УДК 579.62+578.825.11+616.98+001.891.55+636.028
DOI: 10.56871/3976.2022.59.32.002

ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ Na2GSSG-ИНОЗИНА

© Олег Анатольевич Толстой[1], Василий Николаевич Цыган[1], Евгений Владимирович Зиновьев[2, 3]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Евгений Владимирович Зиновьев — д.м.н., профессор, руководитель отдела термических поражений.
E-mail: evz@list.ru

Поступила: 21.02.2022 **Одобрена: 28.03.2022** **Принята к печати: 18.05.2022**

Резюме. Согласно современным представлениям, чрезмерные физические нагрузки могут привести к развитию иммунодефицитного состояния, тем самым способствовать повышению восприимчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, прежде всего, к инфекционным заболеваниям. Цель данного эксперимента — изучение влияние Na2GSSG-инозина на работоспособность лабораторных животных при экспериментальной герпесвирусной инфекции на фоне истощающих физических нагрузок в эксперименте. Для воспроизведения герпетической инфекции использовали вирус герпеса простого (ВПГ) 1-го типа, штамм УС, исходный титр вируса 10^2–10^3 $ЦПД_{50}$/мл, или ВПГ 2-го типа, штамм ВН, исходный титр вируса 10^2–10^3 $ЦПД_{50}$/мл. Воспроизведение заражения животных герпетической инфекцией проводили путем введения животным (внутрибрюшинно) ВПГ 1-го типа или ВПГ 2-го типа, предварительно за 2 ч до этого получивших инъекцию гидрокортизона. Численность опытных и контрольных групп составляла по 10 мышей в каждой. Оцениваемый препарат Na2GSSG-инозин вводили подкожно в объеме 0,5 мл в разовой дозе 30 мг/кг массы тела (10 мкг/мышь = 30 мг/кг) по двум схемам: за 24 ч до заражения, одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 1 — экстренной профилактики); одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 2 — раннего этиотропного лечения). Для оценки работоспособности животных погружали в емкость с водой и подвергали плаванию до отказа с грузом в 10% от массы тела. Анализ представленных данных свидетельствует о положительном влиянии Na2GSSG-инозина на восстановительные возможности организма к цикличным физическим нагрузкам. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что его применение в дозе 30 мг/кг способствовало восстановлению работоспособности мелких лабораторных животных при истощающих физических нагрузках и инфекции вируса простого герпеса. Коррекцию работоспособности на фоне интенсивных нагрузок и герпесвирусной инфекции применением препарата Na2GSSG-инозин следует признать патогенетическим методом.

Ключевые слова: инозин; герпес; инфекция; лактат-окисляющий комплекс.

THE EFFECT OF VIRAL INFECTION OF THE HERPES SIMPLEX VIRUS ON THE PERFORMANCE OF EXPERIMENTAL ANIMALS AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION WITH Na2GSSG-INOSINE

© Oleg A. Tolstoy[1], Vasily N. Tsygan[1], Evgeny V. Zinoviev[2, 3]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6
[2] Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3 litas. A
[3] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Evgeny V. Zinoviev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Thermal Injuries.
E-mail: evz@list.ru

Received: **21.02.2022** **Revised**: **28.03.2022** **Accepted: 18.05.2022**

Abstract. According to modern concepts, excessive physical activity can lead to the development of an immunodeficiency state, thereby increasing the body's susceptibility to the effects of adverse environmental factors, primarily to infectious diseases. The purpose of this experiment was to study the effect of Na2GSSG-inosine on the performance of laboratory animals with experimental herpesvirus infection against the background of debilitating physical exertion in the experiment. To reproduce a herpes infection, herpes simplex virus type 1 (HSV) type 1, US strain, initial virus titer 10^2–10^3 CPD_{50}/ml, or HSV type 2, strain VN, initial virus titer 10^2–10^3 CPD_{50}/ml were used. Reproduction of the infection of animals with herpes infection was carried out by administering (intraperitoneally) HSV type 1 or HSV type 2 to animals, which had previously received an injection of hydrocortisone 2 hours before. The number of experimental and control groups was 10 mice each. The evaluated drug Na2GSSG-inosine was injected subcutaneously in a volume of 0.5 ml at a single dose of 30 mg/kg body weight (10 μg/mouse = 30 mg/kg) according to two schemes: 24 h before infection, simultaneously with infection, after 24, 48 and 72 hours after infection (scheme 1 — emergency prevention); simultaneously with infection, 24 hours, 48 hours and 72 hours after infection (scheme 2 — early etiotropic treatment). To assess the performance of animals, they were immersed in a container with water and subjected to swimming to failure with a load of 10% of body weight. Analysis of the presented data indicates a positive effect of Na2GSSG-inosine on the body's recovery capabilities to cyclic physical activity. The experimental data obtained indicate that its use at a dose of 30 mg/kg contributed to the restoration of the working capacity of small laboratory animals during exhausting physical exertion and herpes simplex virus infection. Correction of working capacity against the background of intense loads and herpes virus infection with the herpes simplex virus using Na2GSSG-inosine should be recognized as a pathogenetic method.

Key words: inosine; herpes; infection; lactate-oxidizing complex.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммунная недостаточность рассматривается в качестве индуктора многих патологических процессов [1, 18, 25, 26]. Согласно современным представлениям, чрезмерные физические нагрузки могут привести к развитию иммунодефицитного состояния, тем самым способствовать повышению восприимчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, прежде всего, к инфекционным заболеваниям. Все эти данные подтверждаются многочисленными морфологическими исследованиями состояния иммунной системы под влиянием физических нагрузок в экспериментах с участием лабораторных животных. Ф.В. Судзиловский и соавт. (1996) в своей работе установили наличие изменений в органах и тканях животных в зависимости от степени и длительности физической нагрузки. В тех случаях, когда нагрузки были адекватны возможностям организма, процесс инволюции тимуса замедлялся, при этом отмечалось увеличение размеров долек, площади коркового вещества в них, уменьшение количества соединительнотканных элементов. Процентное содержание лимфоидных клеток было выше, чем в контроле, а эпителиоцитов — ниже. Наблюдалось увеличение числа лимфоидных узелков в селезенке и лимфатических узлах. В герминативных центрах узелков возрастало процентное содержание молодых лимфоидных клеток — лимфобластов. У крыс, для которых физическая нагрузка была чрезмерно интенсивной, отмечалось психомоторное возбуждение, кровотечение из полости носа (вследствие недостаточной адаптированности), экзофтальм, структурные изменения в органах иммунной системы: ускорения инволюции тимуса и его частичное замещение соединительной и жировой тканью, редукция лимфоидных структур. Площадь коркового вещества в сохранившихся дольках резко снижалась, уменьшалось число регенерирующих с одномоментным увеличением популяции разрушенных клеток, возрастало количество эпителиоретикулоцитов и макрофагов, наиболее выраженные изменения отмечены через 3 месяца. По мнению авторов, эти изменения свидетельствуют о резком угнетении защитных сил организма и его устойчивости к неблагоприятным внешним воздействиям [3]. В.И. Невзоров (1981) провел анализ структурного изменения тимуса и селезенки крыс при физической нагрузке в течение 180–240 минут. Оценка проводилась через 24, 48 и 96 ч отдыха после плавания с грузом. Установ-

лено, что наиболее чувствительным к нагрузкам оказался тимус. В нем на всех этапах исследования выявлено наибольшее количество деструктивных локусов. При этом через 96 ч отдыха регенерации утраченных клеточных популяций не наступало. Было также выявлено, что селезенка обладает большей устойчивостью к данному типу воздействия. Роль вирусов в формировании иммунной дисфункции к настоящему времени общепризнанна. A. David (1988) показал, что вирусы являются неспецифическими биологическими стрессорами. Биологический эффект виремии сопровождается повышением концентрации оксикетостероидов в моче и нарушениями почечного клиренса кортизола, которые в конечном итоге влияют на азотистый обмен. На фоне интенсивных физических нагрузок происходит повышение восприимчивости организма преимущественно к возбудителям, являющимся так называемыми маркерами иммунодепрессии. К числу последних следует отнести герпесвирусную инфекцию (ГВИ): вирус простого герпеса (ВПГ 1-го и 2-го типов), цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и др. [11, 16, 17, 19]. Активирующими факторами герпесвирусной инфекции могут служить физические перегрузки, эмоциональный стресс, прием некоторых гормонов и лекарств, повреждение тканей организма, перенесенное заболевание другой природы, иммунодефицитное состояние [2]. В последнее время установлено, что при ГВИ любой этиологии имеет место развитие дисфункций систем иммунореактивности, которые возникают, как правило, вторично и являются одним из ведущих звеньев патогенеза этих заболеваний. В основе этого лежит морфологическая, а чаще всего функциональная дезорганизация систем иммунореактивности, наиболее значимым проявлением которой является снижение количества или развитие функциональной недостаточности клеток, участвующих в иммунных реакциях, под действием продуктов метаболизма возбудителей ГВИ. Важный механизм развития вторичной иммунной недостаточности при ГВИ — дисбаланс клеточных компонентов системы иммунореактивности, проявляющийся в регуляторном звене иммунной системы. Накопление метаболитов окисления глюкозы вызывает оксидативное разрушение дисульфидных сшивок с повреждением структуры рецепторов и транспортных белковых молекул. Внимание исследователей в поиске эффективных средств коррекции иммунной дисфункции при ГВИ все чаще обращается в сторону препаратов, обладающих не только иммуномодулирующим действием, но и регуляторными свойствами. Одним из таких препаратов может оказаться Na2GSSG-инозин — гепатопротектор с иммуномодулирующими и противовирусными свойствами. Na2GSSG-инозин является соединением (соль) дисульфида глутатиона и инозина, представляющих собой метаболиты аутокоидов. Их эффективность зависит от возможностей организма активизировать резервы с целью сохранения гомеостаза в ответ на воздействие негативного фактора. Например, благодаря глицил-цистенилу-глутаматадинатрию, входящему в состав Na2GSSG-инозина, стимулируется образование активной конформации различных поверхностных рецепторов [12], а инозин нормализует биоэнергетические процессы в клетке [15]. Введение Na2GSSG-инозина сопровождается восстановлением дисульфидных связей в структуре поверхностно клеточных и внутриклеточных рецепторов и белково-транспортных систем. Подобного рода сдвиги в вышеперечисленных системах сопровождаются нормализацией рецепции лактата и транспорта данного метаболита с последующим его окислением в митохондриальном лактатокисляющем комплексе. Это процессы с большим кислородопотреблением, поэтому ингибирование HIF-фактора с помощью Na2GSSG-инозина является, по-видимому, определяющим в повышении работоспособности экспериментальных животных за счет активации синтеза макроэргов в лактатокисляющем комплексе. Под действием мембраносвязанной митохондриальной ЛДГ, лактат, поступающий в митохондрии, превращается в пируват, который затем окисляется в цикле Кребса с образованием 18 молекул АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. Большая часть лактата (75–80% лактата, образуемого в мышцах) поступает в клетки печени и почек и там включается в глюконеогенез. Другая часть экзогенной молочной кислоты включается в энергетический обмен кардиомиоцитов, нейронов и миоцитов красных волокон скелетных мышц [4, 5, 23]. По мнению ряда авторов [8, 9], окисленный глутатион, являющийся структурным компонентом Na2GSSG-инозина, выступает в качестве агониста рецепторов, которые активируются при дисульфидной сшивке фрагментов молекулы; происходит десенситизация рецепторов лактата (GPR81) и нарушение структуры и ингибирование монокарбоксилатных транспортеров MCT1–MCT4, носителей лактата [10, 13, 21–23]. Такого рода сдвиги сопровождаются накоплением метаболита и развитием метаболического ацидоза. В свою очередь, снижение концентрации кислорода крови является пусковым фактором HIF1 (гипоксия-индуцируемым фактором) — основного генетического фактора адаптации к гипоксическому состоянию. Терапевтическое действие препарата Na2GSSG-инозин при тяжелой физической нагрузке может быть объяснено нормализацией метаболической активности клеток, восстановлением их физиологических функций. Необходимо отметить, что в фармакологическом решении препарата Na2GSSG-инозин присутствуют два комплементарных компонента — инозин и дисульфид глутатиона. Na2GSSG-инозин благодаря инозину оптимизирует реологические показатели крови, улучшает микроциркуляцию, стимулирует аэробные процессы в клетке, способствует смещению кривой оксигенации влево, а также стабилизирует клеточные мембраны [20]. Инозин, также как и аденозин, оказывает эффекты на клетку через четыре подтипа аденозиновых рецепторов A1, A2A, A2B и A3 [24]. Дополнительно инозин выступает в роли агониста бензодиазепиновых рецепторов, оказывая противосудорожное действие. Интенсивные физические нагрузки сопровождаются умеренным повышением уровня катехоламинов. Однако изнуряющие тренировки способствуют десентилизации адренорецепторов

вследствие деструкции дисульфидных сшивок в структуре рецептора. Коррекцию данных изменений возможно устранить с помощью дисульфида глутатиона. Комбинированное воздействие инозина (улучшение реологических свойств крови) и дисульфида глутатиона (увеличение вентиляции) способствует нормализации вентиляционно-перфузионного отношения и полноты газообмена в легких [14]. С целью коррекции указанных изменений и проведения восстановительной терапии после тяжелой физической нагрузки особую значимость придают возможности применения фармакологических препаратов, к которым относится инозина глицил-цистеинил-глутаматадинатрия (Na2GSSG-инозин). Представлялось интересным провести оценку эффективности Na2GSSG-инозина в качестве средства, повышающего физическую работоспособность в период развития инфекционного процесса, вызванного вирусом герпеса простого.

ЦЕЛЬ

Изучение влияния Na2GSSG-инозина на работоспособность лабораторных животных при экспериментальной герпесвирусной инфекции на фоне истощающих физических нагрузок в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на мелких лабораторных животных (мыши), выращенных в питомнике «Рапполово» РАН (Ленинградская область) и прошедших недельный карантин в клинике экспериментальных биологических моделей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. С целью оценки влияния инфекции ВПГ на работоспособность животных и возможность ее коррекции органической солью дисульфида глутатиона и инозина оценивали летальность и устойчивость животных к плаванию до отказа.

Для воспроизведения герпетической инфекции использовали вирус герпеса простого (ВПГ) 1-го типа, штамм УС, исходный титр вируса 10^2–10^3 $ЦПД_{50}$/мл, или ВПГ 2-го типа, штамм ВН, исходный титр вируса 10^2–10^3 $ЦПД_{50}$/мл. Для внутримозгового накопления модельного вируса, а также определения инфекционной активности вируссодержащего материала использовали мышей-сосунков. Накопление ВПГ, оценку которого проводили по методу Рида–Менча, осуществляли путем заражения мышей-сосунков. Воспроизведение заражения животных герпетической инфекцией проводили путем введения животным (внутрибрюшинно) ВПГ 1-го типа или ВПГ 2-го типа, предварительно за 2 ч до этого получивших инъекцию гидрокортизона. Численность опытных и контрольных групп составляла по 10 мышей в каждой. Оцениваемый препарат Na2GSSG-инозин вводили подкожно в объеме 0,5 мл в разовой дозе 30 мг/кг массы тела (10 мкг/мышь = 30 мг/кг) по двум схемам: за 24 ч до заражения, одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 1 — экстренной профилактики); одновременно с заражением, через 24, 48 и 72 ч после заражения (схема 2 — раннего этиотропного лечения). Для оценки работоспособности животных погружали в емкость с водой и подвергали плаванию до отказа с грузом в 10% от массы тела [6, 7]. Длительность плавания с момента начала до полного отказа измеряли с помощью секундомера. Количество животных в группе с Na2GSSG-инозином и без него составило по 10 особей в каждой. Эксперимент проводили в утренние часы при обычном уровне освещения и отсутствии доступа животных к воде и корму накануне физических нагрузок. Проведению исследования предшествовало ознакомительное выполнение теста животными. Результаты, полученные на ознакомительном тестировании работоспособности, которые отклонялись более чем на 35% от средних величин, при рандомизации исключались из исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований на экспериментальной модели герпетической инфекции, вызванной ВПГ 1-го типа, приведены в таблицах 1 и 2.

Установлено, что препарат обладает протекторным действием по отношению к исследуемой инфекции. При этом его введение по схеме 1 позволило достичь 80% выживаемости

Таблица 1

Эффективность Na2GSSG-инозина для экстренной профилактики и этиотропного лечения инфекции ВПГ 1-го типа

Препарат	Схема введения препарата, №	Заражающая доза возбудителя (количество $ЦПД_{50}$)	Количество животных в группе	Количество умерших животных, %	Количество выживших животных, %
Na2GSSG-инозин	1	2	10	20 (2–56)	80 (44–98)*
	1	10	10	20 (2–56)	80 (44–98)*
	2	2	10	40 (19–81)	60 (19–81)
	2	10	10	40 (19–81)	60 (19–81)
Контроль заражения	Не вводили	2	10	100 (69–100)	0 (0–31)
	Не вводили	10	10	100 (69–100)	0 (0–31)

Примечание: * — различия с показателями в контроле значимы при $p < 0,05$.

Таблица 2

Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 1-го типа и получавших Na2GSSG-инозин

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, $ЦПД_{50}$	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
NA2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	9	9	8	8
	1	10	10	10	10	9	9	8	8
	2	2	10	10	8	7	7	6	6
	2	10	10	10	8	6	6	6	6
Контроль заражения	Не вводили	10	10	10	8	7	3	0	0
	Не вводили	10	10	10	8	8	2	0	0

Таблица 3

Оценка эффективности Na2GSSG-инозина для экстренной профилактики и этиотропного лечения инфекции ВПГ 2-го типа

Препарат	Схема введения препарата, №	Заражающая доза возбудителя (количество $ЦПД_{50}$)	Количество животных в группе	Количество умерших животных, %	Количество выживших животных, %
Na2GSSG-инозин	1	2	10	30 (7–65)	70 (35–93)*
	1	10	10	50 (19–81)	50 (19–81)
	2	2	10	20 (2–56)	80 (44–98)*
	2	10	10	50 (19–81)	50 (19–81)
Контроль заражения	Не вводили	2	10	100 (69–100)	0 (0–31)
	Не вводили	10	10	100 (69–100)	0 (0–31)

Примечание: * — различия с показателями в контроле достоверны при $p < 0,05$.

инфицированных животных вне зависимости от заражающей дозы возбудителя. Если же препарат использовали по схеме 2, то в этом случае вне зависимости от заражающей дозы возбудителя защитный эффект составил 60%. Результаты динамического наблюдения за инфицированными животными представлены в таблице 2.

Анализ полученных результатов показал, что инкубационный период в условиях экспериментального заражения животных ВПГ 1-го типа составил трое суток, поскольку первая гибель в большинстве случаев наблюдалась на этом сроке наблюдения. Кроме того, отмечено, что Na2GSSG-инозин в определенной степени задерживал гибель инфицированных мышей либо обеспечивал ее более плавную динамику в отличие от той, которая регистрировалась в контрольной группе. В последнем случае наблюдали резкий скачок в сторону снижения количества выживших животных, происходивший преимущественно на 6–7-е сутки после заражения. Эти данные, в целом, свидетельствуют в пользу применения Na2GSSG-инозина при герпетической инфекции в качестве противоинфекционного средства.

Результаты исследований на экспериментальной модели герпетической инфекции, вызванной ВПГ 2-го типа, приведены в таблицах 3 и 4.

Представленные в таблице 3 результаты свидетельствуют о том, что на экспериментальной модели герпетической инфекции, вызванной ВПГ 1-го типа, в данных условиях изучаемый препарат обладает протекторным действием по отношению к ВПГ 2-го типа. Применение Na2GSSG-инозина по 1-й схеме позволил достичь протекторного эффекта на уровне 50–70% выживаемости (в зависимости от заражающей дозы вируса) при 100% летальности в контроле. Использование 2-й схемы позволило повысить данные показатели до 50–80%, при этом в контрольной группе оставался 100% уровень летальности. Результаты динамического наблюдения за инфицированными животными представлены в таблице 4. Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемый препарат Na2GSSG-инозин в определенной степени задерживал гибель инфицированных ВПГ 2-го типа мышей, либо обеспечивал ее более плавную динамику в отличие от той, которую регистрировали среди инфицированных мышей в контрольной группе.

В последних случаях, так же как и при заражении животных ВПГ 1-го типа, наблюдали пик роста гибели экспериментальных животных на 6–7-е сутки после заражения. Следует отметить, что инкубационный период развития ГВИ составил трое суток. Полученные данные позволили

Таблица 4

Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 2-го типа и получавших Na2GSSG-инозин

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, $ЦПД_{50}$	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
Na2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	9	7	7	7
	1	10	10	10	9	7	5	5	5
	2	2	10	10	10	8	8	8	8
	2	10	10	10	9	7	5	5	5
Контроль заражения	Не вводили	10	10	10	8	7	3	0	0
	Не вводили	10	10	10	8	8	2	0	0

Таблица 5

Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 2-го типа и получавших Na2GSSG-инозин, подвергнутых нагрузочному тестированию в виде «плавания до отказа»

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, $ЦПД_{50}$	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
Na2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	10	9	9	9
	1	10	10	10	10	10	8	8	8
	2	2	10	10	10	10	9	9	9
	2	10	10	10	10	10	8	7	7
Контроль заражения	Нет	2	10	10	8	6	3	0	0
	Нет	10	10	10	8	3	0	0	0

Таблица 6

Выживаемость животных, инфицированных ВПГ 1-го типа и получавших Na2GSSG-инозин, подвергнутых нагрузочному тестированию в виде «плавания до отказа»

Препарат	Схема введения препарата	Заражающая доза возбудителя, $ЦПД_{50}$	Количество животных в группе	Количество выживших животных на момент регистрации, сут. после заражения					
				1	3	5	7	10	21
Na2GSSG-инозин	1	2	10	10	10	10	10	9	9
	1	10	10	10	10	10	9	8	8
	2	2	10	10	10	10	9	9	7
	2	10	10	10	10	10	7	7	7
Контроль заражения	Нет	2	10	10	8	4	1	0	0
	Нет	10	10	10	8	3	0	0	0

заключить, что согласно динамике гибели животных в подопытной и контрольных группах наиболее оправданным является проведение нагрузочного теста с животными спустя трое суток после заражения. В этой связи были выполнены исследования с использованием двух инфекционных моделей. При этом животным назначали оцениваемый препарат Na2GSSG-инозин в разовой дозе 10 мкг/особь или 30 мг/кг по двум схемам, аналогичным использованным для оценки его противовирусной активности. Согласно дизайну эксперимента, введение препарата проводили животным, подвергаемым нагрузочным тестам, которые применяли перед каждым введением препарата, вплоть до последнего. По окончании применения препарата проводили контрольный тест. Результаты, характеризующие выживаемость инфицированных животных, подвергнутых нагрузочному тесту, приведены в таблицах 5 и 6.

Как следует из данных таблицы 5, препарат Na2GSSG-инозин на фоне плавания проявлял более выраженные защитные свойства в отношении ВПГ-2, о чем свидетельствовал более высокий показатель выживания инфицированных животных вне зависимости от схемы применения в сравнении с аналогичным показателем при оценке препарата без нагрузочного теста. Более того, примерно на двое суток увеличился инкубационный период инфекции, показатели защиты находились на уровне 70–90% (p <0,05). Особо следует отметить, что нагрузочный тест негативно сказывался на животных контрольных групп, что подтверждалось более выраженной динамикой летальности. Практически аналогичные закономерности были выявлены в условиях оценки препарата на фоне нагрузочного теста и инфекции, вызванной ВПГ 1-го типа (табл. 6). Отмечено, что в контрольных группах 100% летальность инфицированных животных, подвергнутых нагрузочному тесту в виде «плавания до отказа», регистрировалась в зависимости от заражающей дозы возбудителя

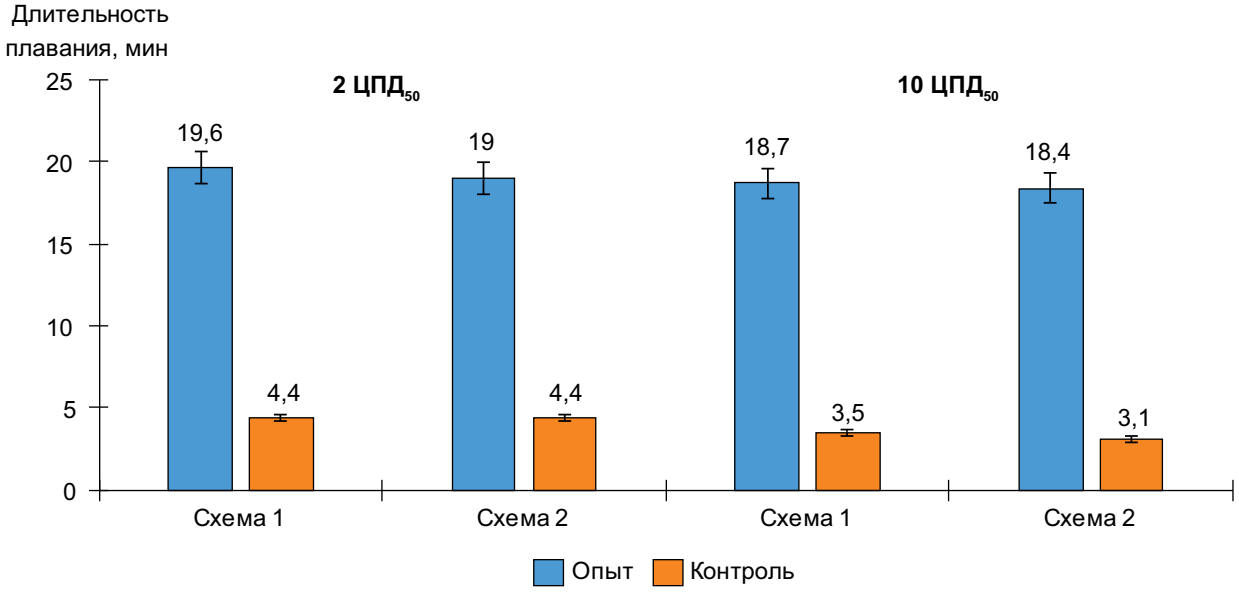


Рис. 1. Влияние внутрибрюшного введения Na2GSSG-инозина в дозе 10 мкг/особь по схемам 1 и 2 на временные параметры нагрузочных тестов мышей, инфицированных ВПГ 1-го типа в дозах 2 и 10 $ЦПД_{50}$, подвергнутых физической нагрузке при плавании до отказа

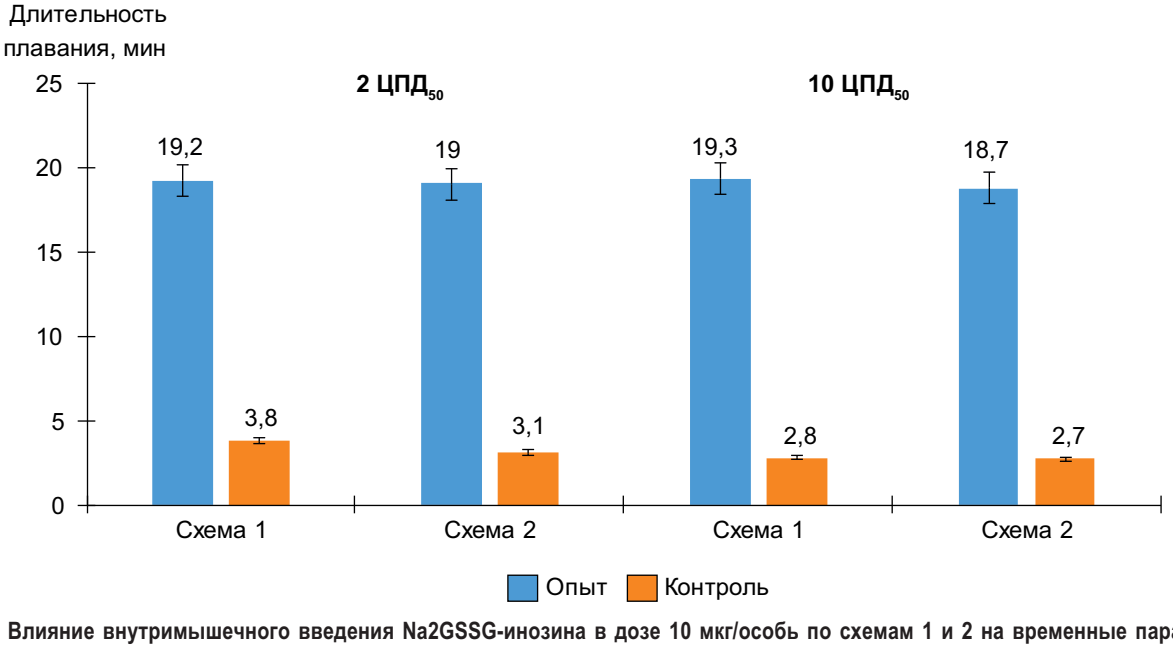


Рис. 2. Влияние внутримышечного введения Na2GSSG-инозина в дозе 10 мкг/особь по схемам 1 и 2 на временные параметры нагрузочных тестов мышей, инфицированных ВПГ 2-го типа в дозах 2 и 10 $ЦПД_{50}$, подвергнутых физической нагрузке при плавании до отказа

Таблица 7

Влияние Na2GSSG-инозина в дозе 30 мг/кг на длительность «плавания до отказа» инфицированных ВПГ 1-го типа мышей

Схема введения препарата Na2GSSG-инозина	Заражающая доза возбудителя, $ЦПД_{50\ гумор}$	Количество животных в группе	Длительность плавания до отказа, мин	
			контроль	опыт
1	2	10	4,4±0,07	19,6±0,08*
1	10	10	3,5±0,05	18,6±0,12*
2	2	10	4,4±0,06	19,0±0,013*
2	10	10	3,1±0,04	18,4±0,15*

Примечание: * — различия с показателями в контроле достоверны при p <0,05.

Таблица 8

Влияние Na2GSSG-инозина в дозе 30 мг/кг на длительность «плавания до отказа» инфицированных ВПГ-2 мышей, мин

Схема введения препарата Na2GSSG-инозина	Заражающая доза возбудителя, $ЦПД_{50}$	Количество животных в группе	Длительность плавания до отказа, мин	
			контроль	опыт
1	2	10	4,2±0,06	18,6±0,08*
1	10	10	3,1±0,05	17,1±0,12*
2	2	10	3,8±0,06	18,0±0,15*
2	10	10	3,2±0,05	16,2±0,11*

Примечание: * — различия с показателями в контроле значимы при p <0,05.

к 5–7-м суткам после заражения. В то же время под влиянием препарата до конца периода наблюдения количество выживших животных оказывалось на уровне 70–90%.

Временные параметры плавания инфицированных ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа животных, которым вводили Na2GSSG-инозин, представлены графически на рисунках 1 и 2, в таблицах 7 и 8.

ВЫВОДЫ

Анализ представленных данных свидетельствует о положительном влиянии Na2GSSG-инозина на восстановительные возможности организма к цикличным физическим нагрузкам. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что его применение в дозе 30 мг/кг способствовало восстановлению работоспособности мелких лабораторных животных при истощающих физических нагрузках и инфекции вируса простого герпеса. Определяющим фактором в повышении работоспособности экспериментальных животных, по-видимому, является активация синтеза макроэргов в лактатокисляющем комплексе. Коррекцию работоспособности на фоне интенсивных нагрузок и ГВИ вирусом простого герпеса применением препарата Na2GSSG-инозин следует признать патогенетическим методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алибекова С.С. Влияние тренировочных нагрузок на некоторые иммунные показатели и липидный спектр крови у спортсменов борцов. Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. Воронеж, 18–22 сентября 2017 г. М.; 2017: 2149–51.
2. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стресс-устойчивость человека. СПб.: ВМедА; 1999.
3. Афанасьева И.А. Сдвиги в популяционном составе и функциональной активности лимфоцитов, продукции цитокинов и иммуноглобулинов у спортсменов при синдроме перетренированности. Вестник спортивной науки. 2011; 3: 18–24.
4. Василенко В.С., Семенова Е.С., Семенова Ю.Б. Липиды крови у спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса. Педиатр. 2017; 8(2): 10–4. DOI: 10.17816/PED8210-14.
5. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. СПб.: Гиппократ; 1995.
6. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н. Методы доклинических исследований в спортивной фармакологии. Спортивная медицина. 2013; 1: 7–17.
7. Каркищенко Н.Н. и др. Особенности интерпретации показателей работоспособности лабораторных животных по плавательным тестам с нагрузкой. Биомедицина. 2016; 4: 52–60.
8. Колесов С.А. и др. Эффективность функционирования глутатиона при физических нагрузках и влияние на нее особенностей питания. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 1: 240–4.
9. Коркоташвили Л.В., Романова С.В., Колесов С.А. Оксид азота его метаболиты и система глутатиона с хроническим вирусным гепатитом В и С. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013; 68(10): 26–30.
10. Кручинский Н.Г., Королевич М.П., Стаценко Е.А. Клинико-лабораторные проявления синдрома эндогенной интоксикации

у высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта. Здоровье для всех. 2016; 1: 16–24.
11. Любошенко Т.М. Клинико-иммунологические аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Международный научно-исследовательский журнал. 2016; 1(43): 62–4.
12. Мазуров К.В. и др. Клиническая оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия при острых отравлениях корвалолом тяжёлой степени. Современные проблемы науки и образования. 2016; 2: 87.
13. Мусаханов З.А., Земцова И.И., Станкевич Л.Г. Влияние тиоловых соединений на содержание глутатиона в крови дзюдоистов высокой квалификации. Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2012; 12: 89–94.
14. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека. Теория и практика физической культуры. 1998; 10: 43–6.
15. Халютин Д.А. и др. Морфологические особенности действия пептидных препаратов при остром отравлении этиловым спиртом в эксперименте. Toxicological Review. 2015; 133(4): 31–7.
16. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Издание второе, дополненное и переработанное. СПб.: Сотис; 2002.
17. Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпесинфицирования. Российский аллергологический журнал. 2010; 1(1): 207–8.
18. Шевченко Ю.Л., Новиков В.С., Шанин В.Ю. и др. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. СПб.: ЭЛБИ; 2000.
19. Ljungman P. Viral infections: current diagnosis and treatment. Hematology J. 2011; 5: 63–8.
20. Módis K. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury. Int. J. Mol. Med. 2013; 31(2): 437–46.
21. Slattery K.M. et al. Effect of N-acetylcysteine on cycling performance after intensified training. Med. Sci. Sports Exerc. 2014; 46(6): 1114–23.
22. Tong T.K., Lin H., Lippi G. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. Oxid. Med. Cell Longev. 2012; 2012: 74–1239.
23. Varamenti E.I. et al. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis markers in elite female water polo athletes throughout a season. Food Chem. Toxicol. 2013; 61: 3–8.
24. Welihinda A.A. The adenosine metabolite inosine is a functional agonist of the adenosine A2A receptor with a unique signaling bias. CellSignal. 2016; 28(4): 552–60.
25. Witard O.C. et al. Highintensity training reduces CD8$^+$T-cell redistribution in response to exercise. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2012; 44(9): 1689–97.
26. Yuan X. et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 2018; 28(5): 1541–51.

REFERENCES

1. Alibekova S.S. Vliyaniye trenirovochnykh nagruzok na nekotoryye immunnyye pokazateli i lipidnyy spektr krovi u sportsmenov bortsov. [Influence of training loads on some immune parameters and blood lipid spectrum in wrestlers]. Materialy XXIII s»yezda fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiyem. Voronezh, 18–22 sentyabrya 2017 g. Moskva; 2017: 2149–51. (in Russian).
2. Apchel V.Ya., Tsygan V.N. Stress i stress-ustoychivost' cheloveka. [Stress and stress-resistance of a person]. Sankt-Peterburg: VMedA; 1999. (in Russian).
3. Afanas'yeva I.A. Sdvigi v populyatsionnom sostave i funktsional'noy aktivnosti limfotsitov, produktsii tsitokinov i immunoglobulinov u sportsmenov pri sindrome peretrenirovannosti. [Changes in the population composition and functional activity of lymphocytes, production of cytokines and immunoglobulins in athletes with overtraining syndrome]. Vestnik sportivnoy nauki. 2011; 3: 18–24. (in Russian).
4. Vasilenko V.S., Semenova Ye.S., Semenova Yu.B. Lipidy krovi u sportsmenov v zavisimosti ot napravlennosti trenirovochnogo protsessa. [Blood lipids in athletes depending on the direction of the training process]. Pediatr. 2017; 8(2): 10–4. DOI: 10.17816/PED8210-14. (in Russian).
5. Zemtsovskiy E.V. Sportivnaya kardiologiya. [Sports cardiology]. Sankt-Peterburg: Gippokrat Publ.; 1995. (in Russian).
6. Karkishchenko V.N., Karkishchenko N.N. Metody doklinicheskikh issledovaniy v sportivnoy farmakologii. [Methods of preclinical studies in sports pharmacology]. Sportivnaya meditsina. 2013; 1: 7–17. (in Russian).
7. Karkishchenko N.N. i dr. Osobennosti interpretatsii pokazateley rabotosposobnosti laboratornykh zhivotnykh po plavatel'nym testam s nagruzkoy. [Peculiarities of interpretation of performance indicators of laboratory animals according to swimming tests with load]. Biomeditsina. 2016; 4: 52–60. (in Russian).
8. Kolesov S.A. i dr. Effektivnost' funktsionirovaniya glutationa pri fizicheskikh nagruzkakh i vliyaniye na neye osobennostey pitaniya. [Efficiency of functioning of glutathione during physical activity and the impact on it of nutritional characteristics]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2017; 1: 240–4. (in Russian).
9. Korkotashvili L.V., Romanova S.V., Kolesov S.A. Oksid azota yego metabolity i sistema glutationa s khronicheskim virusnym gepatitom B i C. [Nitric oxide, its metabolites and the glutathione system with chronic viral hepatitis B and C]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2013; 68(10): 26–30. (in Russian).
10. Kruchinskiy N.G., Korolevich M.P., Statsenko Ye.A. Kliniko-laboratornyye proyavleniya sindroma endogennoy intoksikatsii u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov tsiklicheskikh vidov sporta. [Clinical and laboratory manifestations of endogenous intoxication syndrome in highly qualified athletes of cyclic sports]. Zdorov'ye dlya vsekh. 2016; 1: 16–24. (in Russian).
11. Lyuboshenko T.M. Kliniko-immunologicheskiye aspekty infektsii, vyzvannoy virusom prostogo gerpesa. [Clinical and immunological aspects of infection caused by the herpes simplex virus]. Mezhdu-

narodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2016; 1(43): 62–4. (in Russian).
12. Mazurov K.V. i dr. Klinicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya inozina glitsil-tsisteinil-glutamat dinatriya pri ostrykh otravleniyakh korvalolom tyazholoy stepeni. [Clinical evaluation of the effectiveness of the use of inosine glycyl-cysteinyl-glutamate disodium in acute poisoning with severe Corvalol]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 2: 87. (in Russian).
13. Musakhanov Z.A., Zemtsova I.I., Stankevich L.G. Vliyaniye tiolovykh soyedineniy na soderzhaniye glutationa v krovi dzyudoistov vysokoy kvalifikatsii. [The influence of thiol compounds on the content of glutathione in the blood of highly qualified judoists]. Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskiye problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta. 2012; 12: 89–94. (in Russian).
14. Suzdal'nitskiy R.S., Levando V.A. Immunologicheskiye aspekty sportivnoy deyatel'nosti cheloveka. [Immunological aspects of human sports activity]. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 1998; 10: 43–6. (in Russian).
15. Khalyutin D.A. i dr. Morfologicheskiye osobennosti deystviya peptidnykh preparatov pri ostrom otravlenii etilovym spirtom v eksperimente. [Morphological features of the action of peptide drugs in acute poisoning with ethyl alcohol in the experiment]. Toxicological Review. 2015; 133(4): 31–7. (in Russian).
16. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A., Anichkov N.M. Sovremennyye infektsii: patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. [Modern infections: pathological anatomy and issues of pathogenesis]. Izdaniye vtoroye, dopolnennoye i pererabotannoye. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 2002. (in Russian).
17. Cherevko N.A., Popova I.S., Klimov V.V. Osobennosti izmeneniya populyatsionnogo immuniteta naseleniya na fone gerpes-infitsirovaniya. [Features of changes in the population immunity of the population against the background of herpes infection]. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2010; 1(1): 207–8. (in Russian).
18. Shevchenko Yu.L., Novikov V.S., Shanin V.Yu. i dr. Gipoksiya. [Hypoxia]. Adaptatsiya, patogenez, klinika. Sankt-Peterburg: ELBI Publ.; 2000. (in Russian).
19. Ljungman P. Viral infections: current diagnosis and treatment. Hematology J. 2011; 5: 63–8.
20. Módis K. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury. Int. J. Mol. Med. 2013; 31(2): 437–46.
21. Slattery K.M. et al. Effect of N-acetylcysteine on cycling performance after intensified training. Med. Sci. Sports Exerc. 2014; 46(6): 1114–23.
22. Tong T.K., Lin H., Lippi G. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. Oxid. Med. Cell Longev. 2012; 2012: 74–1239.
23. Varamenti E.I. et al. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis markers in elite female water polo athletes throughout a season. Food Chem. Toxicol. 2013; 61: 3–8.
24. Welihinda A.A. The adenosine metabolite inosine is a functional agonist of the adenosine A2A receptor with a unique signaling bias. CellSignal. 2016; 28(4): 552–60.
25. Witard O.C. et al. Highintensity training reduces $CD8^+$T-cell redistribution in response to exercise. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2012; 44(9): 1689–97.
26. Yuan X. et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 2018; 28(5): 1541–51.