

УДК 612.1:599.323.45

DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-135-146

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ КРОВИ КРЫС В ПОКОЕ, ПРИ СВОБОДНОМ ПЛАВАНИИ И ПЛАВАНИИ С ГРУЗОМ В ТЕСТЕ «ДО ОТКАЗА»

Н.П. Монгалев¹, Л.Ю. Рубцова¹, Н.А. Вахнина¹, В.Д. Шадрин¹,
О.Н. Чупахин², Е.Р. Бойко¹

¹ Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия;

² ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург, Россия

Цель. Определение влияния сукцинатсодержащего препарата на реакцию клеточного состава крови крыс в условиях покоя, свободного плавания и плавания с грузом в тесте «до отказа».

Материалы и методы. Исследование проводили на практически здоровых половозрелых самцах крыс линии Wistar массой тела 250–300 г. Животные получали сукцинатсодержащий препарат (мезо-2,3-димеркаптоянтарную кислоту) в состоянии покоя, перед свободным плаванием и плаванием с грузом, равным 4 % массы тела, за 12 ч до начала физической нагрузки. В крови определяли уровень гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, ретикулоцитов и лейкоцитов с распределением их субпопуляционного состава. Измеряли диаметр 100 ретикулоцитов, а также эритроцитов, окрашенных по Романовскому – Гимза и бриллиантовым крезильным синим. Значимость различий реакций клеток крови у исследованных животных определяли методом Краскела – Уоллиса с использованием пакета WRS2 программы R (версия 3.4.2).

Результаты. Использование сукцинатсодержащего препарата у животных повлияло на увеличение пролиферативной активности в основном лимфоидной ткани. В состоянии покоя показатели клеточного состава крови у крыс соответствовали результатам после свободного плавания без использования сукцинатсодержащего препарата, что рассматривается как переход функционального состояния организма на уровень, соответствующий реализации физической нагрузки. Эффект действия сукцинатсодержащего препарата в большей мере проявился у животных при плавании с грузом в тесте «до отказа»: препарат способствовал увеличению времени плавания крыс в 2,8 раза.

Выводы. У крыс эффективность использования сукцинатсодержащего препарата проявляется в условиях интенсивной физической нагрузки. Практическое применение сукцинатсодержащего препарата является физиологически обоснованным в условиях функционального напряжения организма животных.

Ключевые слова: крысы, эритроциты, ретикулоциты, лейкоциты, сукцинатсодержащий препарат, физическая нагрузка «до отказа».

Введение. Эффективная реакция организма животных на физическую нагрузку в условиях повышенного потребления кислорода проявляется в перераспределении клеточного состава крови, изменении эритро- и лейкоцитарных индексов, во многом обусловленных внутриклеточными метаболическими сдвигами [1]. Переход системы крови на новый уровень функционирования является, вероятно, фактором, определяющим оптимальность выполняемой физической нагрузки, и зависит от энергетической обеспеченности на

всех уровнях организации организма. Показано, что реакция крови на изменение внешней и внутренней среды направлена на противостояние механическому, окислительному и осмотическому стрессу в условиях *in vivo* и может быть неадекватной [2].

Для оптимизации реакции клеточного состава крови в организме во время изменения средовых факторов используются биостимуляторы, среди которых в качестве источника энергии или субстрата при синтетических процессах могут использоваться сукцинаты и

их производные, что объясняет их разнонаправленное метаболическое действие [3]. Метаболический эффект производных янтарной кислоты способствует повышению уровня гемоглобина, стимулирует увеличение содержания эритроцитов [4]. Исследование влияния экзогенной янтарной кислоты на процессы тканевого метаболизма у животных показало наличие кратковременного и умеренного лейкоцитоза в пределах физиологической нормы [5]. При этом в большей мере выявляется функциональное значение изменений концентраций отдельных иммунных клеток [6].

Высокоинформативным для оценки адаптивного ответа на физическую нагрузку после использования сукцинатсодержащего препарата является исследование характера перераспределения клеточного состава крови в связи с особенностями реакции эритроцитарного и лейкоцитарного звеньев в условиях разного функционального состояния организма.

Цель исследования. Определение влияния сукцинатсодержащего препарата (Suc) на реакцию клеточного состава крови крыс в условиях покоя, свободного плавания и плавания с грузом в тесте «до отказа».

Материалы и методы. Исследование проводили на половозрелых самцах крыс линии Wistar массой тела 250–300 г. Животных содержали по 4 особи в клетке на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде при температуре 21 ± 1 °С и 12-часовом освещении. Протокол эксперимента утвержден локальным комитетом по биоэтике ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

В исследование были включены животные, которых содержали на стандартном рационе в условиях вивария (ВивК, $n=10$), и животные, содержащиеся в аналогичных условиях, но получавшие Suc (ВивК+Suc, $n=10$); свободно плавающие крысы в тесте «до отказа» без Suc с низким уровнем интенсивности аэробной нагрузки (ПлавС, $n=9$) и дополнительно получавшие Suc (ПлавС+Suc, $n=13$), а также плавающие в тесте «до отказа» с грузом, равным 4 % массы тела, т.е. на пороге анаэробного обмена (ПАНО), как было показано ранее [7], без Suc (Плав4%, $n=8$) и дополнительно получавшие Suc (Плав4%+Suc, $n=15$).

В крови, стабилизированной гепарином (5000 ед./мл, АКОС, Россия), определяли уровень гемоглобина по Сали ГС-3, показатель гематокрита с использованием центрифуги MPW-310 (Mechanika Precyzyjna, Poland), количество эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева, ретикулоцитов после инкубирования крови в течение 12–15 мин с 1 % раствором бриллиантового крезилового синего (Диахим-Гемистейн-РЕЦ, Россия). На мазках, окрашенных по Романовскому – Гимзе (Vital-Development, Россия), измеряли диаметр 100 эритроцитов и проводили распределение субпопуляционного состава лейкоцитов с помощью микроскопа PZO (Poland) с масляной иммерсией (увеличение об. $100\times$ ок., градуированная шкала $12\times$) [8].

Значимость различий реакций клеток крови у исследованных животных определяли методом статистического анализа с использованием критерия Краскела – Уоллиса, учитывали средние величины показателей (M) и ошибку средней (m). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У животных в группе ВивК+Suc по сравнению с группой ВивК отмечено уменьшение количества эритроцитов ($p < 0,001$) и площади поверхности эритроцитов в 1 л крови ($p < 0,01$) при увеличении их объема ($p < 0,01$), уменьшение разницы отношения диаметра фиксированных и окрашенных *in vitro* эритроцитов ($p < 0,05$) и отношения количества эритроцитов к гематокриту ($p < 0,001$) при увеличении диаметра окрашенных *in vitro* эритроцитов ($p < 0,001$), отношения диаметра эритроцитов к их количеству ($p < 0,01$), содержания гемоглобина в одном эритроците ($p < 0,001$), абсолютного количества ретикулоцитов ($p < 0,01$) и диаметра ретикулоцитов ($p < 0,05$) (табл. 1).

В клеточном составе белой крови увеличилось количество лейкоцитов ($p < 0,05$) за счет абсолютного количества больших лимфоцитов ($p < 0,001$), эозинофилов ($p < 0,01$), моноцитов ($p < 0,05$) и иных клеток ($p < 0,05$) (табл. 1).

У крыс в группе ПлавС+Suc по сравнению с ПлавС на фоне одинакового времени плавания наблюдали уменьшение диаметра эритроцитов ($p < 0,05$), величины отношения количества эритроцитов к гематокриту ($p < 0,05$), пло-

щади поверхности эритроцитов в 1 л крови ($p < 0,05$), числа ретикулоцитов ($p < 0,05$) и увеличение объема эритроцита ($p < 0,05$), диаметра ретикулоцитов ($p < 0,01$).

В составе белой крови у животных выявили увеличение количества больших и малых лимфоцитов ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,01$) при уменьшении числа средних лимфоцитов ($p < 0,001$) и теией Гумпрехта ($p < 0,05$) (табл. 1).

У животных группы Плав4%+Suc по сравнению с группой животных Плав4% время плавания увеличилось ($p < 0,001$). Использование Suc способствовало уменьшению гематокрита ($p < 0,05$), диаметра эритроцитов ($p < 0,01$), разницы отношения диаметра фиксированных и окрашенных *in vitro* ($p < 0,05$), площади поверхности одного эритроцита и в 1 л крови ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) наряду с увеличением отношения количества эритроцитов к гематокриту ($p < 0,05$).

В составе белой крови животных наблюдали уменьшение количества малых лимфоцитов ($p < 0,001$), микролимфоцитов ($p < 0,05$), лимфоцитов с азурофильной зернистостью ($p < 0,001$) и юных нейтрофилов ($p < 0,001$) наряду с увеличением лимфоцито-нейтрофильного отношения ($p < 0,05$) (табл. 1).

Обсуждение. В условиях покоя у животных в группе ВивК+Suc по сравнению с ВивК увеличение объема эритроцита обусловлено величиной осмотической устойчивости мембраны [9] и обеспеченностью клетки энергоресурсами [10]. В то же время несоответствие в снижении их количества при постоянстве уровня гематокрита наряду с отсутствием разницы по показателю гемоглобина можно объяснить повышением отрицательного заряда на поверхности клеток, вероятно, препятствующим оседанию эритроцитов [7].

Можно предположить, что изменения исследуемых показателей крови при применении Suc в качестве биостимулятора также имеют адаптивный характер [11], а уменьшение количества эритроцитов, сопровождающееся увеличением их объема, соответствует результатам, полученным с применением биостимуляторов многокомпонентного состава [12].

Показано, что при равном времени свободного плавания у животных прием Suc в качестве энергетического субстрата в группе ПлавС+Suc, в отличие от группы ПлавС, также способствовал снижению количества эритроцитов, что может свидетельствовать об отрицательной корреляции между количеством эритроцитов и их функциональным состоянием [13].

Таблица 1
Table 1

Сравнительная характеристика морфофункциональных показателей эритроцитарных и лейкоцитарных клеток крови в различных группах животных ($M \pm m$)

Comparative characteristics of morphofunctional parameters of erythrocytes and leukocytes in different groups of animals ($M \pm m$)

Показатели Parameters	ВивК Viv	ВивК+Suc Viv+Suc	ПлавС SwimC	ПлавС+Suc SwimC+Suc	Плав4% Swim4%	Плав4%+Suc Swim4%+Suc
Количество животных, n Number of animals, n	10	10	9	13	8	15
Масса, г Weight, g	251,6± 5,80	286,0± 4,10***	279,6± 2,70	299,0± 8,30	216,3± 10,10	257,7± 14,30
Время плавания, мин Swimming duration, min	0	0	357,4± 71,7	373,9± 61,9	90,0	247,1± 53,6***
Гематокрит, % HCT, %	44,84± 0,33	43,93± 0,31	46,41± 0,89	46,64± 0,70	49,49± 0,81	46,48± 0,81•
Гемоглобин, г/л HGB, g/l	145,67± 0,96	144,90± 0,63	146,33± 2,52	145,5± 1,45	149,3± 3,48	146,53± 1,89
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBC, $10^{12}/l$	8,16± 0,16	7,09± 0,06***	7,42± 0,07	7,05± 0,097°	7,29± 0,19	7,34± 0,09

Показатели Parameters	ВивК Viv	ВивК+Suc Viv+Suc	ПлавС SwimC	ПлавС+Suc SwimC+Suc	Плав4% Swim4%	Плав4%+Suc Swim4%+Suc
Диаметр эритроцитов (Р-Г), мкм RBC diameter, micron	6,18± 0,02	6,24± 0,04	6,15± 0,02	6,16± 0,07	6,40± 0,03	6,21± 0,04**
Диаметр эритроцитов, окрашенных <i>in vitro</i> , мкм Diameter of RBC stained <i>in vitro</i> , micron	5,96± 0,032	6,12± 0,035**	5,92± 0,08	6,06± 0,04	6,21± 0,06	6,11± 0,04
Разница отношения диаметра эритроцитов (Р-Г) и <i>in vitro</i> , % Difference in the ratio of RBC and those stained <i>in vitro</i> , %	2,92± 0,57	1,08± 0,59*	5,25± 1,28	1,09± 0,12***	3,14± 0,88	0,99± 0,58*
Отношение количества эритроцитов к гематокриту RBC/HCT ratio	0,181± 0,004	0,160± 0,002***	0,160± 0,004	0,151± 0,002°	0,147± 0,003	0,156± 0,0022*
Поверхность площади эритроцита, мкм ² RBC surface area, micron ²	74,03± 0,66	76,38± 1,53	73,46± 1,39	71,07± 1,42	79,45± 0,69	75,01± 1,02**
Объем эритроцита, мкм ³ MCV, micron ³	55,08± 0,97	62,04± 0,59**	62,84± 0,99	66,33± 0,99°	63,57± 2,60	63,31± 0,89
Содержание гемоглобина в эритроците, пг Cellular hemoglobin content, pg	17,79± 0,03	20,40± 0,19***	19,73± 0,31	20,61± 0,28	19,60± 0,50	19,97± 0,23
Ретикулоциты, ×10 ¹² /л RET, 10 ¹² /l	0,103± 0,005	0,230± 0,030**	0,189± 0,020	0,152± 0,005°	0,160± 0,020	0,171± 0,008
Диаметр ретикулоцитов, мкм RET diameter, micron	6,37± 0,03	6,55± 0,08*	6,18± 0,09	6,51± 0,06°°	6,46± 0,06	6,53± 0,06
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л WBC, 10 ⁹ /l	5,92± 0,12	6,62± 0,31*	5,79± 0,21	6,01± 0,28	6,41± 0,60	7,54± 0,73
Лимфоциты / LYM:	3,84± 0,18	4,28± 0,19	3,23± 0,20	3,51± 0,14	4,05± 0,41	5,25± 0,56
большие / large	0,67± 0,08	1,23± 0,09***	0,62± 0,07	1,17± 0,09°°°	0,99± 0,17	1,85± 0,38
средние / middle	2,66± 0,16	2,67± 0,11	2,46± 0,13	2,09± 0,14°°°	2,59± 0,24	3,23± 0,37
малые / small	0,52± 0,03	0,36± 0,08	0,15± 0,03	0,25± 0,023°	0,43± 0,04	0,18± 0,02***
микро / micro	0	0,012± 0,009	0,004± 0,002	0,01± 0,003	0,10± 0,06	0*
с азурофильной зернистостью / with azurophil granules	0,07± 0,005	0,148± 0,08	0,06± 0,01	0,04± 0,01	0,14± 0,01	0,05± 0,01***
Нейтрофилы юные Young neutrophils	0,013± 0,005	0,005± 0,003	0	0,002± 0,0001	0,03± 0,01	0***

Показатели Parameters	ВивК Viv	ВивК+Suc Viv+Suc	ПлавС SwimC	ПлавС+Suc SwimC+Suc	Плав4% Swim4%	Плав4%+Suc Swim4%+Suc
Нейтрофилы палочкоядерные Band neutrophils	0,09± 0,01	0,08± 0,01	0,07± 0,01	0,14± 0,02 ^{°°}	0,08± 0,01	0,09± 0,01
Лимфоцито- нейтрофильное отношение Lymphocyte to neutrophil ratio	2,27± 0,19	2,50± 0,27	1,62± 0,22	1,67± 0,12	2,15± 0,15	3,74± 0,53 [•]
Эозинофилы Eosinophils	0,13± 0,01	0,25± 0,04 ^{**}	0,14± 0,03	0,09± 0,01	0,20± 0,03	0,26± 0,05
Моноциты Monocytes	0,17± 0,02	0,21± 0,01 [*]	0,15± 0,02	0,16± 0,01	0,20± 0,03	0,28± 0,04
Тени Гумпрехта Shadow cells	0,59± 0,07	0,58± 0,11	0,45± 0,08	0,28± 0,04 [°]	0,65± 0,10	0,54± 0,08
Иные клетки Other cells	0	0,02± 0,01 [*]	0,01± 0,005	0,02± 0,005	0,03± 0,01	0,05± 0,02

Примечание. Статистически значимые различия между ВивК и ВивК+Suc: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, между ПлавС и ПлавС+Suc: ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$, между Плав4% и Плав4%+Suc: • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$.

Notes: Viv – animal group kept in vivarium; Viv+Suc – animal group kept in vivarium and treated with a succinate-containing drug; SwimC – free-swimming rats in a forced swimming test; SwimC+Suc – free-swimming rats in a forced swimming test treated with a succinate-containing drug; Swim4% – weight-loaded forced swimming (4 % of body weight); Swim4%+Suc – weight-loaded forced swimming (4 % of body weight) test treated with a succinate-containing drug.

The differences between VivR and VivR+Suc are statistically significant: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, the differences between SwimC and SwimC+Suc are statistically significant: ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$; the differences between Swim4% and Swim4%+Suc are statistically significant: • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$.

Более значительное увеличение количества ретикулоцитов в группе животных ВивК+Suc по сравнению с группами ПлавС и ПлавС+Suc, Плав4% и Плав4%+Suc, вероятно, могло быть связано с пролиферативной активностью красного костного мозга при отсутствии мышечной активности, т.е. с поступлением депонированных эритроцитов в циркулирующую кровь. Возможно, Suc влияет на сохранение величины диаметра ретикулоцитов, поскольку разница отношений диаметра фиксированных эритроцитов и окрашенных *in vitro* до или после физической нагрузки уменьшается в 2–3 раза.

Незначительное уменьшение количества эритроцитов (около 4 %) в группе ПлавС+Suc по сравнению с ПлавС наряду со снижением их площади поверхности в 1 л крови можно объяснить меньшим включением в циркуля-

цию депонированной зрелой крови, что характерно для интенсивной физической нагрузки [2]. Об этом же может свидетельствовать относительно уменьшенное количество ретикулоцитов у животных группы ПлавС+Suc по сравнению с группой ПлавС. В то же время отсутствие различий в таких показателях, как уровень гемоглобина, объем эритроцитов, количество эритроцитов и ретикулоцитов, в группах животных Плав4%+Suc и Плав4% наряду с уменьшением диаметра эритроцитов, площади поверхности эритроцита и суммарной площади в 1 л крови при разнице времени плавания в 2,8 раза, по-видимому, характеризует устойчивость эритроцитарного состава и оптимальное состояние газотранспортной функции крови за счет эффективности Suc в условиях возрастания физической нагрузки.

В целом сходство в характере изменений эритроцитарного состава крови до плавания в группе крыс ВивК+Suc и в различных условиях плавания можно рассматривать как необходимую для реализации возможной физической нагрузки перестройку эритрона.

Лейкоцитарный состав у крыс группы ВивК+Suc характеризовался проявлением лейкоцитоза с преобладанием реактивности лимфоцитарных клеток. Увеличение количества лейкоцитов за счет больших лимфоцитов в крови крыс после приема Suc отражало инициацию процесса бласттрансформации [14]. Разнонаправленная миграционная активность лимфоидных клеток проявилась в снижении малых лимфоцитов и увеличении микролимфоцитов. В то же время при отсутствии плавательной нагрузки влияние Suc на распределение лимфоцитов с азурофильной зернистостью, т.е. со свойствами цитотоксичности [14], не обнаружено. Кроме того, на фоне постоянства количества нейтрофилов в крови лимфоцито-нейтрофильное отношение не изменилось, что свидетельствует об отсутствии стресса у животных [15].

Вместе с тем влияние Suc на крыс, содержащихся в условиях вивария, способствовало повышению количества эозинофилов и моноцитов, что, возможно, свидетельствует о включения механизма демаргинации этих клеток из периферических и костномозговых сосудов [16]. Известно, что такие метаболиты, как сукцинаты и нитраты, могут оказывать непосредственное влияние на функционирование макрофагов и стимулировать адаптивные реакции кроветворной ткани животных [17]. В связи с этим повышение в крови категории иных, морфологически трудно дифференцируемых, клеток также может быть обусловлено выходом лейкоцитов из миелоидной и лимфоидной тканей в циркулирующее русло крови.

У свободно плавающих крыс отсутствие лейкоцитоза при разнонаправленных сдвигах в клеточном составе белой крови на фоне увеличения количества больших и малых лимфоцитов, снижения количества средних лимфоцитов и повышения палочкоядерных форм могло быть обусловлено влиянием Suc на про-

цесс инфильтрации и поддержания уровня гранулоцитов в крови.

Характерным признаком перераспределения лейкоцитов у животных в группе ПлавС+Suc является снижение количества эозинофилов, ответственных за неспецифический иммунный ответ [14]. Уменьшение относительного количества эозинофилов при постоянстве уровня сегментоядерных нейтрофилов, возможно, является свидетельством компенсаторной реакции иммуноцитов как единой системы поддержания гомеостаза, поскольку эозинофилы представляют собой плеiotропные многофункциональные лейкоциты [18].

Предполагается, что уменьшение у животных числа теней Гумпрехта в группе ПлавС+Suc связано с их активной утилизацией в крови, поскольку функциональная значимость полуразрушенных лейкоцитов обусловлена формированием внеклеточных ловушек для уничтожения микроорганизмов [19].

Тенденция к увеличению количества лейкоцитов в группе Плав4%+Suc по сравнению с Плав4% в условиях активного влияния миогенного фактора [20] и повышение относительного количества больших и средних лимфоцитов соответственно на 46,4 % и 19,8 % при снижении малых и микролимфоцитов могут свидетельствовать о разной лимфоцитарной реактивности. Как нами показано, в группе Плав4%+Suc уменьшенное количество молодых нейтрофилов и тенденция к снижению сегментоядерных нейтрофилов обусловили увеличение лимфоцито-нейтрофильного отношения, что является характерными признаком отсутствия стресс-реакции у животных [21].

Примечательно, что у крыс окислительный стресс проявляется в условиях гиподинамии [22], вероятно, вследствие «ограниченного адаптивного ответа» [23], т.е. при отсутствии интенсивного воздействия внешних и внутренних факторов среды на организм [24]. Поэтому отсутствие у животных в группе Плав4%+Suc окислительного стресса, по-видимому, определяется влиянием физической нагрузки как доминирующего фактора, обеспечивающего высокую работоспособность организма. Известно, что действие стрессоризирующих гормонов, стимулирующих переход

гранулоцитов из пристеночного пула в русло крови, осуществляется только в условиях нагрузки субмаксимальной мощности [25].

Заключение. Таким образом, у животных в состоянии физиологического покоя Suc не оказывает влияния на уровень гемоглобина и гематокрита в крови, а снижение количества эритроцитов, возможно, имеет адаптивный характер. Дополнительное обеспечение миелоидной ткани энергоресурсами способствует проявлению ретикулоцитоза. В крови возрастает количество лейкоцитов за счет больших лимфоцитов вследствие процесса бласттрансформации. В этих условиях повышение количества эозинофилов и моноцитов может свидетельствовать о включении механизма демаргинации.

В плавательном тесте влияние Suc на фоне выравнивания времени плавания между группами животных проявилось в сходстве клеточных реакций, характерных для периода физиологического покоя (группа ВивК+Suc). Отсутствие миогенного лейкоцитоза в плавательной группе крыс наряду с разнонаправленными сдвигами в лимфоцитарном и гранулоцитарном пулах, возможно, является проявлением компенсаторной реакции иммуноцитов как единой системы в поддержании гомеостаза.

Особенностью клеточного состава крови у животных в условиях нагрузки более высокой интенсивности на пороге ПАНО (нагрузочный тест от 4 % и более массы тела в условиях плавания) является нивелирование различий по таким показателям, как уровень гемоглобина, объем эритроцитов, количество эритроцитов и ретикулоцитов. Поддержание диаметра эритроцитов в группе животных Плав4%+Suc на уровне группы ВивК, по-видимому, является проявлением оптимального состояния газотранспортной функции крови в условиях возрастания физической нагрузки. Тенденция к увеличению количества лейкоцитов за счет лимфоцитарного звена крови при снижении гранулоцитов может быть результатом контролируемого миогенного воздействия и отражением условий, во время которых реализуется физическая работоспособность организма как фактора более значимого, чем стресс-реакция. Следовательно, реакция организма лабораторных животных на введение Suc в состоянии физиологического покоя и при нагрузочном тесте разной интенсивности, вероятно, обусловлена влиянием метаболического эффекта, модулирующего распределительную функцию клеточного состава крови.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН на 2013–2020 гг. (№ ГР АААА-А17-117012310157-7- АААА-А17-117012310153-9, АААА-А16-116040110021-7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Laughlin M.N., Davis M.J., Secher N.H., van Lieshout J.J., Arce-Esquivel A.A., Simmons G.H., Bender S.B., Padilla J., Bache R.J., Merkus D., Duncker D.J. Peripheral circulation. *Compr. Physiol.* 2012; 2: 321–447.
2. Дигурова И.И., Поздняков Н.О. Оценка гемореологических изменений при физической нагрузке разной интенсивности у крыс. *Вестник КрасГАУ.* 2009; 1: 97–99.
3. Гулый М.Ф. Основные метаболические циклы. Киев: Наукова думка; 1968. 417.
4. Оковитый С.В. Применение сукцинатов в спорте (обзор). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2015; 92 (6): 59–65.
5. Шабиев Л.Ф. Влияние препаратов «Янтарная кислота», «Янтарос» и «Янтарос плюс» на морфологический состав крови норки. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана.* 2012; 209: 349–353.
6. Dhabhar F.S., Malarey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-induced redistribution of immune cells – from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones – curt richter award winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37 (9): 1345–1368.
7. Монгалев Н.П., Рубцова Л.Ю., Шадрин В.Д., Вахнина Н.А., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р. Влияние сукцинатсодержащего препарата на характеристики эритроцитов крыс в тесте плавания с грузом «до отказа». *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2020; 12: 682–685. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-682-685.

8. Рубцова Л.Ю., Монгалев Н.П., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р. Влияние сукцинатсодержащего препарата на лейкоцитарный состав крови крыс в покое и при плавании с грузом в тесте «до отказа». Журн. медико-биологических исследований. 2021; 9 (2): 182–191.
9. Mineo H., Amita N., Kawawake M., Higuchi A. Dicarboxylic acids with limited numbers of hydrocarbons stabilize cell membrane and increase osmotic resistance in rat erythrocytes. Biochim. Biophys. Acta. 2013; 1828 (11): 2379–2384. DOI: 10.1016/j.bbame.2013.06.002.
10. Denis M.F., Alvarez H.A., Lauri N., Alvarez C.L., Chara O., Schwarzbaum P.J. Dynamic Regulation of Cell Volume and Extracellular ATP of Human Erythrocytes. PLoS ONE. 2016; 11 (6): e0158305. DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0158305.
11. Беляева Г.С., Давыдова О.К., Ерофеев А.И., Майдан В.А., Рыжак Г.А., Сирецкая Т.В., Хавинсон В.Х. Исследование актопротекторных свойств трипептида пинеалона. Биотехносфера. 2015; 3 (39): 25–31.
12. Адамович А.В., Римжа Е.А., Шерстюк Г.В., Дудчик Н.В. Анализ изменения состава периферической крови крыс при длительном воздействии различных доз многокомпонентного средства. Журн. Белорус. гос. ун-та. Биология. 2017; 2: 31–35.
13. Клиорин А.И., Туинов Л.А. Функциональная неравнозначность эритроцитов. Л.: Наука; 1974. 148.
14. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2014. 198.
15. Рубцова Л.Ю., Монгалев Н.П., Шадрина В.Д., Черных А.А., Вахнина Н.А., Макарова И.А., Романова А.М., Алисултанова Н.Ж., Василенко Т.Ф., Бойко Е.Р. Клеточный состав белой крови крыс при физической нагрузке разной интенсивности. Журн. медико-биологических исследований. 2019; 1: 23–31.
16. Uotila L.M., Jahan F., Soto Hinojosa L., Melandri E., Gronholm M., Gahmberg C.G. Specific phosphorylations transmit signals from leukocyte β_2 to β_1 integrins and regulate adhesion. J. Biol. Chem. 2014; 289 (46): 32230–32242. DOI: 10.1074/ibc.M114.588111.
17. O'Neill L.A., Pearce E.J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. J. Exp. Med. 2016; 213 (1): 15–23.
18. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Чумакова С.П. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию. Гематол. и трансфузиол. 2012; 57 (1): 30–36.
19. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина Ф.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН; 2009. 280.
20. Иванов Д.Г., Александровская Н.В., Афонькина Е.А., Ерошкин П.В., Семенов А.Н., Бусыгин Д.В. Адаптационные изменения у крыс при ежедневном выполнении физической нагрузки в методике «Бег на тротуаре». Биомедицина. 2017; 2: 4–22.
21. Шадрина В.Д., Вахнина Н.А., Бойко Е.Р. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах нетренированных крыс в плавательном тесте «до отказа». Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 4: 133–141.
22. Radak Z., Zhao Z., Koltai E., Ohno H., Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. Antioxidants Redox Signaling. 2013; 18 (10): 1208–1246. DOI: 10.1089/ars.2011.4498.
23. Балькин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.В. Изменение газового состава крови и процессы свободнорадикального окисления липидов в миокарде при адаптации к физическим нагрузкам. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2015; 101 (9): 1007–1012.
24. Бочкарева А.А., Лисова И.М., Жандарова Т.И. Влияние физических нагрузок на адаптивную перестройку суточной динамики клеток периферической крови. Бюл. мед. интернет-конференций. 2011; 1 (7): 83–85.
25. Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Сурина-Марышева У.Ф. Влияние церулоплазмينا на количественный состав и функциональную активность лейкоцитов при острой физической нагрузке субмаксимальной мощности. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012; 85 (3): 277–279.

Поступила в редакцию 29.07.2021; принята 10.02.2022.

Авторский коллектив

Монгалев Николай Петрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: mongalev@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2817-5780>.

Рубцова Лидия Юрьевна – младший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: lidiyarubcova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3262-7337>.

Вахнина Надежда Алексеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

Шадрина Вера Дмитриевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: Vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

Чупахин Олег Николаевич – академик, заведующий лабораторией координационных соединений, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20; e-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.

Бойко Евгений Рафаилович – профессор, доктор медицинских наук, директор, Институт физиологии ФГБУН Коми научный центр Уральского отделения РАН. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50; e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

Образец цитирования

Монгалев Н.П., Рубцова Л.Ю., Вахнина Н.А., Шадрина В.Д., Чупахин О.Н., Бойко Е.Р. Влияние сукцинатсодержащего препарата на клеточный состав крови крыс в покое, при свободном плавании и плавании с грузом в тесте «до отказа». Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 134–146. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-135-146.

**EFFECT OF SUCCINATE-CONTAINING DRUGS
ON CELLULAR COMPOSITION OF BLOOD IN RATS AT REST, DURING FREE
SWIMMING AND WEIGHT-LOADED FORCED SWIMMING TEST**

**N.P. Mongalev¹, L.Yu. Rubtsova¹, N.A. Vakhnina¹, V.D. Shadrina¹,
O.N. Chupakhin², E.R. Boyko¹**

¹Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Syktывkar, Russia;

²I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

The aim of the study is to analyze the effect of succinate-containing drugs on the cellular composition of blood in rats at rest, during free swimming and weight-loaded forced swimming test.

Materials and Methods The study was carried out on practically healthy sexually mature male Wistar rats (250–300 g). Animals received a succinate-containing drug (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid) at rest, before free swimming and weight-loaded swimming (4 % of body weight), and after 12 hours before exercise. Then, the levels of hemoglobin, hematocrit, the number of erythrocytes, reticulocytes and leukocytes with the distribution of their subpopulation composition were detected in the blood of rats. The authors measured the diameter of 100 reticulocytes and erythrocytes stained according to Romanovsky-Giemsa technique and by brilliant cresyl blue. The significance of differences in the reactions of rats' blood cells was determined by the Kruskal-Wallis test using the R package WRS2(version 3.4.2).

Results. The use of a succinate-containing drug in animals increased the proliferative activity foremost of lymphoid tissue. At rest, the indicators of the cellular composition of blood in rats corresponded to those after free swimming without succinate-containing drug use, which is considered as a transition of the functional state of the body to a level corresponding to the physical activity. The effect of the succinate-containing drug was more pronounced in animals during weight-loaded forced swimming test: duration of swimming increased by 2.8 times.

Conclusion. In rats, the efficacy of a succinate-containing drug is manifested under intense physical activity. The practical use of a succinate-containing drug is physiologically justified if animals are under functional stress.

Key words: rats, erythrocytes, reticulocytes, leukocytes, succinate-containing drug, forced physical activity.

The work is subsidized by the Program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences for 2013–2020 (Grant No. AAAA-A17-117012310157-7- AAAA-A17-117012310153-9, AAAA-A16-116040110021-7).

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

References

1. Laughlin M.N., Davis M.J., Secher N.H., van Lieshout J.J., Arce-Esquivel A.A., Simmons G.H., Bender S.B., Padilla J., Bache R.J., Merkus D., Duncker D.J. Peripheral circulation. *Compr. Physiol.* 2012; 2: 321–447.
2. Digurova I.I., Pozdnyakov N.O. Otsenka gemoreologicheskikh izmeneniy pri fizicheskoy nagruzke raznoy intensivnosti u krysov [Evaluation of hemorheological changes in rats under various-intensity physical activity]. *Vestnik KrasGAU.* 2009; 1: 97–99 (in Russian).
3. Gulyy M.F. *Osnovnyye metabolicheskie tsikly* [Basic metabolic cycles]. Kiev: Naukova dumka; 1968. 417 (in Russian).
4. Okovityy S.V. Primenenie suksinatov v sporte (obzor) [Succinates in sports (review)]. *Voprosy kurtortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury.* 2015; 92 (6): 59–65 (in Russian).
5. Shabiev L.F. Vliyaniye preparatov «Yantarnaya kislota», «Yantaros» i «Yantaros plyus» na morfologicheskii sostav krovi norok [Effect of “Yantarnaya kislota” (Succinic acid), “Yantaros” and “Yantaros plus” on morphological composition of mink blood]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Bauman.* 2012; 209: 349–353 (in Russian).
6. Dhabhar F.S., Malarey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-induced redistribution of immune cells – from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones – curt richter award winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37 (9): 1345–1368.
7. Mongalev N.P., Rubtsova L.Yu., Shadrina V.D., Vakhnina N.A., Chupakhin O.N., Boyko E.R. Vliyaniye suksinatsoederzhashchego preparata na kharakteristiki eritrotsitov krysov v teste plavaniya s gruzom «do otkaza» [Effects of succinate-containing drugs on rat erythrocytes in weight-loaded forced swimming test]. *Byul. eksp. biol. i med.* 2020; 12: 682–685. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-682-685 (in Russian).
8. Rubtsova L.Yu., Mongalev N.P., Vakhnina N.A., Shadrina V.D., Chupakhin O.N., Boyko E.R. Vliyaniye suksinatsoederzhashchego preparata na leykotsitarnyy sostav krovi krysov v pokoe i pri plavanii s gruzom v teste «do otkaza» [Effect of a succinate-containing drug on the leukocyte composition in rats at rest and during a weight-loaded forced swimming test]. *Zhurn. mediko-biologicheskikh issledovaniy.* 2021; 9 (2): 182–191 (in Russian).
9. Mineo H., Amita N., Kawawake M., Higuchi A. Dicarboxylic acids with limited numbers of hydrocarbons stabilize cell membrane and increase osmotic resistance in rat erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1828 (11): 2379–2384. DOI: 10.1016/j.bbame.2013.06.002.
10. Denis M.F., Alvarez H.A., Lauri N., Alvarez C.L., Chara O., Schwarzbaum P.J. Dynamic Regulation of Cell Volume and Extracellular ATP of Human Erythrocytes. *PLoS ONE.* 2016; 11 (6): e0158305. DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0158305.
11. Belyaeva G.S., Davydova O.K., Erofeev A.I., Maydan V.A., Ryzhak G.A., Siretskaya T.V., Khavinson V.Kh. Issledovaniye aktoprotekturnykh svoystv tripeptida pinealona [Research into actoprotector properties of pinealon tripeptide]. *Biotekhnosfera.* 2015; 3 (39): 25–31 (in Russian).

12. Adamovich A.V., Rimzha E.A., Sherstyuk G.V., Dudchik N.V. Analiz izmeneniya sostava perifericheskoy krovi krysa pri dlitel'nom vozdeystvii razlichnykh doz mnogokomponentnogo sredstva [Analysis of changes in the composition of peripheral blood of rats during prolonged exposure to various doses of a multicomponent agent]. *Zhurn. Belorus. gos. un-ta. Biologiya*. 2017; 2: 31–35 (in Russian).
13. Kliorin A.I., Tiunov L.A. *Funktsional'naya neravnoznachnost' eritrotsitov* [Functional inequivalence of erythrocytes]. Leningrad: Nauka; 1974. 148 (in Russian).
14. Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [Correlations in the immune system]. Ekaterinburg: RIO UrO RAN; 2014. 198 (in Russian).
15. Rubtsova L.Yu., Mongalev N.P., Shadrina V.D., Chernykh A.A., Vakhnina N.A., Makarova I.A., Romanova A.M., Alisultanova N.Zh., Vasilenko T.F., Boyko E.R. Kletochnyy sostav beloy krovi krysa pri fizicheskoy nagruzke raznoy intensivnosti [Cellular composition of white blood cells in rats under physical activity of different intensity]. *Zhurn. mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2019; 1: 23–31 (in Russian).
16. Uotila L.M., Jahan F., Soto Hinojosa L., Melandri E., Gronholm M., Gahmberg C.G. Specific phosphorylations transmit signals from leukocyte β_2 to β_1 integrins and regulate adhesion. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (46): 32230–32242. DOI: 10.1074/ibc.M114.588111.
17. O'Neill L.A., Pearce E.J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J. Exp. Med.* 2016; 213 (1): 15–23.
18. Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Litvinova L.S., Chumakova S.P. Eozinofil: sovremennyy vzglyad na kinetiku, strukturu i funktsiyu [Eosinophil: A modern concept of the kinetics, structure and function]. *Gematol. i transfuziol.* 2012; 57 (1): 30–36 (in Russian).
19. Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina F.Yu. *Neytrofil'nye lovushki i metody otsenki funktsional'nogo statusa neytrofilov* [Neutrophil traps and methods for assessing neutrophil functional status]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2009. 280 (in Russian).
20. Ivanov D.G., Aleksandrovskaia N.V., Afon'kina E.A., Eroshkin P.V., Semenov A.N., Busygin D.V. Adaptatsionnye izmeneniya u krysa pri ezhdnevnom vypolnenii fizicheskoy nagruzki v metodike «Beg na tretbane» [Adaptive changes in rats under everyday physical load in the “Treadmill running” method]. *Biomeditsina*. 2017; 2: 4–22 (in Russian).
21. Shadrina V.D., Vakhnina N.A., Boyko E.R. Aktivnost' superoksiddismutazy, glutationperksidazy, glyukozo-6-fosfatdegidrogenazy v eritrotsitakh netrenirovannykh krysa v plavatel'nom teste «do otkaza» [Adaptive changes in rats under everyday physical load in the “Run on treadmill” method]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 4: 133–141 (in Russian).
22. Radak Z., Zhao Z., Koltai E., Ohno H., Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants Redox Signaling*. 2013; 18 (10): 1208–1246. DOI: 10.1089/ars.2011.4498.
23. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.V. Izmenenie gazovogo sostava krovi i protsessy svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov v miokarde pri adaptatsii k fizicheskim nagruzkam [Changes in blood gas and free radical lipid oxidation in the myocardium during adaptation to physical stress]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2015; 101 (9): 1007–1012 (in Russian).
24. Bochkareva A.A., Lisova I.M., Zhandarova T.I. Vliyanie fizicheskikh nagruzok na adaptivnyuyu perestroiku sutochnoy dinamiki kletok perifericheskoy krovi [Effect of physical activity on adaptive rearrangement of daily dynamics of peripheral blood cells]. *Byul. med. internet-konferentsiy*. 2011; 1 (7): 83–85 (in Russian).
25. Ermolaeva E.N., Krivokhizhina L.V., Surina-Marysheva U.F. Vliyanie tseruloplazmina na kolichestvennyy sostav i funktsional'nyuyu aktivnost' leykotsitov pri ostroy fizicheskoy nagruzke submaksimal'noy moshchnosti [Effect of ceruloplasmin on the quantitative composition and functional activity of leukocytes during acute physical load of submaximal power]. *Byul. VSNTs SO RAMN*. 2012; 85 (3): 277–279 (in Russian).

Received 29 July 2021; accepted 10 February 2022.

Information about the author

Mongalev Nikolay Petrovich, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: mongalev@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2817-5780>.

Rubtsova Lidiya Yur'evna, Junior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: lidiyarubcova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3262-7337>.

Vakhnina Nadezhda Alekseevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

Shadrina Vera Dmitrievna, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: Vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

Chupakhin Oleg Nikolaevich, Academician, Head of the Laboratory of Coordination Compounds, I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 620108, Russia, Yekaterinburg, S. Kovalevskaya St., 22/20; e-mail: chupakhin@ios.uran.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>.

Boyko Evgeniy Rafailovich, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya St., 50; e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

For citation

Mongalev N.P., Rubtsova L.Yu., Vakhnina N.A., Shadrina V.D., Chupakhin O.N., Boyko E.R. Vliyanie suktsinatsoederzhashchego preparata na kletochnyy sostav krovi krysa v pokoe, pri svobodnom plavanii i plavanii s gruzom v teste «do otказа» [Effect of succinate-containing drugs on cellular composition of blood in rats at rest, during free swimming and weight-loaded forced swimming test]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 134–146. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-135-146 (in Russian).