



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61G 10/02 (2023.02); G09B 23/28 (2023.02)

(21)(22) Заявка: 2022125899, 04.10.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.10.2022

Дата регистрации:
31.07.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.10.2022

(45) Опубликовано: 31.07.2023 Бюл. № 22

Адрес для переписки:
197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский
проспект, д.27, кв.109, Мус Виктор
Константинович

(72) Автор(ы):

Флюра Алистратова Илгизовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Флюра Алистратова Илгизовна (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2517032 C1 27.05.2014. RU 2098867 C1 10.12.1997. BY 17453 C1 30.08.2013. KG 1085 C1 30.09.2008. АЛИСТРАТОВА Ф.И. Неспецифическая резистентность организма лабораторных крыс при воздействии экспериментальной гипоксией, Международный вестник ветеринарии, 2020, по. 3. С. 116-123. МОЛОВ А.А. и др. Динамика электрической активности головного мозга и (см. прод.)

(54) СПОСОБ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНОГО К ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарной медицине, а именно к экспериментальной физиологии. Животное помещают в гипобарокамеру и поднимают на высоту 3500 метров ступенчато в течение 15 минут с учетом выдержки по 5 минут на высотах 1000, 2000, 3000 метров. В завершении выдерживают животное на высоте 3500 метров при разрежении 505-499 мм рт.ст. со скоростью нагнетания разрежения 200 м/с. После чего в течение 15 минут повышают давление в гипобарокамере. Гипобарическую гипоксию моделируют ежедневно в течение семи

дней, каждая экспозиция составляет 60 минут. Способ обеспечивает повышение естественной резистентности организма, выражающейся в компенсаторной реакции рассматриваемых систем органов животных в условиях хронической гипоксии, увеличение функциональной активности за счет особенности строения и функционирования гипобарокамеры и хронического типа воздействия гипоксии, что облегчает и упрощает реализацию данного способа. 1 з.п. ф-лы, 2 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

напряжения кислорода при адаптации организма к гипоксии, Известия Оренбургского государственного аграрного университета, 2021, 2 (88), с.203-206. ARIAS-REYES C. et al. Mice and Rats Display Different Ventilatory, Hematological, and Metabolic Features of Acclimatization to Hypoxia. Front Physiol. 2021 Mar 12;12:647822.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61G 10/02 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61G 10/02 (2023.02); G09B 23/28 (2023.02)

(21)(22) Application: **2022125899, 04.10.2022**

(24) Effective date for property rights:
04.10.2022

Registration date:
31.07.2023

Priority:

(22) Date of filing: **04.10.2022**

(45) Date of publication: **31.07.2023** Bull. № 22

Mail address:

**197022, Sankt-Peterburg, Kamennooostrovskij
prospekt, d.27, kv.109, Mus Viktor Konstantinovich**

(72) Inventor(s):

Fliura Alistratova Ilgizovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Fliura Alistratova Ilgizovna (RU)

(54) **METHOD OF ADAPTATION OF ANIMAL BODY TO CHRONIC HYPOBARIC HYPOXIA IN EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary medicine; experimental physiology.

SUBSTANCE: animal is placed in a hypobaric chamber and raised to a height of 3,500 meters in steps for 15 minutes, taking into account exposure for 5 minutes at altitudes of 1,000, 2,000, 3,000 meters. At the end, the animal is kept at an altitude of 3,500 meters at a rarefaction of 505–499 mm Hg with a vacuum injection speed of 200 m/s. Then the pressure in the hypobaric chamber is increased for 15 minutes. Hypobaric hypoxia is simulated daily for seven days,

each exposure is 60 minutes.

EFFECT: method provides an increase in the natural resistance of the body, expressed in a compensatory reaction of the considered animal organ systems under conditions of chronic hypoxia, an increase in functional activity due to the features of the structure and functioning of the hypobaric chamber and the chronic type of hypoxia exposure, which facilitates and simplifies the implementation of this method.

2 cl, 2 tbl, 1 ex

RU 2 800 891 C 1

RU 2 800 891 C 1

Изобретение относится к ветеринарной медицине и экспериментальной физиологии. Применимо для профилактики и лечения ряда заболеваний у животных, а также проведения научных исследований.

5 Влияние гипоксического фактора сопряжено с различными по интенсивности перестройками в организме, в процессе которых происходит мобилизация различных физиологических функциональных систем, определяющих общее физическое состояние и нормальное функционирование организма.

Компенсаторные механизмы адаптации к гипоксии, можно рассматривать как составляющие основу повышения функциональных возможностей организма, и
10 устойчивости к гипоксическому воздействию.

Клетки крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) являются информацией для исследования в условиях дефицита кислорода, что связано не только с их морфофункциональными характеристиками, но и с особенностями протекания
15 метаболических реакций и использованию кислорода и возможности синтеза активной формы кислорода АФК

Разработанный способ заключается в потребности безопасного, немедикаментозного метода адаптации организма животных к условиям высокогорья, а также расширением резервных возможностей организма млекопитающих, и коррекции пограничных функциональных состояний.

20 В настоящее время отсутствует унифицированный и рекомендуемый как в экспериментальной, так и в клинической практике способ повышения устойчивости организма к гипоксии с помощью гипоксического прекондиционирования.

Известен способ повышения устойчивости, который заключается в том, что в течение трех дней крыс подвергают умеренной гипобарической гипоксии, которую моделируют
25 в проточной барокамере путем «подъема» животных на «высоту 5000 метров» с временем пребывания в таких условиях в течение 30 минут дополнительным разрежением давления, что соответствует «подъему на высоту 6500 метров» в середине и конце подъемов. Однодневный цикл такой тренировки состоит из шести «подъемов» с интервалами между ними в 20 минут. При этом продолжительность жизни животных
30 в условиях острой гипобарической гипоксии, которой подвергают животных сразу после последней тренировки, увеличивается на 4% у высокоустойчивых и на 20% у низкоустойчивых к гипоксии крыс (Павленко Л.А. Повышение индивидуальной устойчивости к гипоксии головного мозга животных интервальной гипобарической тренировкой и производными бензимидазола. Автореферат на соискание учен. степени
35 канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2005, с.11).

К недостаткам данного способа относится его невысокая эффективность, трудоемкость, обусловленная тем, что в течение дня необходимо выполнять несколько «подъемов на высоту», используются длительные периоды пребывания в условиях гипоксии, периодически нужно менять разрежение атмосферного давления.

40 Повысить устойчивость организма к гипоксии можно и с помощью введения лекарственных средств, обладающих антигипоксическим действием. Амтизол рекомендован Фармакологическим комитетом Минздрава РФ в качестве эталонного средства при изучении новых веществ с антигипоксической активностью, он проявляет высокую эффективность в дозах 25, 50, 100 мг/кг при различных формах острой
45 гипоксии. Одна из методик повышения устойчивости к гипоксии, при помощи однократного введения мышам амтизола внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг, обеспечивает увеличение продолжительности жизни животных в условиях острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией, которой их подвергают через 60 минут и 24 часа после

инъекции амтизола, на 55% и на 15% соответственно (Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксическая активность амтизола в зависимости от времени введения в модели гиперкапнической и гипобарической гипоксии. Психофармакология и биологическая наркологию. - 2008. - Т.8, № 2. Часть 2 - С.2370).

5 Недостатком использования антигипоксантов является слабо выраженный эффект, особенно в позднюю фазу адаптации (через 24-72 часа).

Описан способ комбинированного применения гипоксического
прекондиционирования и метапрота, лекарственного средства с антигипоксическим
действием. По этой методике в течение трех дней животных тренируют в проточной
10 барокамере, однодневный цикл гипоксической тренировки включает шестикратный
«подъем крыс на высоту 5000 метров» с экспозицией в течение 30 минут и интервалами
между «подъемами» в 20 минут. В середине и конце «подъемов» дополнительно
разрезают давление, что соответствует «высоте 6500 метров», после чего сразу
осуществляют «спуск на высоту 5000 метров». Метапрот вводят в те же три дня, и
15 предъявляют гипоксическую тренировку, сразу после ее окончания внутрибрюшинно
в дозе 25 мг/кг массы тела. Показано, что сразу после гипоксического
прекондиционирования в сочетании с метапротом продолжительность жизни на
«высоте» повышается у высокоустойчивых к гипоксии животных на 13% и на 59% у
низкоустойчивых (Шабанов П.Д. Метаболические корректоры гипоксии / П.Д.
20 Шабанов, И.В. Зарубина, В.Е. Новиков, В.Н. Цыган; ред. А.Б. Белевитин. - СПб:
Информ-Навигатор, 2010. - С.496).

Недостатками данного способа являются его трудоемкость, обусловленная
длительностью проведения гипоксических тренировок и высокой гипоксической
нагрузкой. Так, однодневная тренировка требует шести «подъемов на высоту 5000
25 метров» с экспозицией 180 минут в день и дополнительными «подъемами на 6500
метров» в середине и конце тренировки.

Известен патент RU 2517032 C1 «Способ повышения устойчивости организма к
острой гипоксии в эксперименте». Изобретение направлено на повышение
эффективности, выражающейся в увеличении продолжительности жизни животных в
30 условиях острой гипоксии, снижение трудоемкости за счет уменьшения времени
проведения гипоксической тренировки и сокращения гипоксической нагрузки, что
облегчает и упрощает реализацию способа.

Способ осуществляется следующим образом: в первый день эксперимента
лабораторным мышам вводят внутрибрюшинно свежеприготовленный раствор
35 антигипоксанта амтизола в дозе 25 мг/кг, на следующий день моделируют у этих же
животных умеренную гипобарическую гипоксию, «поднимая их на высоту 5000 метров»
с экспозицией 60 минут.

Для этого животное помещают под стеклянный колпак, из-под которого со скоростью
50 метров в секунду при разряжении 380-420 мм рт.ст. Степень разрежения,
40 соответствующую высоте 5000 метров над уровнем моря, определяют по так называемой
барометрической формуле на сайте www.planetcalc.ru/938, вводя значения настоящего
атмосферного давления и температуры воздуха. Животных выдерживают на «высоте
5000 метров» 60 минут, после чего постепенно в течение 2 минут «спускают», повышая
давление, в последующие дни повторяют введение амтизола и моделирование гипоксии
45 в тех же режимах, всего три цикла в течение 6 дней, таким образом, чередуя
фармакологическое (1-й, 3-й и 5-й дни) и гипоксическое (2-й, 4-й и 6-й дни)
прекондиционирование.

Недостатками данного способа является возможность побочного действия при

использовании фармакологических средств, которые исключают физиологичность реакций организма, трудоемкость способа, обусловленная сложностью чередования проведения гипоксических тренировок и фармакологического воздействия, высокий уровень стрессуемости у лабораторных животных.

5 Технической проблемой является разработка способа адаптацию организма животного к условиям гипоксии посредством хронической гипобарической гипоксии в эксперименте.

Техническим результатом изобретения является повышение естественной резистентности организма, выражающейся в компенсаторной реакции рассматриваемых систем органов животных в условиях хронической гипоксии, увеличение функциональной активности за счет особенности строения и функционирования гипобарокамеры и хронического типа воздействия гипоксии, что облегчает и упрощает реализацию данного способа.

Способ в соответствии с изобретением осуществляют следующим образом:
15 лабораторных животных в течение 7-дневного эксперимента подвергают воздействию моделируемой хронической гипобарической гипоксии, «поднимая животных на высоту 3500 метров» с экспозицией 60 минут.

Степень разрежения, соответствующую высоте 3500 метров над уровнем моря, определяют по так называемой барометрической формуле на сайте www.planetcalc.ru/
20 938, вводя значения настоящего атмосферного давления и температуры воздуха. Животных поднимают на высоту ступенчато в течение 15 минут. На высоту 1000, 2000, 3000 по 5 минут на каждой ступени, в завершении, выдерживают испытуемых животных (биообъектов) на «высоте 3500 метров» 60 минут при разрежении 505-499 мм рт.ст., что соответствует высоте 3500 метров» после чего постепенно в течение 15 минут
25 «спускают», постепенно повышая давление.

Для поддержания требуемого уровня содержания CO₂ – 3,8 % при суммарном выделении биообъектами до 36 литров CO₂ в час - обеспечивается скорость прокачки воздушной среды барокамеры не менее 15 литров в минуту. При этом время подъема на высоту 3500 метров составляет не более 15 минут с учетом выдержки по 5 минут на
30 высотах 1000, 2000, 3000 метров.

Камера построена по проточной (вентилируемой) системе, причем контроль газового состава атмосферы внутри гипобарокамеры производится газовым анализатором, снабженным реле защиты, от недопустимых величин, содержания CO₂.

Для реализации способа будет достаточно разрежение 505-499 мм рт.ст., так как уже
35 на этой высоте можно наблюдать адаптационные перестройки со стороны микроциркуляторного русла и системы крови животного, что обеспечивает возможность создания мобильной, легко транспортируемой версии гипобарокамеры.

Для этого две клетки с 6-ю крысами помещают в гипобарокамеру, снабженную насосом, с помощью которого создавалось разрежение 505-499 мм рт. ст., что
40 соответствует высоте 3500 метров», вариабельность обусловлена ежедневными колебаниями атмосферного давления и температуры воздуха. Гипобарокамера позволяет уместить две клетки с половозрелыми крысами, по 3 особи в каждой, при постоянном контроле содержания кислорода и углекислого газа, и температуры.

ПРИМЕР ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА

45 Лабораторных крыс подвергают воздействию моделируемой гипобарической гипоксии, «поднимая их на высоту 3500 метров».

Животных поднимают на высоту ступенчато в течение 15 минут. На высоту 1000, 2000, 3000 по 5 минут на каждой ступени, в завершении, выдерживают биомодель на

«высоте 3500 метров» 60 минут, после чего постепенно в течение 15 минут «спускают», постепенно повышая давление.

Животные были разделены на 5 равных групп, в каждой из которых было не менее 6 особей. Первая группа - физиологический контроль, вторая группа – Опыт 1 - животные подвергались гипоксии с разрежением 676 мм. рт.ст.; третья группа – Опыт 2 - животные подвергались гипоксии с разрежением 638 мм рт.ст.; четвертая группа – Опыт 3 - животные подвергались гипоксии с разрежением 602 мм рт.ст.; пятая группа – Опыт 4 - животные подвергались гипоксии с разрежением 532 мм рт.ст.; шестая группа – Опыт 5 - животные подвергались гипоксии с разрежением 505 мм рт.ст. Опыт 6 - животные подвергались гипоксии с разрежением 499 мм рт.ст.

Адаптацию организма к условиям гипоксии осуществляли методом моделирования гипобарической гипоксии. Для этого клетку с крысами помещали в гипобарокамеру и «поднимали» на «заданную высоту» (от 0 м до 3500 м) со скоростью нагнетания разрежения 200 м/с. с учетом «высотных полок» выдержки по 5 минут и состояния биомодели. В указанных условиях животные «находились» в течение часа. Мерой оценки чувствительности животного к моделируемым режимам гипобарической гипоксии послужили гематологические показатели и поведенческие паттерны.

Таблица.1. Гематологические показатели системы крови экспериментальных и контрольных крыс, при моделировании гипоксии разных режимов

20

Группы животных	Показатель					
	Высота, Н (м)	Абсолютное давление, Р мм рт.ст.	Режим воздействия	Содержание гемоглобина, г/л	Гематокритная величина %	Эритроциты, $10^{12}/л$
физиологический контроль	-	-	интактные животные	179 ± 14	45,6 ± 4,8	9,3 ± 0,55
Опыт -1	1000	676	ежедневное воздействие, оценка немедленно после воздействия, в течение двух недель	178 ± 10	45,5 ± 6,0	9,4 ± 0,46
Опыт-2	1500	638		179 ± 9	48,0 ± 4,7	9,2 ± 0,63
Опыт -3	2000	602		180 ± 8	49,7 ± 5,4	9,8 ± 0,51
Опыт-4	3000	532		181 ± 11	50,3 ± 4,6	10,2 ± 0,46
Опыт -5	3500	505		183 ± 14	51,1 ± 5,2	10,5 ± 0,54
Опыт - 6	3500	499		182 ± 15	51,1 ± 5,2	10,5 ± 0,54

30

Гематологические показатели периферической крови определяли на анализаторе Abacus Junior Vet (DIATRON, Австрия). В отобранных образцах цельной крови учитывались следующие показатели:

- количество эритроцитов (RBC);
- содержание гемоглобина (HGB);
- гематокритная величина (HCT).

35

Регистрация поведенческих компонентов осуществлялась по окончании гипоксического воздействия с применением компьютерной системы Laboras (Metris B.V., Нидерланды), в основе которой лежит чувствительная сенсорная пластина, детектирующая движения животного, находящегося в клетке системы. С помощью данной системы вычислялась длительность таких форм поведения как локомоции (горизонтальная активность), неподвижность (иммобилизация), стойки (вертикальная активность), умывание (груминг). Время исследования составляло 30 мин. Определялось процентное соотношение каждой формы поведения к общей длительности эксперимента, в результатах фиксировались данные по неподвижности, горизонтальной активности и умыванию.

45

Гематологическими исследованиями определено, что количество эритроцитов и гемоглобина в крови опытных животных имеет тенденцию к увеличению, что

соответствует, активизации системы кроветворения в ответ на действие гипоксии, в группах опыт -5 и опыт -6, соответственно, что указывает на наличие положительной динамики влияния тренировок на организм крыс.

Таблица.2. Поведенческие паттерны экспериментальных и контрольных крыс, при моделировании гипоксии разных режимов

Группы животных	Показатель					
	Высота, Н (м)	Абсолютное давление, Р мм рт.ст.	Режим воздействия	Неподвижность, %	Горизонтальная активность, %	Грумминг, %
физиологический контроль	-	-	интактные животные	50,5± 2,1	17,3± 2,1	21,1± 2,1
Опыт -1	1000	676	ежедневное воздействие, оценка немедленно после воздействия, в течение двух недель	46,2± 1,8	21,42± 1,1	22,3± 1,12
Опыт- 2	1500	638		42,7± 1,67	21,3± 1,02	19,4± 1,07
Опыт - 3	2000	602		34,1± 1,89	23,6± 0,98	24,5± 0,79
Опыт- 4	3000	532		28,3± 1,58	26,2± 1,14	22,43± 1,03
Опыт - 5	3500	505		22,5± 2,02	28,16± 0,85	26,2± 0,94
Опыт - 6	3500	499		21,5 - ± 2,02	28,00± 0,85	25,9± 0,94

Анализ системного поведения крыс выявил тенденцию к повышению горизонтальной активности, и снижению эпизодов неподвижности, длительность грумминга остается неизменной при моделировании различных режимов, по сравнению с данными у интактных крыс. Наблюдаемые результаты можно интерпретировать как, активацию со стороны ЦНС животных, что косвенно подтверждает антигипоксическое и повышающее выносливость и работоспособность действие исследуемых режимов воздействия. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что моделируемое воздействие гипоксии на организм животного оказывает антигипоксическое действие, способно повышать выносливость и работоспособность животных, поэтому может быть рекомендовано в качестве средств стимулирующего действия при работе в экстремальных ситуациях и в условиях высоких физических нагрузок, в том числе для применения в спортивной медицине.

Использование предложенного способа повышения устойчивости организма животного к гипоксии имеет следующие преимущества:

- 1) позволяет повысить расширить резервные возможности организма не прибегая к фармакологическим препаратам - реакции организма абсолютно физиологичны;
- 2) моделирование хронической гипобарической гипоксии позволяет облегчить процесс адаптации у животных к гипоксическому фактору, посредством выработки компенсаторных реакций в ответ на гипоксическое воздействие на организм;
- 3) снижается уровень стрессуемости животных за счет относительно небольшой моделируемой высоты 3500 м над уровнем моря и снижение трудоемкости проведения гипоксической тренировки.

(57) Формула изобретения

1. Способ адаптации организма животного к хронической гипобарической гипоксии в эксперименте, включающий моделирование хронической гипобарической гипоксии у животного путем помещения его в гипобарокамеру и подъема на заданную высоту, отличающийся тем, что животное поднимают на высоту 3500 метров ступенчато в течение 15 минут с учетом выдержки по 5 минут на высотах 1000, 2000, 3000 метров, в завершении выдерживают животное на высоте 3500 метров при разрежении 505-499 мм рт.ст. со скоростью нагнетания разрежения 200 м/с, после чего в течение 15 минут повышают давление в гипобарокамере, при этом гипобарическую гипоксию моделируют

ежедневно в течение семи дней, каждая экспозиция составляет 60 минут.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что животное поднимают на высоту в гипобарокамере, построенной по проточной вентилируемой системе, со скоростью прокачки воздушной среды не менее 15 литров в минуту.

5

10

15

20

25

30

35

40

45