

V.S. Novikov, E.B. Shustov, S.V. Okovityi

METHODOLOGY OF STUDYING FUNDAMENTAL PROPERTIES OF ADAPTATION AND ADAPTOGENIC ACTIVITY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Vasily Novikov – vice-president of the Russian Academy of Natural Sciences, chairperson of the section of interdisciplinary problems of science and education of the Russian Academy of Natural Sciences, a recipient of the State Prize in Science and Engineering, Honored Science Worker, member of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail:** raen.vsn@mail.ru.

Evgeniy Shustov – Chief Researcher, the Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, member of the Russian Academy of Natural Sciences, Winner of the State Prize of the Russian Federation in Science and Technology, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail:** shustov-msk@mail.ru.

Sergey Okovityi – head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail:** sergey.okovityi@pharminnotech.com.

The analysis of literature and our own research concerning the fundamental properties of adaptation as a process of organism adjustment to changing environmental conditions, adaptation as a consequence of this process and adaptability as a property of relative correspondence of the organism to the environment proves the need to structure current methodological approaches to results assessment. The methodological principles we apply to study the adaptation processes imply assessing external adverse effects; dose of exposure (intensity, duration, frequency); the initial level of resistance, resistance of adaptation shifts, standardization of adaptation modes.

To verify the adaptogenic effect of biologically active substances it is necessary to assess the ability of the tested compound to increase the rate of formation, manifestation and stability of the developing state of increased resistance (adaptation) to specific impact. In biomedical research it can be achieved by using the methods of impulse-intermittent express adaptation to hypoxia or hyperthermia as well as methods of physical training to increase stamina. The ratio of the increase of adverse impact resistance during the adaptation process in comparison to similar increase obtained as a result of the introduction of the reference adaptogen is a quantitative characteristic of the adaptogenic activity of biologically active substances. The adaptogenic reaction of biologically active substances to this effect should also manifest itself in an increase in the proportion of highly resistant biological objects (humans or animals), revealed by the shift in the frequency curves of the distribution of key stability indicators (threshold, workload time, life time, etc.). The implementation of the methodological principle in question will increase the efficiency of biologically active substances assessment, including the search for new pharmacological adaptogenic agents and ensure the comparability of the results, which ensures the conformity of such research with the modern requirements of the dominating evidence-based medicine paradigm.

Keywords: adaptation; adaptogens; biologically active substances; research methodology; extreme factors.

В.С. Новиков, Е.Б. Шустов, С.В. Оковитый

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ СВОЙСТВ АДАПТАЦИИ И АДАПТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Василий Семенович Новиков – вице-президент РАЕН, председатель Секции междисциплинарных проблем науки и образования, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РФ, академик, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: raen.vsn@mail.ru**.

Евгений Борисович Шустов – главный научный сотрудник Научно-клинического центра токсикологии им. Академика С.Н. Голикова, Федеральное медико-биологическое агентство; профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия Министерства Здравоохранения РФ, академик РАЕН, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, доктор медицинских наук профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: shustov-msk@mail.ru**.

Сергей Владимирович Оковитый – зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения РФ, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com**.

Анализ литературы и собственных исследований фундаментальных свойств адаптации как процесса приспособления организма к меняющимся условиям среды, адаптации как следствия этого процесса и адаптируемости как свойства относительного соответствия между организмом и средой показал необходимость структуризации используемых методических подходов к оценке результатов. Используемые нами методологические принципы исследования процессов адаптации предусматривали оценку внешнего неблагоприятного воздействия; дозы (интенсивности, длительности, кратности) воздействия; учета исходного уровня резистентности, стойкости адаптационных сдвигов, стандартизации режимов адаптации.

Для верификации адаптогенного действия биологически активных веществ (БАВ) необходима оценка способности тестируемого соединения повышать скорость образования, выраженность и стойкость развивающегося состояния повышенной резистентности (адаптации) к специфическому воздействию. В биомедицинских исследованиях для этого могут быть использованы методики импульсно-прерывистой экспресс-адаптации к гипоксии или гипертермии, а также методы физической тренировки для повышения физической выносливости. Количественной характеристикой адаптогенной активности БАВ является отношение прироста переносимости неблагоприятного воздействия в ходе процесса адаптации к аналогичному приросту, полученному при введении эталонного адаптогена. Адаптогенное действие БАВ к данному воздействию также должно проявляться в повышении доли высокоустойчивых биообъектов (людей или животных), выявляемое по сдвигу частотных кривых распределения значений ключевых показателей устойчивости (высотный порог, время выполнения нагрузки, время жизни и др.). Реализация этого методологического принципа позволит повысить эффективность оценки БАВ, включая изыскание новых фармакологических средств с адаптогенным действием, обеспечить сопоставимость результатов, что делает такие исследования соответствующими современным требованиям доминирующей в медицине парадигмы доказательной медицины.

Ключевые слова: адаптация; адаптогены; биологически активные вещества; методология научных исследований; экстремальные факторы.

Введение

Адаптация – одно из фундаментальных свойств живых организмов на всех уровнях структурно-функциональной организации биосистем, от субмолекулярного до планетарного. Эффективность про-

цесса адаптации существенно влияет на устойчивость и выживание живых организмов в неблагоприятных условиях, что определяет фундаментальную значимость адаптации в быстро меняющемся мире. Важный теоретический и практический

аспект проблемы адаптации представляют различные способы управления адаптационным процессом, направленное повышение скорости и полноты формирования состояния повышенной резистентности к неблагоприятным воздействиям, его стойкости и специфичности. В общебиологическом смысле явление адаптации заключается в диалектическом взаимодействии организма с внешней средой, которым обеспечиваются стабильность и в то же время адаптивность живых систем за счет генно- и фенотипически обусловленной нормы реакции [13].

Основополагающим в учении об адаптации является положение о взаимодействии организма и среды, обоснованное И.М. Сеченовым [25] и развитое в трудах И.П. Павлова [14], его учеников и сотрудников. При трактовке понятия адаптации необходимо подчеркнуть, о какой стороне этого явления идет речь, ибо термин «адаптация» используется для обозначения, во-первых, процесса приспособления к новой среде, во-вторых, равновесия (относительного соответствия), которое устанавливается между организмом и средой, в-третьих, результата эволюционного процесса [15; 20]. Адаптация как процесс – одно из фундаментальных биологических закономерностей, осуществляющийся за счет усиления активности отдельных элементов функциональной системы (процесс актуализации) и включения в состав функциональной системы новых элементов (процесс мобилизации). Этот ответ связан с изменением структуры гомеостатического регулирования, направленным на оптимизацию регуляторных, энергетических и пластических процессов в организме. Для процесса адаптации характерны два важнейших свойства: непрерывность течения и периодичность процессов, лежащих в его основе. Не менее важное значение имеет способность организма поддерживать определенный уровень устойчивости к действию разнообразных по своей природе факторов, которая определяется неспецифической резистентностью организма. В качестве своего результата адаптация имеет повышение или снижение устойчи-

вости к адаптирующему фактору (факторам), сопровождающееся расширением или сужением диапазона защитно-приспособительных возможностей организма. Но во всех случаях адаптация – относительное соответствие живых систем с условиями их обитания (жизнедеятельности для человека). Оценка процесса адаптации должна строиться на основе учета степени напряжения основных физиологических функций на первых его этапах, устойчивости изменений физиологических приспособлений к новой среде и степени оптимальности функционирования организма на завершающем этапе. Оценка по этим критериям должна учитывать разные уровни морфофункциональной организации и, прежде всего, состояние центральной нервной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем.

На клеточном уровне, наряду с активацией локальных стресс-лимитирующих систем (антиоксидантной, простагландинной, аденозиновой), возрастает экспрессия генов, кодирующих синтез короткоживущих белков резистентности, в частности, HSP70 – белков теплового шока [1]. Именно с этим типом белков в настоящее время связывают адаптационную стабилизацию клеточных структур, которая проявляется ограничением липолиза и перекисного окисления липидов, защитой митохондриальных и ядерных мембран, саркоплазматического ретикулума, лизосом. Осуществление адаптивных реакций за счет усиления синтеза короткоживущих белков делает возможным быструю перестройку функциональных систем. Синтез этих белков при достаточной интенсивности стимула индуцируется уже через 10–20 мин. после начала действия на организм неблагоприятного фактора, а время их существования ограничено несколькими часами или сутками [2]. В их функцию входит:

- неспецифическая стабилизация внутриклеточных структур;
- влияние на кинетические характеристики некоторых ферментов, особенно митохондриальных, при отсутствии собственной ферментативной активности;

- предохранение ферментных молекул от разрушения, усиливающегося во время любого неблагоприятного воздействия путем неспецифического протеолиза;

- неспецифическая стабилизация структуры ДНК и матричных РНК, предохраняющая их от действия ДНКаз, РНКаз и ядерных протеаз, активность которых возрастает в самых разнообразных стрессовых ситуациях.

Белки теплового шока контролируют образование окончательной структуры вновь синтезируемых белков, транслокацию белков через мембраны, регуляцию протеолиза нестабильных белков, активность регуляторных белков, в том числе – транскрипционных факторов. Именно белки теплового шока обеспечивают перекрестное повышение устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям (кросс-толерантность), т.е., синтезируя их в ответ на один повреждающий фактор, клетки приобретают устойчивость и к другим стрессовым факторам, обеспечивая развитие перекрестной адаптации.

К числу факторов транскрипции, регуляция активации которых связана с белками теплового шока (HSP90), относится и индуцируемый гипоксией фактор – ИГФ-1 (Hypoxia-inducible factor 1, HIF-1. Экспрессия и активность субъединицы ИГФ-1 α тесно связана с концентрацией кислорода в клетках. При снижении содержания кислорода он активирует транскрипцию генов, кодирующих синтез эритропоэтина, эндотелиального фактора сосудистого роста, ферментов гликолиза и др. генов, связанных с увеличением транспорта и усвоения кислорода, а также метаболическую адаптацию к его недостатку.

Реакция организма на новое и достаточно сильное воздействие среды, которое вызывает любое нарушение гомеостаза, обеспечивается как системой, специфически реагирующей на данный раздражитель, так и стресс-реализующими (адренергической, гипофизарно-адреналовой) системами и активацией эмоциональной сферы и мышления, не специфически реагирующими на самые различные изменения в среде обитания [13; 20; 26]. При

этом возникают новые устойчивые временные связи, формирующие функциональную доминирующую систему, которая обеспечивает адаптивное поведение в новых условиях [11; 15; 18]. Для формирования состояния устойчивой адаптации необходимо время и некоторое количество повторений адаптирующего воздействия. При этом происходит формирование нового стереотипа и образование системного структурного следа, представляющего собой комплекс морфо-функциональных изменений, обеспечивающих расширение звена, лимитирующего функцию клеток и тем самым увеличивающих мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию.

Методология исследования процессов адаптации

Первым методологическим принципом, лежащим в основе исследования процессов адаптации (как процесса и результата этого процесса), является оценка наличия внешнего неблагоприятного воздействия, к которому организм должен адаптироваться. Это воздействие должно быть повторяющимся или, по крайней мере, иметь длительность, достаточную для формирования и закрепления в организме адаптационных сдвигов. Необходимо отметить, что однократные кратковременные неблагоприятные воздействия могут активировать компенсаторно-приспособительные реакции организма, индуцируя тем самым первую фазу адаптации как процесса, но не способны обеспечить стойкий эффект повышения резистентности организма к данному воздействию, достижение состояния адаптированности.

Вторым методологическим принципом исследования процессов адаптации является оценка оптимальности дозы адаптирующего воздействия. Реализация этого принципа означает, что доза (интенсивность, длительность, кратность) адаптирующего воздействия должна выводить организм за пределы гомеостатического диапазона регулирования критических для переносимости воздействия показателей, вызывать напряжение механизмов компенсации, но эти изменения

должны не вызывать развитие дезадаптации и формирование состояний декомпенсации жизненно важных физиологических функций.

В ранее опубликованных наших исследованиях [20; 21] на примере изучения адаптации к гипертермии было показано, что существует оптимальный диапазон интенсивности адаптирующего воздействия, выход за пределы которого ухудшает протекание адаптивных процессов (табл. 1). Стимул низкой интенсивности оказывается недостаточным для запуска процесса адаптации, а стимул, превышающий оптимальный уровень, снижает ее эффективность за счет избыточно большого напряжения регуляторных систем и их истощения.

Несомненный интерес представляет вопрос о соотношении оптимальной ин-

тенсивности адаптирующего воздействия со степенью вызываемого им физиологического напряжения. О состоянии физиологического напряжения при гипертермии можно судить по приросту ректальной температуры за фиксированный интервал времени. С учетом схемы проводимой термоадаптации изучалось влияние 30-минутного теплового воздействия разной интенсивности. Полученные результаты относительной эффективности разных режимов 5-дневной термоадаптации представлены на рис. 1.

Представленные на рис. 1 данные показывают, что при нарастании интенсивности теплового воздействия уровень теплового напряжения вначале практически не меняется (зона толерантности, нечувствительности к воздействию), затем незначительно повышается, оставаясь в пре-

Таблица 1

Влияние режимов термоадаптации на тепловую устойчивость животных (средние по группам, n=8; % к уровню интактных животных)

Температура в камере (°C)	Длительность термоадаптации (дни)			
	1	3	5	7
25	100	102	102	104
30	100	108	110	114*
35	104	110	122**	127**
40	103	108	128**	131**
45	94	102	107	112

Примечания: 1) отличия от уровня интактных животных достоверны, * p<0,05; ** p<0,01; 2) в группе интактных животных среднее время жизни при температуре +40°C составляет 78±1 мин. (n=120).

Источник: [20].

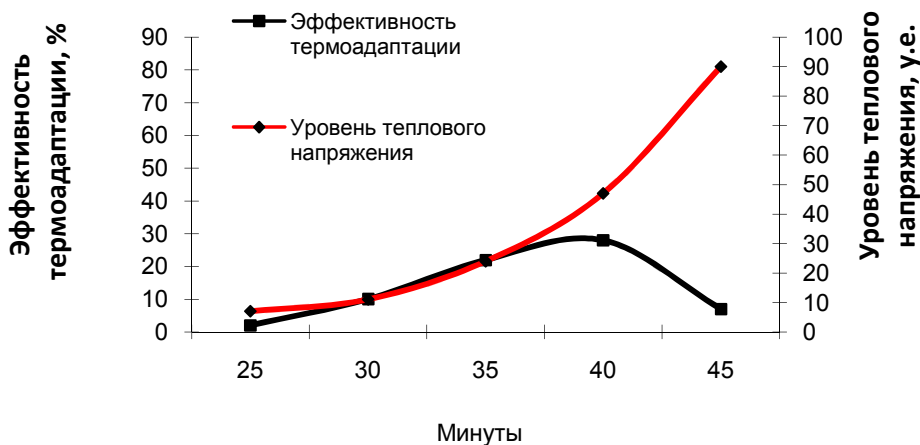


Рис. 1. Взаимосвязь эффективности термоадаптации и уровня теплового напряжения, вызываемого термоадаптирующим воздействием различной длительности

Источник: [20].

делах диапазона физиологических колебаний ректальной температуры (зона резистентности, в которой имеющиеся у организма физиологические механизмы обеспечивают поддержание стационарного состояния). Затем отмечается линейный участок, при котором увеличение интенсивности тепловой нагрузки вызывает адекватное и пропорциональное повышение уровня теплового напряжения (зона гомеостатического регулирования). Дальнейшее увеличение интенсивности тепловой нагрузки вызывает динамическое расхождение, при котором темп роста теплового напряжения существенно опережает темп роста тепловой нагрузки. При этом наибольшая эффективность адаптации соответствует такой интенсивности адаптирующего воздействия, которое близко к верхней границе диапазона гомеостатического регулирования.

Третьим методологическим принципом исследования процессов адаптации является учет исходного уровня резистентности организма к неблагоприятному воздействию. Данный принцип отражает тот факт, что диапазон гомеостатического регулирования к одному и тому же воздействию у разных организмов может существенно варьировать. Одним из факторов, определяющим его величину, является исходный уровень резистентности к данному воздействию. В связи с этим в отдельной серии исследования изучалась зависимость эффективности термоадаптации от исходного уровня терморезистентности. По результатам предварительного тестирования тепловой устойчивости была сформирована группа термоустойчивых животных, которая подвергалась термоадаптации по ранее опи-

санной схеме (5-дневная термоадаптация при температуре +40°C). Параллельным контролем служила недифференцированная по устойчивости группа животных (табл. 2).

В недифференцированной группе термоадаптация привела к перераспределению части животных из низко устойчивой группы в среднеустойчивую, а из среднеустойчивой 19% перешло в высоко устойчивую, что отражает достаточно высокую эффективность данной схемы термоадаптации. В то же время в группе термоустойчивых животных после адаптации к заданной температуре практически половина животных снизила свой уровень терморезистентности до среднего. Это свидетельствует, во-первых, о неадекватности стандартного режима адаптации для высокоустойчивых животных, и во-вторых, о нецелесообразности выполнения процедур термоадаптации для животных с исходно высоким уровнем резистентности организма к данному экстремальному воздействию.

Необходимо учитывать, что резко сниженная устойчивость организма к термовоздействию может быть связана с генетически детерминированными отклонениями в работе тех или иных органов, следствием ранее перенесенных или сопутствующих заболеваний и патологических состояний, истощением функциональных и метаболических резервов организма. Полноценная адаптация без предварительной компенсации имеющихся отклонений в состоянии здоровья у таких биообъектов к любым экстремальным факторам невозможна. Следствием этого принципа является необходимость проведения предварительного тестирования ис-

Таблица 2

Устойчивость животных к гипертермии в зависимости от исходного уровня термоустойчивости

Группа животных	До адаптации (% от общего числа)			После адаптации (% от общего числа)		
	низко-устойчивые	средне-устойчивые	высоко-устойчивые	низко-устойчивые	средне-устойчивые	высоко-устойчивые
Недифференцированная	19	58	23	6*	52	42*
Термоустойчивая	0	0	100	0	54*	46*

Примечание: * – отличие от уровня неадаптированных животных достоверно, $p < 0.05$, метод точной вероятности Фишера.

ходного уровня устойчивости объектов исследования (как лабораторных животных, так и людей) и исключения из них как объектов с крайне низким, так и высоким уровнем резистентности.

Четвертым методологическим принципом исследования процессов адаптации является оценка стойкости адаптационных сдвигов. В соответствии с этим принципом при проведении исследований адаптационных процессов необходимо планировать и проводить повторное тестирование достигнутого уровня повышенной резистентности, отсроченное от момента завершения периода адаптации (тренировки) как минимум на его продолжительность. Т.е., если адаптация к неблагоприятному воздействию проводилась на протяжении 5–7 дней (технология экспресс-адаптации), то для оценки полноты сформированности состояния повышенной резистентности тестирование необходимо проводить на следующие сутки после ее завершения, а для оценки стойкости адаптационных изменений в организме – еще через 7 дней.

Пятым методологическим принципом исследования процессов адаптации является максимальная стандартизация режимов адаптации. Это связано с тем, что в практике изучения и проведения различных адаптационных технологий применяется огромное разнообразие методик, эффективность которых существенно зависит от схем их проведения. Так, например, для адаптации к гипоксии могут использоваться как специфическая (собственно гипоксическая), так и неспецифическая (к физическим нагрузкам) адаптация. Гипоксическая адаптация может быть горной (воздействует весь комплекс факторов высокогорья), гипобарической (барокамерной, высотные подъемы на летательных аппаратах – воздействующими факторами являются как гипоксия, так и гипобария, так и техногенные шумы), нормобарической (воздействует только измененное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе), гипоксией гермообъемов (воздействует как нарастающая гипоксия в связи с поглощением кислорода из герметического объема вдыхаемого

воздуха, так и нарастающая гиперкапния в связи с накоплением выдыхаемого углекислого газа). По своей длительности адаптирующие воздействия могут быть непрерывные, кратковременные, возрастающей длительности, длительными. Адаптирующие воздействия могут различаться по интенсивности воздействия (например, барокамерные тренировки могут проводиться на высотах 1500 м, 2000 м, 2500 м, 3000 м, 3500 м, 4000 м, 4500 м и даже 5000 м), стабильности уровня гипоксии (плоские, с нарастанием гипоксии, импульсно-прерывистые, флуктуирующие с кратковременным полным или частичным восстановлением нормального уровня содержания кислорода во вдыхаемом воздухе), кратности эпизодов тренировки в течение одного дня (от 1 до 6), длительности тренировочного цикла (1, 3, 5, 7, 10 и более дней). Результаты, полученные в ходе исследований, выполненных по разным схемам, не могут быть прямо сопоставлены с какими-либо другими данными.

В исследованиях, связанных с адаптацией человека к некоторым экстремальным факторам (гипоксия, статокINETические воздействия, воздействия высоких температур), особенно выполняемых в интересах авиационной, космической и морской медицины, военной медицины, еще можно найти стандартизированные подходы, отраженные в ряде методических рекомендаций [10; 17; 19] и научных трудах [13; 16; 18; 21]. Но в работах биомедицинской направленности исследований, выполненных на лабораторных животных, методологической стандартизации в исследованиях процессов адаптации найти не удалось.

Особенно важной стандартизация методов исследования адаптации является для исследований медицинских технологий и фармакологических средств, направленных на ускорение формирования и завершенность адаптационных процессов, в том числе – при изучении такой группы лекарственных средств, как адаптогены.

Особенности исследования адаптогенов

Автором концепции адаптогенов как веществ, ускоряющих формирование

адаптации организма к неблагоприятному воздействию, является Н.В. Лазарев, который, сопоставляя эффекты влияния женьшеня, витамина В₁₂ и дибазола на резистентность организма к неблагоприятным последствиям угнетающего воздействия морфина на дыхание, в 1958 г. писал [9]: «Сходные сдвиги в организме, ведущие к его большей резистентности к различным неблагоприятным факторам среды, можно получить двумя разными способами: а) путем более или менее продолжительных повторных воздействий вредных агентов <...> и б) гораздо быстрее – путем введения в организм фармакологических средств».

Под влиянием таких средств происходит стимуляция тех защитных механизмов, которые лишь постепенно активируются при более или менее длительных воздействиях неблагоприятных факторов среды. Иначе говоря, возникает вопрос о сходстве, а может быть, и тождестве явлений, которые разыгрываются, с одной стороны, при "закалке", «привыкании» к неблагоприятным условиям существования, а с другой стороны – при воздействии на организм фармакологических средств, повышающих сопротивляемость.

<...> Можно подумать, что в организме существуют центральные механизмы, пускающие в ход и поддерживающие целый комплекс защитных реакций, более широкий и, возможно, еще более важный, чем входящий в общий адаптационный синдром Селье».

Группа лекарственных средств, способная ускорять процессы адаптации и способствовать более полной реализации адаптационных реакций, нормализующие и регулирующие функции организма, называется адаптогенами [5]. С современной точки зрения, для отнесения к группе адаптогенов исследуемое соединение должно соответствовать трем критериям [33]:

1) действие адаптогена должно быть неспецифическим, они должны повышать сопротивляемость организма к неблагоприятным воздействиям широкого диапазона факторов физической, химической и

биологической природы;

2) адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направления предшествующих патологических изменений;

3) он должен быть безопасным и при применении вызывать минимальные по выраженности изменения физиологических функций.

Защитное действие адаптогенов может являться результатом как опосредованного их влияния через нейрогуморальные регуляторные механизмы на эффекторные исполнительные органы, так и непосредственного влияния на клеточные структуры. Адаптогены, по мнению ряда авторов [3; 29; 31], могут действовать на внеклеточные регуляторные системы – ЦНС (путь 1) и эндокринную (путь 2), а также непосредственно взаимодействовать с клеточными рецепторами разного типа и модулировать их чувствительность к нейромедиаторам и гормонам (путь 3). Согласно современным представлениям, передача сигналов клетке с помощью внеклеточных стимулов (нейромедиаторов, гормонов и др. трансмисмиттеров) и экзогенных биологически активных веществ осуществляется благодаря специфическому взаимодействию этих стимулов с определенными рецепторами на клеточной мембране. Кроме того, эти вещества способны влиять на состав мембранных компонентов, структуру клеточного цитоскелета, а также на активность ферментных систем как мембранно-связанных, так и находящихся в цитоплазме [30; 34].

Наряду с указанными путями адаптогены способны непосредственно воздействовать на биомембраны (путь 4), влияя на их селективную проницаемость и активность связанных с ними ферментов. Проникая в клетку, адаптогены непосредственно активизируют различные внутриклеточные системы, например, систему метаболизма ксенобиотиков (путь 5), а также пополняют эндогенный фонд антиокислительной системы (путь 6), поскольку многие адаптогены, являясь редокс-активными соединениями, обладают антиокислительными свойствами [4]. Благодаря этому адаптогены препятствуют раз-

витию патологических состояний, обусловленных накоплением в организме продуктов радикального характера и липидных перекисей.

Для оценки перспективности применения изучаемого средства как адаптогена его активность должна быть соотнесена с активностью эталонного препарата при его применении в той же экспериментальной модели в стандартной дозе (например, элеутерококка), и выражена в «эталонных» единицах (например, элеутерококковых). Поэтому в исследованиях адаптогенной активности биологически активных веществ к ранее представленным пяти принципам добавляется шестой – **сопоставление эффектов изучаемого средства с эталонным препаратом**. По данным литературы и собственных исследований, в качестве стандарта адаптогенной активности в биомедицинских исследованиях могут быть рекомендованы некоторые стандартизированные экстракты и синтетические соединения (табл. 3). При этом для исследований природных биологически активных веществ рекомендуется в качестве эталонного соединения использование одного из растительных экстрактов, а при исследовании синтетических соединений – этилтиобензимидазол.

Таким образом, принципиальная схема исследований адаптогенной активности подразумевает 4 этапа:

1) определение исходного уровня специфической резистентности;

2) проведение цикла специфических тренировок для повышения переносимости биоорганизмом воздействия;

3) оценка текущего уровня специфической резистентности на следующий день после завершения тренировочного цикла;

4) определение завершающего уровня специфической резистентности как минимум через 7 дней после тренировочного цикла.

Исходный уровень специфической резистентности исследуется на этапе рандомизации животных на экспериментальные группы и используется для уравнивания их по этому показателю. Интервал «отдыха» животных между исходным тестированием и началом тренировочного цикла должен быть не менее 5–7 дней. В ходе проведения тренировочного цикла животным после завершения каждого тренировочного дня вводится исследуемый препарат, а контрольной группе – физиологический раствор.

Исследование проводится по схеме независимых выборок с параллельным или перекрестным контролем. В исследованиях на крысах минимальное количество животных в группе должно быть 8. Тестирующее воздействие ориентировано на достижение предельного уровня его переносимости, сохраняющего при этом жизнь животного. Для исследования формируются следующие экспериментальные группы: контрольная и основные по 1

Таблица 3

Дозы адаптогенных препаратов, которые рекомендуются для применения в биомедицинских исследованиях в качестве «эталонного» стандарта для сопоставления адаптогенной активности биологически активных веществ

Эталонное средство	Стандартизация при производстве	Путь введения	Суточная доза, мг/кг
Экстракт корней женьшеня китайского сухой	5% гинзеноидов	Внутрижелудочный зондовый	5
Экстракт корневища элеутерококка колючего сухой	1% элеутерозидов	Внутрижелудочный зондовый	10
Экстракт корней родиолы розовой сухой	0,8% салидрозида или 1% розавина	Внутрижелудочный зондовый	1
Экстракт плодов лимонника китайского сухой	2% схизадринов	Внутрижелудочный зондовый	20
Экстракт корней аралии маньчжурской сухой	1:5	Внутрижелудочный зондовый	6
2-этилтиобензимидазол	Фармакопейной чистоты	Внутрижелудочный зондовый	25

группе для каждой дозовой точки эталонного препарата. В исследовании на мышах при увеличении количества объектов в группах целесообразно доводить тестирующее воздействие до смерти. Рандомизация животных в таких исследованиях проводится без учета их исходного уровня резистентности к воздействию, а к числу экспериментальных групп добавляется интактная.

В обобщенном виде основные эффекты, типичные для применения адаптогенных препаратов [8; 18; 21; 22; 26; 28; 30; 32], могут быть сведены к следующим:

1. Повышение устойчивости к повреждающим и неблагоприятным факторам внешней среды.

2. Повышение устойчивости к гипоксии (антигипоксическое действие).

3. Повышение умственной и физической работоспособности.

4. Повышение переносимости хронических стрессовых воздействий.

5. Ускорение восстановления после поражений центральной нервной системы, при нервно-мышечных заболеваниях.

6. Иммуностимулирующее действие, повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям.

7. Повышение устойчивости к операционной травме, шоку различного генеза.

8. Антиоксидантное действие.

9. Повышение устойчивости к действию токсикантов.

10. Репаративно-восстановительное действие.

11. Антимутагенное, антиканцерогенное действие.

12. Активация синтеза нуклеиновых кислот, протеинсинтеза.

Анализ известных фармакологических эффектов применения адаптогенов растительного и животного происхождения, а также этилтиобензимидазола как синтетического адаптогена экстренного действия позволил сгруппировать их в следующие группы, которые могут быть основой для оценки их фармакологической активности. В качестве критериев адаптогенного действия БАВ рассматриваются:

А) Увеличение скорости и стойкости

формирования состояния повышенной специфической резистентности (адаптации) к неблагоприятным (экстремальным) воздействиям. К этой группе эффектов адаптогенов относятся повышение устойчивости организма к повреждающим и неблагоприятным факторам внешней среды: физическим – к действию гипоксии, гипертермии, химическим – к действию токсикантов; при физических нагрузках – повышение эффективности тренировочного процесса. Для исследования процессов адаптации к гипоксии и гипертермии используется импульсно-прерывистая схема адаптации. Для исследования адаптации к физической нагрузке рекомендуется гладкая схема 3–4-недельной тренировки.

Б) Репаративно-восстановительные эффекты. К этой группе эффектов относятся способность адаптогенов ускорять регенерацию печени после частичной гепатэктомии, способствовать более быстрому восстановлению центральной нервной системы при перевязке мозговых сосудов и дозированном кортикальном ударе.

В) Неспецифическое повышение резистентности организма, не связанное с адаптационными процессами. К данной группе эффектов адаптогенов относят их способность повышать переносимость хронического стресса, операционной травмы, шока любой этиологии, антиоксидантное и антирадикальное действие, а также иммуностимулирующее действие, повышение переносимости различных инфекций.

Г) Психоактивирующее действие. Этот вид активности адаптогенов проявляется, как правило, при введении более высоких доз в режиме однократного применения. Его признаками являются повышение физической работоспособности животных в нагрузочных тестах (бег на тредбане, плавание с грузом) и поведенческих тестах (например, тест открытого поля).

Д) Отсроченные эффекты. Характерны для длительного курсового применения адаптогенов. К ним относится антимутагенное и антиканцерогенное дейст-

вие препаратов при профилактическом приеме.

Методики выявления эффектов адаптогенов, отнесенных к первой группе, являются обязательными. Без них решение вопроса о возможности отнесения исследуемого соединения к группе адаптогенов является не корректным. При этом достаточным является выполнение любой из отнесенных к этой группе методик. Другие группы методик могут быть использованы для детализации специфических особенностей действия потенциального адаптогена.

Наиболее часто об адаптогенной активности препаратов судят по их способности повышать эффективность экспресс-адаптации к гипоксической гипоксии. Исходный уровень устойчивости к гипоксии оценивается по высотному порогу как у человека [17], так и у животных [7] при гипобарическом или нормобарическом гипоксическом воздействии. В частности, статистические характеристики высотного порога для крыс соответствуют основным требованиям нормального распределения (среднее значение, мода и медиана распределения близки друг другу, параметры эксцесса и асимметричности в пределах нормативных значений).

Частотная кривая распределения значений показателя высотного порога у животных позволяет определить границы диапазонов их устойчивости к гипоксии, которыми являются точки перегиба кривой (рис. 2). Для крыс такими границами будут высоты 11,9 и 13,5 км. Следовательно, животные, высотный порог кото-

рых менее 12 км, будут относиться к низко устойчивым к гипоксии, от 12 до 13,5 км – к среднеустойчивым, более 13,5 км – высоко устойчивым животным. Для популяции здоровых крыс структура высотной устойчивости будет иметь следующий вид: до 10% крыс будут иметь низкую устойчивость, около 15% – высокую, остальные 75% – среднюю устойчивость к гипоксии.

Экспресс-адаптация *к гипоксической гипоксии* может формироваться при гипобарическом и при нормобарическом гипоксическом воздействии. Гипобарическая экспресс-адаптация осуществляется в течение 5 суток импульсно-прерывистым методом. При необходимости оценки влияния потенциального адаптогена на ранние фазы адаптационного процесса, продолжительность курса может быть сокращена до 3 дней. Животные поднимаются в барокамере на высоту 5000 м, площадка – 30 минут, 6 циклов ежедневно с интервалом между подъемами 15–20 мин. В середине и конце плато осуществлялся дополнительный подъем животных до высоты 6500 м, сразу после выхода на которую происходил спуск до высоты 5000 м. Исследуемый препарат с потенциально адаптогенным действием вводится лабораторным животным максимально близко по времени (ближайшие 15–20 мин.) после завершения последнего для данных суток барокамерного подъема (за цикл тренировок – пятикратное введение препарата).

Для экспресс-адаптации методом нормобарической гипоксии в каждый тре-

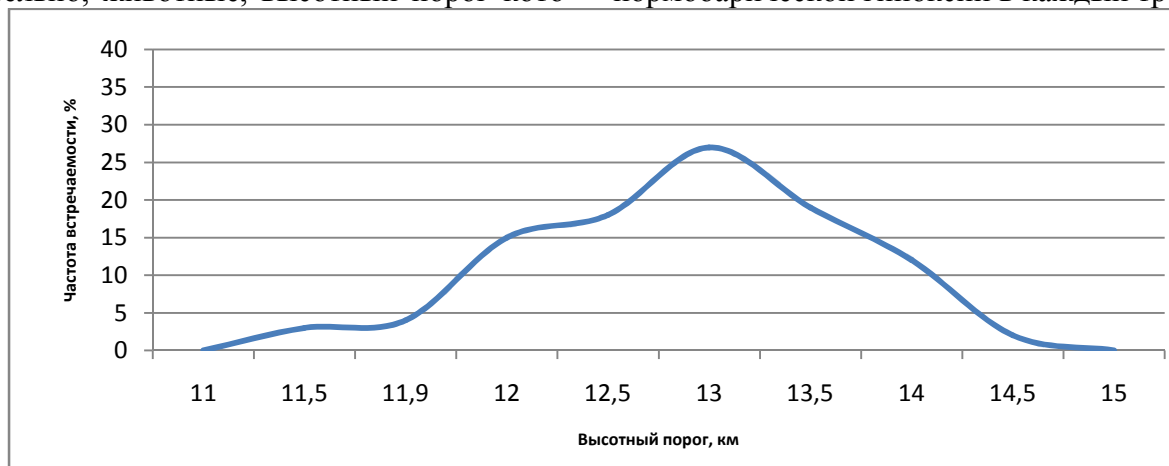


Рис. 2. Частотная кривая распределения значений высотного порога у крыс

нирочный день осуществляется три сеанса гипоксического воздействия, в ходе которого животные помещаются в камеру гипоксикатора, который выводится на заданный для конкретного тренировочного дня режим содержания кислорода, выдерживается площадка 30 мин. в 1–2 тренировочный день, 25 мин. – на 3 день, 20 мин. – на 4–5 тренировочный день, после чего животные переводятся на дыхание атмосферным воздухом. Через 15–20 мин. пребывания в нормоксических условиях гипоксикатор повторно выводится на высоту +500 м к заданному режиму нормобарической гипоксии, а при третьем гипоксическом воздействии – еще +500 м.

Исследование адаптации *к гипертермии* проводится на белых беспородных крысах. Оценка тепловой устойчивости лабораторных животных осуществляется по двум показателям: выживаемости в условиях непрерывного воздействия температуры воздуха +40°C и предельной физической работоспособности (плавание в воде с температурой +40°C и грузом 5% от массы животного). Исследование выполняется для всех экспериментальных групп: интактной, адаптационного контроля, адаптационной на фоне применения препарата и эталонного адаптогена. На основе частотного анализа распределения этих показателей в группе интактных животных определяют границы диапазонов низкой, средней и высокой устойчивости к гипертермии.

Для осуществления методики термоадаптации белых крыс-самцов весом 180–220 г в течение 5 суток подряд ежедневно подвергают дозированному тепловому воздействию. В каждый тренировочный день их трехкратно на 20 минут с интервалом 40 минут помещают в термостат с температурой +40°C и относительной влажностью 35–37%. Исследуемые препараты вводят ежедневно сразу после окончания дневного цикла «импульсно-прерывистой» тренировки в термокамере. На следующий день и через 7 суток после завершения тепловых тренировок проводят повторное определение устойчивости животных к гипертермии по двум моделям – выживаемости при непрерывном воздей-

ствии гипертермии и времени плавания с грузом 10% от массы тела в воде с температурой +40°C. Для оценки выживаемости животных при воздействии гипертермии могут быть использованы фиксированные временные точки (75 мин. – для неадаптированных животных выживаемость составляет примерно 30%, или 90 мин. – выживаемость неадаптированных животных около 10%).

При разработке модели оценки влияния фармакологических средств на динамику *адаптации к физической нагрузке* нами за основу была взята методика, описанная в работе [27]. Предварительно животные должны пройти отбор для обеспечения однородности исследуемых групп по уровню физической работоспособности по любой из принятых в исследовательской организации методике оценки работоспособности (например, челночное или вынужденное плавание с утяжелением) [6; 23]. Плавательные тренировки проводят 2 раза в день с перерывом в 1 ч., 5 дней в неделю на протяжении 4-х недель в одно и то же время, животные выполняют плавательную нагрузку без дополнительного утяжеления. Продолжительность первых трех тренировок составляет 1 ч. один раз в день для адаптации животных к нагрузке, последующих тренировок – 1,5 ч. [25]. Повторное исследование проводят через 4 недели тренировок. Оценивают время, необходимое животному для совершения отдельных заплывов, их количество и время плавания в целом (челночное плавание) или время вынужденного плавания животных с грузом. Исследуемый препарат с потенциально адаптогенным действием вводится лабораторным животным максимально близко по времени (ближайшие 15–20 мин.) после завершения последнего для данных суток адаптирующего воздействия.

Об эффективности тренировочного процесса (адаптации к физическим нагрузкам) в плавательных тестах можно судить по приросту времени плавания до отказа при финальном тестировании (через сутки и через 7 дней после завершения тренировок) в сравнении с длительностью плавания при исходном тестировании пе-

ред началом тренировочного цикла. Индекс адаптационной активности (АА) исследуемого препарата определяется для первых суток после тренировки как отношение прироста (к интактной группе) показателя работоспособности при применении препарата к аналогичному приросту для контрольной группы. Разность между индексами, полученными на 1 и 7 сутки после завершения экспресс-адаптации, будет характеризовать стойкость достигнутого повышения устойчивости к неблагоприятному фактору.

Оценка эффективности тренировочного процесса может быть выполнена по динамике силовых характеристик мышечной ткани в тестах выполнения упражнений с отягощением. Животному дают ухватиться передними лапами за участок проволоки динамометра и плавно, в сопротивление естественному движению – желанию подтянуть себя к проволоке, оттягивают до выпрямления лап, но так, чтобы животное их не разжимало. Затем усилие уменьшают, давая животному подтянуть себя обратно. Повторы делают до тех пор, пока экспериментатор не ощущает отсутствия у животного силы притягивать себя к проволоке, после чего мышце дается 1 мин. отдыха и подход повторяется. Тренировочный цикл для мышечной ткани заключается в проведении тренировок через день на протяжении трех недель. До и после начала тренировочного цикла измерялась сила хвата передних конечностей с помощью динамометра. Суммарное количество движений за три повторения в каждом исследовании оценивают исходно, а также после первой, второй и третьей недели тренировок [24]. Интерпретируемыми показателями методики являются: показатель силовой выносливости (ПСВ), равный сумме результатов трех подходов потягиваний; показатель эффективности тренировок (ПЭТ), равный отношению ПСВ после завершения тренировочного цикла к значениям до его проведения.

При исследовании влияния специфической тренировки на уровень устойчивости животных используются данные о распределении животных по уровню устойчивости. Для каждой эксперименталь-

ной группы рассчитывается показатель устойчивости: $ПУ = (C + 2 * B) / (H + C + B)$, где ПУ – показатель устойчивости, Н, С и В – число животных, отнесенных к подгруппам низкой, средней или высокой устойчивости. Тогда об адаптационной активности препарата можно судить по отношению показателя устойчивости при приеме препарата к значению для контрольной или эталонной группы.

Адаптация организма к химическим нагрузкам может оцениваться по различным направлениям, среди которых ведущим является индукция мощности метаболической трансформации ксенобиотиков. Можно предположить, что общебиологические закономерности адаптации – а именно формирование структурного следа адаптации, протекающие на фоне индуцированного внешним воздействием протеинсинтеза, должны проявляться в уровне индукции ферментов детоксикации ксенобиотиков.

К числу наиболее быстро индуцируемых ферментов относится изоформа цитохрома Р450 СYP3A4, участвующая в 1 фазе метаболической трансформации со снижением активности около 60% наиболее часто применяемых лекарственных препаратов. Важным свойством некоторых из метаболизируемых этим цитохромом препаратов является способность индуцировать на генетическом уровне экспрессию образования этого фермента. Наиболее сильными индукторами являются карбамазепин, фенитоин, рифампицин, фенобарбитал. Любой из указанных препаратов при курсовом применении в средних терапевтических дозах может быть иницирующим химическую адаптацию фактором.

Для оценки адаптогенной активности тестируемого соединения формируется 4 группы лабораторных животных: интактная (не подвергающаяся воздействию индуктора микросомального окисления) и три экспериментальных, животным которых ежедневно на протяжении 2 недель в утренние часы внутрибрюшинно вводят модельный индуктор экспрессии цитохрома. Животным контрольной группы также ежедневно внутривенно зон-

дом в конце дня вводят физиологический раствор, эталонной группе – эталонный адаптоген в стандартной дозе, животным основной группы – тестируемое на адаптогенную активность соединение. На следующие сутки после завершения периода индукции микросомального окисления животным всех 4 групп проводится или тест на длительность барбитурового сна, или в крови животных определяют уровень окислительного метаболита модельного индуктора (это исследование целесообразно выполнять через 6–8 часов после последнего введения индуктора).

Соотношение результатов исследования в контрольной и интактной группе позволяет охарактеризовать спонтанный уровень индукции активности ферментов биотрансформации, соотношение между значениями в основной и контрольной группе – оценить влияние на эти процессы тестируемого соединения, а соотношение значений в основной и эталонной группе – оценить уровень адаптогенной активности в сравнении с реально используемым эталонным адаптогеном.

По любой из данных групп свойств адаптогенов активность исследуемого соединения оценивается в «эталонных» единицах (например, элеутерококковых) на основе среднegrupповых значений анализируемого показателя по следующей формуле:

$$AA_{п} = \frac{X_{п} - X_{к}}{X_{э} - X_{к}}, \text{ где } AA_{п} - \text{индекс адаптогенной активности препарата в «эталонных» единицах, } X_{п}, X_{к} \text{ и } X_{э} - \text{среднегрупповые значения исследуемого показателя в группах с введением исследуемого препарата, контроля и эталона соответственно. Если в рамках одной группы эффектов изучается несколько свойств (например, повышение адаптации к гипоксии и физической нагрузке), то индексы адаптогенной активности усредняются.}$$

Исходя из общих принципов оценки специфической активности препарата в «эталонных» единицах, значения $AA_{п}$, превышающие 0,9, свидетельствуют о сопоставимости исследуемой дозы препарата с эталоном, а превышающие 1,1 – о перспективности дальнейшего изучения препарата в качестве адаптогена [7]. Интегральная оценка адаптогенной активности при изучении свойств биологически активного соединения по нескольким методикам, относящимся к разным группам эффектов, определяется как сумма произведений $AA_{п}$ для данной группы эффектов на весовой коэффициент значимости группы (табл. 4).

Полученная балльная оценка по широкому кругу методик может быть использована для сравнительной оценки адаптогенной активности различных соединений.

Заключение.

Качество научных исследований во многом определяется той методологией, которую применяет исследователь. И чем сложнее исследуемая проблема, тем выше значимость методологической и методической корректности выполняемых работ. К числу наиболее сложных научных проблем, вне всякого сомнения, относится адаптация. Выполненный нами анализ обширной литературы по результатам изучения адаптации как процесса приспособления организма к меняющимся условиям среды, адаптации как результата этого процесса и адаптируемости как свойства организма показал необходимость структуризации различных методических подходов. Результаты данного анализа мы посчитали необходимым сформулировать как методологические принципы исследования процессов адаптации и сопряженных с ней научных направлений. К ним были отнесены: оценка внешнего неблагоприятного воздействия и его дозы (интенсивность, длительность,

Таблица 4

Весовые коэффициенты значимости группы эффектов в оценке адаптогенного действия

Группа эффектов	А	Б	В	Г	Д
Весовой коэффициент группы	10	7	5	3	1

кратность); определение исходного уровня резистентности и оценка стойкости адаптационных сдвигов; стандартизация режимов адаптации.

Для верификации адаптогенного действия БАВ необходима оценка способности тестируемого соединения повышать скорость образования, выраженность и стойкость развивающегося состояния повышенной резистентности (адаптации) к специфическому воздействию. В биомедицинских исследованиях для этого могут быть использованы методики импульсно-прерывистой экспресс-адаптации к гипоксии или гипертермии, а также методы физической тренировки для повышения физической выносливости. Количественной характеристикой адаптогенной активности БАВ является отношение прироста переносимости неблагоприятного воздействия в процессе адаптации к аналогичному приросту, полученному при введении эталонного адаптогена. Адаптогенное действие БАВ также должно проявляться в повышении доли высокоустойчивых к данному воздействию биообъектов (людей или животных), выявляемое по сдвигу частотных кривых распределения значений ключевых показателей устойчивости (высотный порог, время выполнения нагрузки, время жизни и др.).

Другие методики исследования, характеризующие репаративно-регенераторную активность, не связанные с адаптацией повышения неспецифической резистентности, антиоксидантная активность, психостимулирующее, антимуtagenное и антиканцерогенное действие не являются обязательными, и используются для расширенной характеристики активности исследуемого вещества. При их использовании может быть получена интегральная оценка адаптогенной активности с учетом экспертных весовых коэффициентов значимости отдельных групп методик.

Реализация этого методологического принципа позволит повысить эффективность оценки БАВ, включая изыскание новых фармакологических средств с адаптогенным действием, обеспечить сопоставимость результатов, что делает такие исследования соответствующими современным требованиям доминирующей в медицине

парадигмы доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Шабанов П.Д. Белки стресса (белки теплового шока). Методические подходы к изучению и применению: методические рекомендации. СПб.: ВМедА, 2002. 24 с.
2. Блехман Г.И. Синтез белка в условиях стресса // Успехи совр. биол. 1987. Т. 103. № 3. С. 340–353.
3. Виноградов В.М. Фармакология адаптивных процессов: Актовая речь. Л.: ВМА, 1984. 28 с.
4. Каплан Е.Я. Оптимизация адаптивных процессов организма. М.: Наука, 1990. 91 с.
5. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. Фармакологические основы терапии: Тезаурус. М.–СПб.: Айсинг, 2018. 288 с.
6. Каркищенко Н.Н. [и др.]. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации. М.: ФМБА России, 2017. 133 с.
7. Каркищенко Н.Н. [и др.]. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: методические рекомендации. М.: ФМБА России, 2017. 98 с.
8. Каркищенко Н.Н. [и др.]. Очерки спортивной фармакологии. Т. 3. Векторы фармакорегулирования. М.–СПб.: Айсинг, 2014. 356 с.
9. Лазарев Н.В. Лекарства и резистентность организма к неблагоприятным воздействиям среды / Тез. докл. конф. по проблеме приспособительных реакций и методам повышения сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям. Л., 1958. С. 50–58.
10. Лустин С.И. [и др.]. Средства и методы восстановления функционального состояния специалистов военно-космических сил. М.–СПб.: ВМедА, 1997. 34 с.
11. Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс-реакций, основные стадии процесса. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптивных процессов: Руководство по фи-

зиологии. М.: Медицина, 1986. С. 10–123, 224–250.

12. *Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 253 с.

13. *Новиков В.С.* Иммунофизиологические механизмы адаптации к экстремальным воздействиям // Физиология человека. 1996. Т. 22. № 2. С. 25–34.

14. *Новиков В.С.* Физиологические основы учения об адаптации в трудах И.П. Павлова // Вестник Росс. воен.-мед. акад. 1999. № 2. С. 13–18.

15. *Новиков В.С.* Фундаментальные основы адаптации и дезадаптации человека при действии экстремальных факторов // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2018. № 2. С. 5–13.

16. *Новиков В.С., Лустин С.И.* Гипобарическая гипоксия как метод коррекции функционального состояния // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1994. № 1. С. 40–44.

17. *Новиков В.С., Лустин С.И., Исеев Л.Р.* Использование адаптации к гипобарической гипоксии в целях профилактики, лечения, медицинской реабилитации и коррекции М.–СПб., 1994. 11 с.

18. *Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б.* Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.

19. *Новиков В.С. [и др.]*. Способы оптимизации функционального состояния и работоспособности человека в экстремальных и субэкстремальных условиях. СПб.: ВМедА, 2001. 36 с.

20. *Новиков В.С., Шустов Е.Б.* Физиологические механизмы адаптации к экстремальным воздействиям // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2005. № 2. С. 14–35.

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

22. *Оковитый С.В.* Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения // Психофармакология и биологическая наркология. 2003. Т.3. № 1–2. С. 510–516.

23. *Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц.* Работоспособность. Утомление. Коррекция. М.: Кнорус, 2019. 330 с.

24. *Радько С.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Чистякова Е.Ю.* Модель оценки влияния фармакологических средств на динамику адаптации к физической нагрузке // Биомедицина. 2016. № 3. С. 32–45.

25. *Сеченов И.М.* Рефлексы головного мозга. Л., 1926. 122 с.

26. *Сапов И.А., Новиков В.С.* Неспецифические механизмы адаптации человека. Л.: Наука, 1984. 146 с.

27. *Evangelista F.S., Brum P.C., Krieger J.E.* Duration-controlled swimming exercise training induced scardiac hypertrophy in mice // Braz. J. med. biol. res. 2003. Vol. 36. № 12. P. 1751–1759.

28. *Oliynik S., Seikwan Oh.* Actoprotective effect of ginseng. Improving mental and physical performance. Rep. Korea, Seoul // Ewha Woman's University. 2012. 66 p.

29. *Ozdemir Z., Bildziukevich U., Wimerova M., Macurkova A., Lovecka P., Wimmer Z.* Plant Adaptogens: Nature Medicaments for 21 Centuri? // Chemistry Selec. 2018. V. 3. H. 2196–2214,

30. *Panossian A.* Historical Overview and Perspective / Adaptogens. Leibert Publishing Group, 2010. P. 64–86.

31. *Panossian A.G., Efferth T., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Kuchta K., Mukherjee P.K., Baerjee S., Heinrich M., Wu W., Guo D., Wagner H.* Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress - and aging-related diseases // Med. Res. Rev. 2021. V. 41. P. 630–703.

32. *Panossian A., Wagner H.* Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration // Phytother Res. 2005. V. 19. № 10. P. 819–838.

33. *Panossian A., Wikman G.* Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity // CurrClinPharmacol. 2009. Vol. 4. № 3. P. 198–219.

34. *Saito H., Yoshida Y., Takagi K.* Effect of Panax Ginseng root on exhaustive exercise in mice // Jpn. J. Pharmacol. 1974. V. 24. P. 119–127.