)/ Group Centroids (critical oxygen concentration, %)			F-критерий/ F-criterion	Коэффициент детерминации, D=/ Determination coefficient, D=	Достоверность, p=/ Reliability, p=
комфорт/ comfort	+ 30 °C	+40 °C			
4,35	4,81	5,13	11,1	0,35	0,00014
100%	111%	118%			

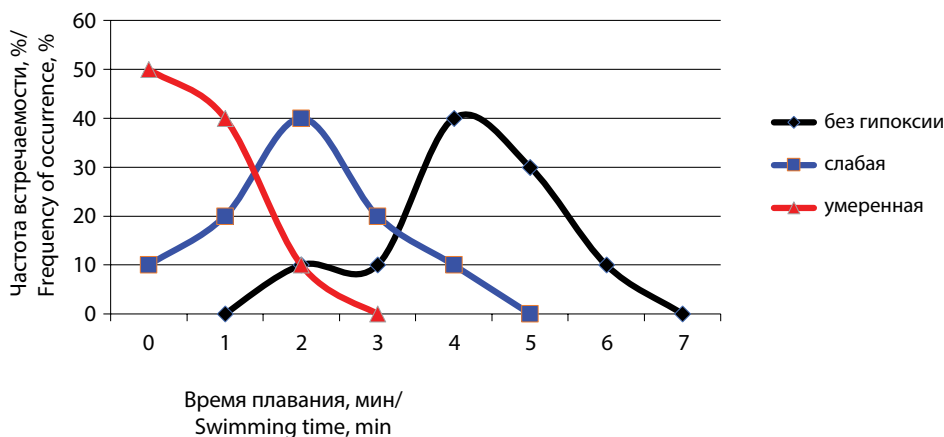
сии животным моделировали гемическую гипоксию с легкой и умеренной степенью метгемоглобинемии. Результаты этой серии представлены на **рис. 3** и **табл. 4**.

Анализ **рис. 3** показывает, что гемическая гипоксия негативно сказывается на возможности животных поддерживать свою работоспособность в условиях теплового воздействия. Даже слабый уровень метгемоглобинемии (нитрит натрия, 30 мг/кг), резко снижает тепловую устойчивость, а более интенсивное гипоксическое воздействие становится критичным для животных, так как 50% из них показали практически полное отсутствие работоспособности в условиях иммерсионной гипертермии (время плавания менее 1 мин), еще 40% показали крайне низкую работоспособность (время плавания от 1 до 2 мин), и только у 10% животных демонстрировали низкую работоспособность в условиях эксперимента. Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния фактора гипоксии на функциональное состояние животных в условиях иммерсионной гипертермии представлена в **табл. 4**.

Влиянием гемической гипоксии может быть объяснен 71% всей вариации показателя времени плавания животных в условиях комплексного воздействия гипоксии и гипертермии. Даже легкая степень метгемоглобинемии в два раза снижает способность животных к физической работе, а умеренная степень гемической гипоксии приводит к снижению этого показателя в 7 раз.

Для проведения исследования влияния гипоксии на переносимость гипотермии выбрана модель вынужденного плавания животного с грузом 5% от массы тела в воде низкой температуры (10-12 °С) на фоне предварительного введения нитрита натрия в дозе 30 мг/кг (легкая гемическая гипоксия) или 50 мг/кг (умеренная гемическая гипоксия). Результаты исследования отражены на **рис. 4**.

Анализ **рис. 4** показывает, что гипоксия, вызванная введением метгемоглобинообразователя, существенно влияет на работоспособность лабораторных животных в условиях гипотермии. Причем, при формировании легкой степени гемической гипоксии, ее действие пре-



**Рис. 3.** Влияние уровня гемической гипоксии на функциональное состояние организма животных в тесте вынужденного плавания с грузом 5% от массы тела в воде с температурой +40°С.

**Fig. 3.** Influence of the level of hemic hypoxia on the functional state of the organism of animals in the test of forced swimming with a load of 5% of body weight in water with a temperature of +40 °C.

Таблица 3/ Table 3

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния температурного воздействия на функциональное состояние животных с умеренной гемической гипоксией**

**The results of a one-way ANOVA analysis of the effect of temperature exposure on the functional state of animals with moderate hemic hypoxia**

Центроиды групп (время плавания, мин)/ Group Centroids (swimming time, min)			F-критерий/ F-criterion	Коэффициент детерминации, D=/ Determination coefficient, D=	Достоверность, p=/ Reliability, p=
комфорт	+ 30°С	+40°С			
6,6	4,1	2,0	45,7	0,77	2*10 <sup>-9</sup>
100%	62%	30%			

имушественно будет проявляться на животных с низкой и средней устойчивостью к иммерсионной гипотермии, но практически не будет затрагивать животных с высокой степенью холодовой резистентности. Умеренная же степень гемической гипоксии будет существенно влиять на всех животных, вне зависимости от исходного уровня резистентности к гипотермии. Результаты однофакторного дисперсионного анализа представлены в табл. 5.

В целом, фактор гипоксии существенно ухудшал переносимость животными иммерсионной гипотермии, снижая их физическую работоспособность в этих условиях. На влияние гемической гипоксии может быть отнесено 79% всей вариативности времени плавания животных в ходе данного исследования. Легкая степень гипоксии снижает работоспособность животных на 15% ( $p=0,017$ ), ее влияние ограничивается 28% вари-



Рис. 4. Влияние гемической гипоксии на функциональное состояние животных в условиях иммерсионной гипотермии.

Fig. 4. Influence of hemic hypoxia on the functional state of animals under immersion hypothermia.

Таблица 4/ Table 4

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния умеренной гемической гипоксией на переносимость температурного воздействия (+40 °C)**

**The results of a one-way ANOVA analysis of the effect of moderate hemic hypoxia on the tolerance of temperature exposure (+40 °C)**

Центроиды групп (время плавания, мин)/ Group Centroids (swimming time, min)			F-критерий/ F-criterion	Коэффициент детерминации, D=/ Determination coefficient, D=	Достоверность, p=/ Reliability, p=
Без гипоксии/ Without hypoxia	Легкая гипоксия/ Mild hypoxia	Умеренная гипоксия/ Moderate hypoxia			
4,2	2,0	0,6	31,7	0,71	8*10 <sup>-8</sup>
100%	48%	14%			

Таблица 5/ Table 5

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния гемической гипоксии на функциональное состояние животных в условиях иммерсионной гипотермии**

**The results of a one-way ANOVA analysis of the effect of hemic hypoxia on the functional state of animals under immersion hypothermia**

Центроиды групп (время плавания, мин)/ Group Centroids (swimming time, min)			F-критерий/ F-criterion	Коэффициент детерминации, D=/ Determination coefficient, D=	Достоверность, p=/ Reliability, p=
Без гипоксии/ Without hypoxia	Легкая гипоксия/ Mild hypoxia	Умеренная гипоксия/ Moderate hypoxia			
16,4	14,0	8,0	51,4	0,79	6*10 <sup>-10</sup>
100%	85%	49%			



ативности признака. Под влиянием умеренной гемической гипоксии (нитрита натрия, 50 мг/кг) работоспособность животных снижается в 2 раза ( $p=5*10^{-10}$ ), влияние этого фактора объясняет 89% всей вариативности времени плавания животных. Сопоставление результатов, полученных при разных уровнях гемической гипоксии, показывает, что более оптимальной моделью комплексного воздействия гипоксии и гипотермии будет создание у животных умеренной степени гемической гипоксии (50 мг/кг нитрита натрия).

Поскольку в серии исследований по оценке влияния гипотермии на переносимость животными гипоксии не предполагалось воздействие на животных физических нагрузок, то была использована модель оценки устойчивости к гипоксии по времени жизни животных после введения летальной дозы нитрита натрия 300 мг/кг. Для формирования состояния гипотермии животные после введения им метгемоглобинообразователя помещались в прозрачных клетках в холодную камеру

для животных (ILKA, США) в которой создавались для разных групп животных 3 режима: ложный режим (контроль), умеренное холодное воздействие (температура воздуха +10 °C) – экспериментальная группа 1, выраженное холодное воздействие (температура воздуха 0-2 °C) – экспериментальная группа 2. Влажность воздуха не регулировалась и соответствовала естественным значениям, характерным для атмосферного воздуха соответствующей температуры. В каждой группе было по 20 животных (мыши-самцы). Результаты исследований этой серии представлены на **рис. 5**.

Анализ **рис. 5** показывает, что воздушная гипотермия практически не оказывает влияния на переносимость гемической гипоксии, несколько снижая долю высокоустойчивых и сокращая время жизни наименее устойчивых животных. Однофакторный дисперсионный анализ (**табл. 6**) показал, что холодное воздействие не оказывает заметного влияния на время жизни животных при формировании у них гемической

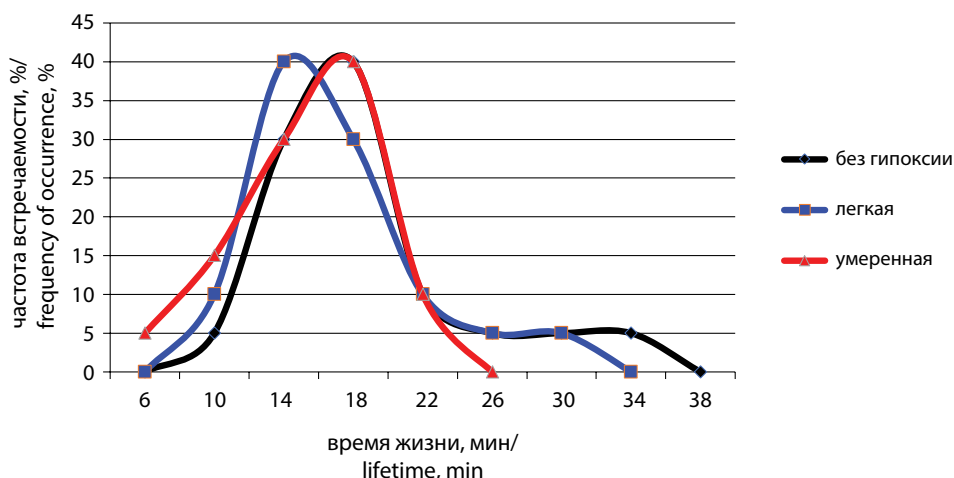


Рис. 5. Влияние воздушной гипотермии на переносимость гемической гипоксии.

Fig. 5. Effect of air hypothermia on the tolerance of hemic hypoxia.

Таблица 6/ Table 6

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния воздушной гипотермии на время жизни животных в условиях летальной гемической гипоксии**

**The results of one-way analysis of variance of the effect of air hypothermia on the life time of animals under conditions of lethal hemic hypoxia**

Центроиды групп (время жизни, мин)/ Group centroids (lifetime, min)			F-критерий/ F-criterion	Коэффициент детерминации, D=/ Determination coefficient, D=	Достоверность, p=/ Reliability, p=
комфорт/ comfort	прохладно/ chilly	холодно/ cold			
17,1	15,5	13,8	2,2	0,07	0,12
100%	90%	80%			

гипоксии (нитрит натрия 50 мг/кг). Коэффициент детерминации модели  $D=0,07$  ( $p=0,12$ ).

При легкой степени охлаждения степень такого влияния составляет только 2% ( $p=0,36$ ), при этом среднее время жизни в условиях гемической гипоксии снижается на 10% по сравнению с уровнем теплового комфорта. Более интенсивное холодное воздействие (температура воздуха 0-2 °C) оказывает несколько более выраженное влияние (10%), достигающее уровня статистической значимости ( $p=0,04$ ), при этом среднее время жизни в условиях гемической гипоксии снижается на 20% по сравнению с уровнем теплового комфорта.

Для выявления феномена взаимного отягощения при одновременном воздействии двух неблагоприятных факторов необходимо количественно оценить взаимодействие двух факторов, что требует проведения двухфакторного дисперсионного анализа. Для его проведения пригодны результаты серий с моделированием гемической гипоксии (фактор А) и теплового воздействия (фактор В), при этом тестируемый показатель функционального состояния животных – время вынужденного плавания животных с грузом 5% от массы тела в воде заданной температуры.

Каждый из анализируемых факторов имеет по 3 градации (отсутствие фактора, легкое воздействие, умеренное воздействие). Результаты двухфакторного дисперсионного анализа взаимодействия гипоксии и теплового воздействия представлены в **табл. 7**.

Оба фактора (гемическая гипоксия и тепловое воздействие) оказывают независимо друг от друга выраженное негативное влияние на функциональное состояние животных, проявляющееся снижением времени вынужденного плавания животных с грузом 5% от мас-

сы тела. Причем фактор гемической гипоксии играет более значимую роль, с ним связано 48% общей вариации анализируемого показателя. Влияние обоих факторов проявляется однонаправленно, что позволяет предполагать возможность развития синдрома взаимного отягощения. Между двумя экстремальными факторами при одновременном комплексном действии установлено статистически значимое, но умеренное по силе взаимодействие, обеспечивающее 5% вариативности показателя времени плавания. На долю неконтролируемых (случайных) факторов, в том числе – разного уровня физической работоспособности животного, приходится 12% общей вариативности анализируемого показателя.

Для уточнения характера взаимодействия между факторами был рассчитан Индекс аддитивности, равный отношению эффекта совместного влияния факторов к сумме их эффектов по отдельности. Количественно расчет эффектов (снижение времени плавания) выполнялся исходя из значений матрицы центроидов экспериментальных групп (**табл. 3, 4**). При этом эффект фактора А будет равен 0,71, эффект фактора В будет равен 0,62, эффект совместного действия факторов будет равен 0,95, сумма эффектов факторов при одновременном действии будет равна 1,33. Следовательно, значение Индекса аддитивности будет равно 0,71. Это позволяет считать, что взаимодействие факторов гемической гипоксии и теплового воздействия носит синергичный (однонаправленный) характер по типу дополняющего действия (сильнее, чем самый сильный из факторов, но меньше, чем их сумма). Выявленные особенности взаимодействия двух экстремальных факторов позволяют охарактеризовать его как синдром взаимного отягощения.

Таблица 7/Table 7

**Основные показатели двухфакторного дисперсионного анализа взаимодействия гипоксии и теплового воздействия в модели плавания животных с грузом в воде разной температуры на фоне гемической гипоксии**

**The main indicators of a two-way analysis of variance of the interaction of hypoxia and thermal exposure in the model of swimming of animals with a load in water of different temperatures against the background of hemic hypoxia**

Факторы модели/ Model factors	Коэффициент детерминации, D=/ Determination coefficient, D=	F-критерий/ F-criterion	Достоверность, p=/ Reliability, p=
Фактор А (гемическая гипоксия)/ Factor A (hemic hypoxia)	0,48	162,9	$4 \cdot 10^{-29}$
Фактор В (тепловое воздействие)/ Factor B (thermal effect)	0,34	118,1	$9 \cdot 10^{-25}$
Взаимодействие А*В/ A*B interaction	0,05	8,9	$5 \cdot 10^{-6}$
Неконтролируемые факторы/ Uncontrollable factors	0,12		

### Обсуждение

Для экстремальных воздействий характерно развитие как специфических комплексов проявлений, связанных со спецификой исследуемого воздействия, так и неспецифических проявлений. Очевидным представляется предположение, что взаимодействие двух разных, не связанных патогенетически друг с другом экстремальных факторов, может проходить только в зоне неспецифических проявлений. Основными патогенетическими механизмами развития экстремальных состояний являются ослабление реактивности и функциональных резервов нейроэндокринной системы, развитие энергетического дисбаланса с нарастанием проявлений анаэробного катаболизма и вовлечением в реакцию пластических ресурсов организма, активация процессов ПОЛ истощение потенциала АОС с лабилизацией клеточных мембран, прогрессирующие изменения структурно-функциональных взаимоотношений в системе сохранения антигенно-структурного гомеостаза [9].

Критическое ухудшение функционального состояния при гипоксии и экстремальных температурных воздействий физических факторов сопряжено с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, интенсификацией катаболизма белков, жиров и углеводов, развитием вторичной тканевой гипоксии и формированием митохондриальных дисфункций, играющих важную роль в снижении устойчивости организма к гипертермии и переносимости интенсивных физических нагрузок [10]. Существенную роль в этом процессе будут играть изменения физико-химических свойств липидного компонента мембран и нарушение липид-белковых взаимодействий, изменение кинетических характеристик ферментов, связанных с термодинамическими процессами при нагревании или охлаждении организма [11].

Физическая нагрузка в условиях гипертермии сопровождается терморегуляторной нагрузкой, которая опосредует проблемы с сердечно-сосудистой системой и влияет на функцию головного мозга, увеличивает легочную вентиляцию и изменяет мышечный метаболизм; все это потенциально может способствовать утомлению и ухудшить способность поддерживать эффективную физическую деятельность. На центральное утомление, по-видимому, влияет нейротрансмиттерная активность дофаминергической системы, сигналы от терморцепторов, возникающие в связи с повышенными температурами тела, мышц и кожи, и интенсивная афферентная обратная связь от усиленной легочной вентиляции и стресса сердечно-сосудистой

системы. Стабильность и метаболические изменения в скелетных мышцах, вероятно, являются важными факторами для афферентной обратной связи, опосредующей утомление, вызванное гипоксией и гипертермией, во время упражнений субмаксимальной интенсивности [12].

Наиболее вероятным механизмом развития синдрома взаимного отягощения при комплексном воздействии гипоксии и гипертермии является нарушение генерации АТФ в процессе фосфорилирующего митохондриального окисления, который является общим звеном патогенеза различных экстремальных состояний [1, 13]. Возникающие под влиянием гипоксии изменения реактивности организма и его резистентности к другим экстремальным воздействиям формируют физиологическую основу для развития синдрома взаимного отягощения, проявляющегося снижением как переносимости воздействий, так и функционального состояния организма, характеризуемого его работоспособностью [14, 15].

Известно, что в ответ на холодовой стресс в организме развивается комплекс защитных реакций, связанных с экспрессией генов клеточного ответа [16], обеспечивающих включение в организме нескольких путей. К ним относятся активация выработки разобщающих окисление и фосфорилирование белков [17, 18], а также HIF-1 $\alpha$ -зависимое переключение обмена в условиях гипоксии на сукцинатные пути [19].

Полученные нами экспериментальные данные о взаимодействии гипоксического и температурного фактора, их совместном влиянии на физическую работоспособность хорошо согласуются с известными литературными данными.

### Заключение

Взаимодействие двух экстремальных факторов при комплексном воздействии может быть оценено по методологии двухфакторного дисперсионного анализа с количественной оценкой характера взаимодействия по Индексу аддитивности.

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

Гипертермия оказывает умеренное модифицирующее воздействие на переносимость нормобарической

гипоксии, снижая порог гипоксической устойчивости животных. Коэффициент детерминации такого воздействия равен 35%. Оптимальным для выявления эффекта является пребывание животных в гипоксической газовой среде с температурой воздуха +40 °С.

Иммерсионная гипертермия является более выраженным экстремальным воздействием, чем воздушная (коэффициент ее влияния на уровень устойчивости животных к гипоксии  $D=0,77$ ), что делает ее более подходящей для исследований с комплексным воздействием экстремальных факторов.

Гемическая гипоксия существенно сказывается негативным образом на возможность животных поддерживать свою работоспособность в условиях теплового воздействия. Даже слабый уровень метгемоглобинемии (нитрита натрия 30 мг/кг), снижает тепловую устойчивость животных в 2 раза. Более интенсивное гипоксическое воздействие становится критическим для животных, так как 50% из них показали практически полное отсутствие работоспособности в условиях иммерсионной гипертермии, а средний уровень времени плавания снижается в 7 раз.

Гемическая гипоксия легкой степени в условиях иммерсионной гипотермии оказывает преимущественное влияние на животных с низким и средним уровнем холодовой устойчивости. Более оптимальны для исследований с комплексным действием гипоксии и гипотермии является режим умеренного метгемоглобинообразования (нитрит натрия 50 мг/кг).

Воздушная гипотермия слабо влияет на устойчивость животных к гемической гипоксии, вызванной введением нитрита натрия в дозе 50 мг/кг. Степень такого влияния была равна 7% вариативности времени жизни животных и не достигала уровня статистической достоверности ( $p=0,12$ ).

Для исследований с оценкой комплексного влияния экстремальных физических факторов в качестве оптимальной может рассматриваться модель с иммерсионной гипертермией (температура воды +40 °С) на фоне действия легкой степени гемической гипоксии (нитрит натрия 30 мг/кг) при анализируемом показателе «время вынужденного плавания с грузом 5% от массы тела».

При комплексном воздействии гемическая гипоксия и тепловое воздействие оказывают существенное негативное влияние на функциональное состояние животных, снижая время выполнения физической нагрузки животными практически в 20 раз. Исследуемые факторы в основном воздействуют на животных независимо, при ведущей роли гемической гипоксии. Однако между ними выявлен умеренный по выраженности

синдром взаимного отягощения (для взаимодействия факторов  $D=0,05$ ,  $p=5*10^{-6}$ ).

Взаимодействие между гипоксическим фактором и тепловым носит синергидный (однонаправленный) характер, что позволяет оценить его как синдром взаимного отягощения, и протекает по дополняющему типу взаимодействия (суммарное воздействие слабее суммы эффектов по отдельности).

## Литература

(п.п. 10; 12; 16; 19 см. References)

- Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. *Деадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция*. СПб.: Политехника-принт; 2018.
- Ким А.Е., Шустов Е.Б., Лемещенко А.В., Цыган В.Н. Гипоксия и гипертермия как факторы коморбидности у военнослужащих в горно-пустынной местности. *Военно-медицинский журнал*. 2021; СССХЛII(12): 56–63.
- Ким А.Е., Шустов Е.Б., Лемещенко А.В., Цыган В.Н. Патфизиологические основы формирования дезадаптаций в условиях высокогорья и полярных зон. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021; 23(3): 215–22.
- Титович И.А., Болотова В.Ц. Экспериментальное изучение антигипоксической активности нового производного аминокислоты. *Биомедицина*. 2016; (2): 77–83.
- 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.
- Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Матвеев Е.Л. Методические особенности биомедицинских исследований влияния фармакологических средств на устойчивость организма к острой общей гипотермии. *Биомедицина*. 2017; (3): 4–15.
- Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин И.А., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В. и др. *Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации*. МР21.43. М.: ФМБА России; 2017.
- 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): 34–6.
- Новиков В.С., Голянич В.М., Шустов Е.Б. *Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях*. СПб.: Санкт-Петербургская издательско-книготорговая фирма «Наука»; 1998.
- Козлов Н.Б. *Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения*. Воронеж: Изд-во Воронеж. ун-та; 1990.
- Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. М.: РАН; 2019.
- Бурых Э.А. Проблема оценки индивидуальной чувствительности и устойчивости к гипоксии у животных и человека. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2019; 55(5): 307–15. <https://doi.org/10.1134/S0044452919050024>
- Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В. *Реактивность и резистентность организма млекопитающих*. М.: Наука; 2007.

17. Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Хапилина Е.А., Медведева Н.Н. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении. *Вестник РАМН*. 2020; 75(4): 326–30. <https://doi.org/10/15690/vramn1316>
18. Сонькин В.Д. Разобшенное тканевое дыхание при мышечной работе: потеря эффективности или гомеостатическая выгода? *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016; (S4): 63–4.
9. Novikov V.S., Golyanich V.M., Shustov E.B. *Correction of functional states under extreme influences. [Korreksiya funktsional'nykh sostoyaniy pri ekstremal'nykh vozdeistviyakh]*. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaya izdatel'sko-knigotorgovaya firma «Nauka»; 1998. (in Russian)
10. Foster J., Hodder S.G., Lloyd A.B., Havenith G. Individual Responses to Heat Stress: Implications for Hyperthermia and Physical Work Capacity. *Front. Physiol.* 2020; 11: 541483. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.541483>

## References

1. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. *Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction. [Dezadaptatsionnye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeistviyakh i ikh korrektsiya]*. Sankt-Peterburg: Politehnika-print; 2018. (in Russian)
2. Kim A.E., Shustov E.B., Lemeshchenko A.V., Tsygan V.N. Hypoxia and hyperthermia as comorbidity factors in servicemen in mountainous desert areas. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2021; CCCX-LII(12): 56–63. (in Russian)
3. Kim A.E., Shustov E.B., Lemeshchenko A.V., Tsygan V.N. Pathophysiological bases of the formation of maladaptation in conditions of high mountains and polar zones. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2021; 23(3): 215–22. (in Russian)
4. Titovich I.A., Bolotova V.Ts. Experimental study of the antihypoxic activity of a new derivative of aminoethanol. *Biomeditsina*. 2016; (2): 77–83. (in Russian)
5. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., Revyakin A.O., Semenov Kh.Kh., i dr. *Biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs: guidelines. [Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv: metodicheskie rekomendatsii]*. MR21-44-2017. Moscow: FMBA Rossii; 2017. (in Russian)
6. Shustov E.B., Kapanadze G.D., Fokin Yu.V., Matveenko E.L. Methodological features of biomedical studies of the effect of pharmacological agents on the body's resistance to acute general hypothermia. *Biomeditsina*. 2017; (3): 4–15. (in Russian)
7. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Berzin I.A., Kapanadze G.D., Fokin Yu.V., i dr. *Biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical performance: guidelines. [Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost': metodicheskie rekomendatsii]*. MR21.43. Moscow: FMBA Rossii; 2017. (in Russian)
8. Karkishchenko V.N., Karkishchenko N.N., Shustov E.B., Berzin I.A., Fokin Yu.V., Alimkina O.V. Peculiarities of interpretation of performance indicators of laboratory animals according to swimming tests with load. *Biomeditsina*. 2016; (4): 34–36. (in Russian)
11. Kozlov N.B. *Hyperthermia: biochemical basis of pathogenesis, prevention, treatment. [Gipertermiya: biokhimicheskie osnovy patogeneza, profilaktiki, lecheniya]*. Voronezh: Izd-vo Voronezh. un-ta; 1990. (in Russian)
12. Nybo L., Rasmussen P., Sawka M.N. Performance in the heat-physiological factors of importance for hyperthermia-induced fatigue. *V: Comprehensive Physiology*. Wiley; 2014; 4(2): 657–89. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130012>
13. Luk'yanova L.D. *Signaling mechanisms of hypoxia. [Signal'nye mekhanizmy gipoksii]*. Moscow: RAN; 2019. (in Russian)
14. Burykh E.A. The problem of assessing individual sensitivity and resistance to hypoxia in animals and humans. *Zhurnal zvyolutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2019; 55(5): 307–15. (in Russian) <https://doi.org/10.1134/S0044452919050024>
15. Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Shafirkin A.V. *Reactivity and resistance of the organism of mammals. [Reaktivnost' i rezistentnost' organizma mlekopitayushchikh]*. Moscow: Nauka; 2007. 493. (in Russian)
16. Adjirackor N.A., Harvey K.E., Harvey S.C. Eukaryotic response to hypothermia in relation to integrated stress responses. *Cell Stress Chaperones*. 2020; 25(6): 833–46. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01135-8>
17. Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Sindeeva L.V., Khapilina E.A., Medvedeva N.N. *Brown adipose tissue: features of biology, participation in energy metabolism and obesity (literature review). [Buraya zhirrovaya tkan': osobennosti biologii, uchastie v energeticheskom obmene i ozhireniy (obzor literatury)]*. Vestnik RAMN. 2020; 75(4): 326–30. (in Russian) <https://doi.org/10/15690/vramn1316>
18. Son'kin V.D. Uncoupled tissue respiration during muscle work: loss of efficiency or homeostatic benefit? *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2016; (S4): 63–4. (in Russian)
19. Lukyanova L.D., Kirova Y.I., Germanova E.L. The Role of Succinate in Regulation of Immediate HIF-1 $\alpha$  Expression in Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 164(3): 298–303. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-3976-2>

### Сведения об авторах:

**Ким Алексей Евгеньевич**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЦ ВМА;

**Шустов Евгений Борисович**, доктор мед. наук, проф., полковник медицинской службы в запасе, гл. науч. сотр. НКЦ токсикологии им. акад. С.Н. Голикова;

**Зайцева Ирина Петровна**, доктор биол. наук, проф.;

**Лемешенко Алексей Викторович**, канд. мед. наук, подполковник медицинской службы, докторант каф. патологической физиологии ВМА.