

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И.К. Ахунбаева**

На правах рукописи

УДК: 612.2:615.1:615.2:615.6:615.7

Кундашев Улан Кельгинович

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕЗАДАПТИВНЫХ
СОСТОЯНИЙ И РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПЕЦИАЛЬНЫХ
КОНТИНГЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
д.м.н., проф. Барчуков В.Г.

Бишкек – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ		7
ВВЕДЕНИЕ.....		9
ГЛАВА 1	Необходимость и возможность фармакологической коррекции функционального состояния организма и работоспособности горняков высокогорных шахт (обзор литературы).....	18
	1.1. Анализ изменений в организме человека при воздействии гипоксической гипоксии.....	18
	1.2. Анализ влияния гипоксии на выполнение целенаправленной профессиональной деятельности при работе в условиях высокогорья.....	24
	1.3. Оценка влияния типичных представителей основных классов лекарственных средств медиаторного типа действия на функциональное состояние систем организма здорового человека, обеспечивающих высокое качество деятельности операторского типа.....	30
	1.4. Возможности фармакологической коррекции функционального состояния и работоспособности человека препаратами метаболического типа действия.....	46
ГЛАВА 2	Материалы и методы исследований	59
	2.1. Предмет, объекты и дизайн исследований.....	59
	2.2. Способы моделирования исследуемых факторов.....	62
	2.3. Методы оценки психофизиологического состояния.....	62
	2.4. Методы исследования деятельности сердечно - сосудистой системы.....	72
	2.5. Биохимические методы исследований.....	73

	2.6.	Статистические методы.....	75
ГЛАВА 3		Влияние типичных представителей основных лекарственных групп препаратов на функциональное состояние и основные предикторы качества профессиональной деятельности человека.....	76
	3.1.	Влияние исследуемых препаратов медиаторного типа действия на психофизиологическое состояние специалистов операторского профиля.....	77
	3.1.1.	Оценка психофизиологического состояния при приеме исследуемых препаратов.....	79
	3.1.2.	Оценка функционального состояния сердечно - сосудистой системы на фоне исследуемых препаратов.....	84
	3.1.3.	Оценка функционального состояния симпатoadреналовой системы при приеме исследуемых препаратов.....	90
	3.2.	Исследование влияния препаратов метаболического типа действия на функциональное состояние человека и предикторы качества его профессиональной деятельности.....	95
	3.2.1.	Влияние исследуемых препаратов на психофизиологическое состояние специалистов операторского профиля.....	96
	3.2.2.	Оценка функционального состояния сердечно - сосудистой системы при приеме исследуемых препаратов.....	105
	3.2.3.	Оценка функционального состояния симпатoadреналовой системы при приеме исследуемых препаратов.....	112
		3.3.	Заключение по 3 главе.....

ГЛАВА 4	Фармакологическая коррекция функционального состояния человека при краткосрочной адаптации к условиям высокогорья.....		129
	4.1.	Исследование возможности коррекции адаптации организма человека к условиям среднегорья.....	132
	4.1.1.	Организация исследований адаптации организма человека к условиям среднегорья....	133
	4.1.2.	Исследование адаптации психофизиологических функций человека к условиям среднегорья и возможности его фармакологической коррекции.....	134
	4.1.3.	Исследование адаптации сердечно - сосудистой системы к условиям среднегорья и возможности ее коррекции исследуемыми препаратами.....	138
	4.2.	Исследование адаптивных процессов и возможности фармакологической коррекции функционального состояния организма человека при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье.....	142
	4.2.1.	Организация исследований при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье	142
	4.2.2.	Исследование адаптивных изменений в психофизиологическом состоянии человека и возможности его фармакологической коррекции при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье.....	144
	4.2.3.	Исследование адаптивных изменений в сердечно - сосудистой системе человека и возможности их фармакологической коррекции при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье.....	148
	4.2.4.	Исследование экскреции с мочой метаболитов	

	энергетического обмена и ВМК у человека и возможности их фармакологической коррекции при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье.....	153
4.3.	Исследование адаптивных процессов и возможности фармакологической коррекции функционального состояния организма человека в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.....	157
4.3.1.	Организация исследований адаптивных процессов и возможности фармакологической коррекции функционального состояния организма человека в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.....	158
4.3.2.	Исследование адаптации психофизиологических функций и возможности их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания к условиям высокогорья.....	158
4.3.3.	Исследование адаптивных изменений в сердечно - сосудистой системе человека и возможности их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.....	162
4.3.4.	Исследование экскреции с мочой метаболитов энергетического обмена и ВМК и возможности их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья	167
4.3.5.	Исследование динамики гематокрита и форменных элементов крови у человека и возможность их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.....	169
4.4.	Заключение по 4 главе.....	173

ГЛАВА 5	Фармакологическая коррекция адаптивных реакций у шахтеров высокогорного рудника при вахтовом методе организации труда.....	181
5.1.	Организация исследований.....	183
5.2.	Динамика адаптивных реакций горнорабочих в течение вахтовой смены и их коррекция исследуемыми препаратами.....	185
5.3.	Возможности адаптивных реакций горнорабочих в течение вахтовой смены на фоне дозированной физической нагрузки и их коррекция исследуемыми препаратами	190
5.4.	Заключение по 5 главе.....	198
ВЫВОДЫ.....		208
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		210
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....		213

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, ЕДИНИЦ И ТЕРМИНОВ

АБФ	-	Адамантилбромфениламин
АДД	-	Артериальное давление диастолическое
АДС	-	Артериальное давление систолическое
АД_{ср}	-	Артериальное давление среднее
АМН		Академия медицинских наук
ВМА	-	Военно-медицинская академия
ВМК	-	Ванилил - миндальная кислота
ВМФ	-	Военно-морской флот
ВПДР	-	Время простых двигательных реакций
ГАМК	-	Гамма аминomásляная кислота
ГНЦ		Государственный научный центр
ДАД		Диастолическое артериальное давление
ДО	-	Реакция на движущийся объект
ДОФА	-	Диоксифенилаланин
ЖКТ		Желудочно - кишечный тракт
ЗАО	-	Закрытое акционерное общество
ИПКД		Интегральный показатель качества деятельности
ИБС		Ишемическая болезнь сердца
КР	-	Кыргызская Республика
КЧСМ	-	Критическая частота световых мельканий
КПД	-	Коэффициент полезного действия
ЛП	-	Лекарственный препарат
ЛС	-	Лекарственное средство
МЗ КР	-	Министерства здравоохранения
МО	-	Минутный объем
МО РФ	-	Министерство обороны Российской Федерации

НИИ		Научно - исследовательский институт
ОАО	-	Открытое акционерное общество
ОВ	-	Объем внимания
ОД	-	Операторская деятельность
ООО	-	Общество с ограниченной ответственностью
ОПС	-	Общее периферическое сопротивление
ОТО		Отдел технического обслуживания
ПЭВМ	-	Портативная электронная вычислительная машина
ПТУРС		Противотанковый управляемый реактивный снаряд
РАМН		Российская Академия Медицинских Наук
РАН		Российская Академия Наук
РасВ	-	Распределение внимания
РВ	-	Реакция выбора
РДО		Реакция на движущийся объект
РНК		Рибонуклеиновая кислота
САД	-	Систолическое артериальное давление
САН	-	Самочувствие, активность, настроение
САС	-	Симпато-адреналовая система
СС МР	-	Сенсомоторная реакция
ССС	-	Сердечно - сосудистая система
ТЗО	-	Тетраметилтетраазабициклооктандион
УО	-	Ударный объем
ЧСС	-	Частота сердечных сокращений
ЦНС	-	Центральная нервная система
цАМФ	-	Циклический аминмонофосфат
ЭЭГ	-	Электроэнцефалография
ЭВМ	-	Электронно-вычислительная машина
2-ЭБГ	-	2- этилдиобензимидазола гидробромид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Основными требованиями современной законодательно-нормативной базы по охране труда является обеспечение персонала производства безопасными условиями на рабочем месте [1]. Это определяет необходимость разработки соответствующих мер по предупреждению негативного воздействия факторов производства на организм работников. В случае невозможности обеспечить комфортную для организма производственную среду и должные санитарно-гигиенические условия техническими средствами возникает необходимость обеспечить быструю адаптацию организма работника к негативным факторам производства и внешней среды.

Профессиональная деятельность в условиях высокогорья является одним из таких случаев. Ситуация осложняется, если к факторам высокогорья добавляются неблагоприятные факторы, характерные соответствующей отрасли. В частности, на высокогорных шахтах наряду с пониженным барометрическим давлением имеются отрицательно действующие на организм факторы, обусловленные работой вахтовым методом, прежде всего, это психологические и физические нагрузки. Это и определяет необходимость поиска, наряду с корректорами адаптивных процессов к высокогорью, методов адаптации к повышенным физическим и психологическим нагрузкам, обусловленным вахтовыми условиями труда.

Одним из таких подходов является метод фармакологической поддержки функционального состояния работников в условиях высокогорных шахт. При этом актуальным является анализ корректорных изменений в функциональном состоянии шахтеров под действием используемых препаратов.

Однако до настоящего времени остается открытым вопрос: как лекарственные средства (ЛС) влияют на профессиональную деятельность

человека в этих условиях. Имеются отдельные публикации [2, 3, 4, 5, 6], как правило, посвященные одному из лекарственных препаратов (ЛП) или, в лучшем случае, классу препаратов, где исследовано влияние на работоспособность в целом и ее предикторы, характерные для соответствующего типа профессиональной деятельности. Системных исследований, позволяющих установить закономерности и характерные особенности, присущие тому или иному классу ЛП до настоящего времени не проводилось. Это не позволяет обоснованно рекомендовать ЛП, которые могли бы быть использованы у шахтеров высокогорных шахт.

С учетом того, что сегодня труд шахтера во многом механизирован и носит характер операторского, то актуальной проблемой является анализ спектра фармакологической активности типичных представителей основных классов ЛС на основные предикторы качества операторского труда. Такой подход позволяет отобрать такой круг ЛП, которые могли бы быть использованы у шахтеров высокогорных шахт для коррекции адаптации к комплексу профессиональных факторов высокогорных шахт. Исходя из общей концепции развития здравоохранения, эта проблема также является актуальной, поскольку профилактика обострений и лечение хронических форм заболеваний (сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, желудочно-кишечного тракта и т.д.) является прерогативой амбулаторного звена [7], когда зачастую лечение идет в условиях продолжающейся профессиональной деятельности.

Для научного обоснования отбора ЛП, которые могли бы быть использованы у шахтеров высокогорных шахт, актуальным является установление наиболее критичных систем организма, воздействие на которые позволило бы ускорить адаптацию шахтеров высокогорных шахт к комплексу факторов, характерных для этих производственных условий. Это, в свою очередь, позволит отобрать те ЛП или их сочетание, которые могут обеспечить желаемые эффекты.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями. Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К. Ахунбаева «Разработка новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения и изучение использования лекарственных препаратов в практической медицине», № государственной регистрации 0004828.

Для решения актуальной научной проблемы в рамках настоящей работы были определены цель и задачи по ее решению.

Целью исследования явилась разработка концептуальных подходов по возможности коррекции адаптивных процессов организма человека, выполняющего свои профессиональные обязанности в условиях высокогорных рудников и обоснование применения лекарственных препаратов, необходимых для ее решения.

Задачи исследования

1. Исследовать корректорные эффекты типичных представителей основных классов лекарственных средств медиаторного и метаболического типа действия на предикторы, обеспечивающие высокое качество профессиональной деятельности.
2. Исследовать влияние факторов, характерных для среднегорья и высокогорья, на функциональное состояние органов и систем организма человека, отвечающих за высокое качество профессиональной деятельности.
3. Оценить возможность использования лекарственных препаратов с выраженными актопротекторными и противогипоксическими свойствами на функциональное состояние органов и систем организма человека, отвечающих за высокое качество профессиональной деятельности в условиях среднегорья и высокогорья.

4. В условиях реальной профессиональной деятельности высокогорного рудника исследовать характер изменений основных предикторов качества профессиональной деятельности шахтеров, и возможности адаптации их организма к комплексу этих факторов.
5. В реальных производственных условиях исследовать возможность применения лекарственных препаратов, обладающих корректорными свойствами, на основные предикторы качества профессиональной деятельности и процессы адаптации к условиям труда на высокогорном руднике, выявленные на предыдущих этапах исследования.

Научная новизна полученных результатов. В результате проведенных исследований впервые установлено, что ЛП, обладающие адренергической активностью, оказывают существенное влияние на основные предикторы качества деятельности операторского типа, при этом ЛП с центральным адrenoблокирующим действием ухудшают функцию систем сенсомоторного реагирования, анализа поступающей в ЦНС информации и ее переработки. Бета - адrenoблокаторы улучшают функциональное состояние систем сенсомоторной координации и систем, ответственных за выполнение тонких моторных компонентов операторской деятельности, но при этом имеют отрицательное хронотропное действие на сердечную мышцу. ЛП с центральным адrenomиметическим действием ухудшают, а с периферическим улучшают состояние систем внимания и оперативной памяти.

ЛП, оказывающие воздействие на холинэргические системы, а также ингибиторы ГАМК - трансферазы приводят к недостоверным изменениям в функциональном состоянии предикторов качества профессиональной деятельности, однако в целом качество профессиональной деятельности снижается. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда ухудшают основные предикторы и качество операторской деятельности.

Исследования фармакологической активности ЛП метаболического типа действия позволили установить, что по сравнению с препаратами

медиаторного типа действия они менее выражено влияют на основные предикторы качества деятельности операторского типа. Но при этом предупреждают развивающееся утомление при монотонной операторской деятельности, чему способствует, наряду с метаболическими эффектами, наличие в спектре их фармакологической активности положительного инотропного действия на сердечную мышцу.

Исследования, проведенные в условиях среднегорья, показали, что характерный для этих условий комплекс факторов существенно не изменяет качество операторской деятельности, однако использование адамантилбромфениламина (АБФ) и комбинации его с 2 - этилтиобензимидазола гидробромидом (2 - ЭБГ) позволяет устранить начальные явления дезадаптации, отмечающиеся в первые дни пребывания человека в этих условиях.

Исследования, проведенные в условиях высокогорья, показали, что в течение трех суток не наступает адаптации организма человека к этим условиям. Назначение комбинации исследуемых ЛП позволяет сдвинуть пик адаптации к первым суткам, причем на уровне метаболических систем отмечается полная коррекция уже в течение первых часов пребывания в условиях высокогорья, а пик адаптации белого ростка крови приходится на первые сутки. Препарат полидигидроксифенилентиосульфат натрия (гипоксен), обеспечивая повышение устойчивости клеточных мембран, включая и эритроидный росток крови, также сдвигает пик адаптивных процессов к первым суткам.

Исследования динамики адаптации основных предикторов качества профессиональной деятельности в условиях реального производства высокогорного рудника показали, что их адаптация завершается только к концу второй недели, но при этом уже начинает оказывать негативное действие накапливающееся утомление. Назначение комбинации исследуемых препаратов (АБФ с 2 - ЭБГ) позволило сдвинуть эти сроки к концу первой недели.

Практическая значимость полученных результатов. Анализ спектра фармакологической активности ЛП медиаторного типа действия позволяет рекомендовать их назначение работникам в условиях реального производства с учетом выполняемого ими труда, что позволит избежать установленного в ходе исследований отрицательного действия на основные предикторы качества профессиональной деятельности и снизить риски аварийных и чрезвычайных ситуаций в процессе её осуществления.

Эффекты ЛП метаболического типа действия, направленные на стабилизацию клеточных мембран, энергетический обмен в клетке и регуляцию калиевых каналов, позволяют рекомендовать их назначение в условиях длительного напряженного операторского труда, что позволяет предупредить накапливающееся утомление и обеспечить необходимый уровень работоспособности.

Результаты исследований динамики основных предикторов качества деятельности операторского типа в условиях двухнедельного пребывания в среднегорье свидетельствуют о том, что каких - либо мероприятий по ускорению адаптации к этим условиям не требуется.

Данные по оценке функционального состояния центральной нервной и сердечно - сосудистой систем, а также состояния обменных процессов и систем неспецифической защиты позволяет рекомендовать два направления в ускорении процессов адаптации к условиям высокогорья. Первое - это повышение эффективности систем наработки макроэргов в клетке в сочетании с регуляцией калиевых каналов. Второе направление - это стабилизация клеточных мембран. Следует отметить, что первое направление более предпочтительно, так как практически с первых часов пребывания в условиях высокогорья корректирует состояние исследованных биохимических процессов, а также состояние лейкоцитарного ростка крови до уровня среднегорья.

Комплексное использование ЛП, регулирующих энергетический обмен в клетке и функцию калиевых каналов, позволяет рекомендовать их

для практического использования в условиях реальной производственной деятельности в условиях вахтового метода организации труда на высокогорных шахтах. Такой подход позволит существенно сократить время адаптации шахтеров, соответственно повысить производительность труда и снизить риски аварийных ситуаций. С учетом того, что рекомендуемые ЛП допущены для клинического применения и наработываются в необходимых объемах промышленностью, они уже сегодня могут быть применены в качестве средств ускорения адаптации в условиях, характерных для высокогорных шахт.

Внедрение результатов исследований. Результаты проведенных исследований вошли в методические рекомендации «Фармакологическая коррекция функционального состояния военнослужащих в условиях высокогорья (Бишкек, 2001) и внедрены в учебный процесс кафедры военно-медицинской подготовки и экстремальной медицины КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Препараты медиаторного типа действия при их приеме в условиях выполнения профессиональной деятельности в зависимости от класса изменяют основные предикторы ее качества, в частности, ЛП бензодиазепинового ряда оказывают отрицательное действие, как на сенсорные, так и моторные предикторы качества операторской деятельности, что в целом приводит к достоверному ухудшению ее в целом, ЛП адренергического типа действия, обладающие миметической активностью, улучшают сенсомоторные компоненты, но расстраивают тонкие моторные функции, а бета-блокаторы, наоборот, улучшают тонкие моторные компоненты, но при этом ухудшаются сенсомоторные показатели операторской деятельности. ЛП холинергического типа действия не приводят к достоверным ухудшениям психофизиологического состояния, но имеющиеся тренды, в целом, приводят к снижению качества операторской деятельности.

2. Препараты метаболического типа действия, оптимизирующие наработку короткоживущих ферментов цикла Кребса и функцию мембран органелл клетки (комбинированный прием АБФ и 2 - ЭБГ), предупреждают развитие утомления при непрерывной деятельности операторского типа.
3. Пребывание человека в высокогорье не приводит в течение трех суток к адаптации его организма к этим условиям. При этом критичным является состояние метаболических систем и неспецифических защитных систем крови. Назначение ЛП, оказывающих корректирующее действие на состояние этих систем, позволяет ускорить процессы адаптации организма к комплексу факторов высокогорья. Прием комбинации АБФ и 2 - ЭБГ уже в первые часы обеспечивает течение обменных процессов характерное таковым до подъёма. Прием гипоксена, также ускоряет адаптивные изменения в организме человека, что выражается в снижении их напряженности уже к 3 суткам пребывания в высокогорье.
4. Комбинированный прием АБФ и 2 - ЭБГ в условиях реальной производственной деятельности на высокогорной шахте позволяет предупредить ухудшения психофизиологического состояния и оптимизировать центральную гемодинамику, особенно при выполнении дозированной физической нагрузки, что приводит к сокращению времени адаптации в 2 раза по сравнению с группой плацебо.

Личный вклад соискателя. Автор непосредственно выполнил все этапы диссертационной работы: анализ и обобщение данных научной литературы по теме исследования, разработку плана и дизайна исследования, сбор и обработку фактического материала, анализ, обобщение, интерпретацию данных собственных исследований, написание статей и окончательное оформление диссертационной работы.

Апробации результатов исследования. Результаты исследований доложены и обсуждены на: Российской научной конференции: «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы» (СПб., ВМА им. С.М. Кирова, 1994); Научно - практической конференции «Актуальные

проблемы военной и экстремальной медицины» (Москва, 1994); 2-ом Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1995); 2-ом съезде Российского научного общества фармакологов «Фундаментальные проблемы фармакологии» (Москва, 2003); Научно - практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 70 - летию КГМА им. И.К. Ахунбаева и 20 - летию государственного языка Кыргызской Республики (Бишкек, 2009); Международной научно - практической конференции «Роль современной фармакологии, клинической фармакологии и фармации в охране здоровья населения», посвящённой 90 - летию почетного Академика НАН КР, профессора М.Т. Нанаевой (Бишкек, 2017); V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

Основные положения диссертации отражены в 18 научных статьях, в изданиях, рекомендованных ВАК КР.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы исследования», 3 главы с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 232 использованных библиографических источников, из них 179 отечественных и стран ближнего зарубежья и 53 – дальнего зарубежья.

Диссертационная работа изложена на 240 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 60 таблицами, 5 рисунками, 3 формулами.

ГЛАВА 1
НЕОБХОДИМОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА
И РАБОТОСПОСОБНОСТИ ГОРНЯКОВ
ВЫСОКОГОРНЫХ ШАХТ
(обзор литературы)

1.1. Анализ изменений в организме человека при воздействии гипоксической гипоксии

Под гипоксией понимают состояния, либо возникающие в организме человека и животных в результате нарушений или ограничения доставки кислорода к клеткам и тканям, либо связанные с потерей способности последних утилизировать его в реакциях биологического окисления [8, 9, 10, 11].

В зависимости от этиологии и особенностей патогенеза сейчас принято выделять 4 основные формы гипоксии, из них наиболее изучена гипоксическая гипоксия (высотная гипоксия, гипобарическая гипоксия). Учитывая ключевую роль гипоксии при воздействии на организм неблагоприятных факторов высокогорья, и необходимость формирования подходов по ее фармакопрофилактике и фармакокоррекции, был проведен анализ литературных данных о физиологических изменениях в организме человека при различных формах гипоксии и его работоспособности при выполнении профессиональных задач на высотах, эквивалентных гипоксиям.

Функциональное состояние организма человека при гипоксии описано в ряде монографий и учебных пособий [12; 13, 14], где показано, что со снижением парциального давления кислорода в воздухе возрастает ЧСС, МО

сердца и скорость кровотока в сосудах сердца, головного мозга и легких [15, 16, 17, 18, 19]. С усилением гипоксии тахикардия рефлекторно сменяется брадикардией, снижается АД, однако при этом венозное давление, наоборот, повышается [17, 18, 20]. При этом также отмечается и существенное изменение психофизиологического состояния человека.

Начиная с основателя научных физиологических принципов обеспечения организма кислородом П. Бэра (1878), вскрыты общие закономерности адаптации к гипоксии дыхательной, сердечно - сосудистой и газотранспортной систем. Изучены основные принципы «борьбы за кислород» на уровне регуляторных, транспортных и тканевых систем организма [21, 22]. Установлены сроки и фазы адаптации в высокогорье, описан генез многих, в том числе специфических форм патологии в условиях гор [16, 17, 23, 24, , 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

По данным указанных выше литературных источников видно, что адаптация к высотам до 2000 метров ($pO_2=141$ мм.рт.ст.) протекает быстро, ровно и без осложнений, физическая работоспособность не отличается от таковой на равнине. На высотах 2000-3000 метров ($pO_2=125$ - 105 мм.рт.ст.) адаптация завершается в течение одного месяца.

Физическая работоспособность в первые дни снижается в этих условиях на 18%. Умеренные физические нагрузки допустимы уже с первого дня пребывания в этих районах, а большие - по завершении адаптации, т.е. через месяц. К этому времени физическая работоспособность достигает 93% от исходной величины, и человек может успешно выполнять профессиональные задачи без ущерба для здоровья.

Адаптация к условиям высокогорья (3800 - 4200 метров) ($pO_2=95$ - 85 мм.рт.ст.) завершается через 3 месяца. В начальный период пребывания на этих высотах физическая работоспособность уменьшается на 46%. Выполнение профессиональных задач, сопряженных с большими мышечными усилиями и психоэмоциональным напряжением, в этот период может привести к срыву компенсаторных механизмов и развитию тяжелых

патологических состояний. Через три месяца наступает стабилизация всех жизненно важных функций организма, а физическая работоспособность увеличивается на 30 - 40%, хотя полностью и не восстанавливается.

Исследования, проведенные на здоровых людях в условиях пониженного барометрического давления (высоты 3200 - 3600 метров $p_{O_2} = 105 - 95$ мм.рт.ст.), позволили выявить перестройку сократительной деятельности миокарда левого желудочка, характеризующуюся синдромом острого утомления [41]. При этом производительность левого желудочка уменьшалась, несмотря на уменьшение фазы преднагрузки. Даже после акклиматизации эти изменения сохранялись, хотя были менее выраженные. При этом уменьшалось сократительное движение левой стенки и перегородки с компенсаторным увеличением амплитуды движений заднелатеральной стенки [42]. Если в этот период выполняется чрезмерная по объему нагрузка, то могут возникнуть очаговые дистрофии и мелкоочаговые некрозы сердечной мышцы. Развивающаяся острая левожелудочковая недостаточность сопровождается диффузным тромбообразованием, что вызывает тяжелые изменения в системе микроциркуляции, понижает сродство гемоглобина к кислороду [43] и приводит на высоте 3100 м ($p_{O_2} = 105$ мм.рт.ст.) к снижению коронарного кровотока даже в покое [44].

Наиболее выражены эти явления были при быстрых вертикальных перемещениях, вплоть до формирования синдрома острой горной болезни, для которого характерно наличие головных болей, головокружения, тошноты и рвоты. Наиболее серьезным дезадаптивным состоянием является отек легких. По имеющимся данным [45], в его патогенезе лежит повышение кровяного давления в легочных капиллярах (> 40 мм.рт.ст.). При этом отмечается выход плазмы и клеток крови в альвеолы с активацией тромбоцитов, нейтрофилов и формированием тромбов (при выходе лейкотриена B_4 в отечную жидкость).

За гидростатическую теорию возникновения острой горной болезни говорят и данные о появлении в крови агентов, действующих на сосудистую проницаемость. Так, при пребывании на высоте 4350 метров у испытуемых (10 человек), имевших в той или иной степени выраженности симптомы горной болезни [46], обнаружено резкое увеличение концентрации в крови эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов). В первые два дня в 5 раз возрастала концентрация тромбоксана B_2 и лейкотриена B_4 . На 3 - 4 день отмечено увеличение концентрации простогландина PGE_2 , 6 - кето - PGF_2 - альфа и PGF_2 - альфа. К 8 дню содержание всех эйкозаноидов возвращалось к норме. Отсюда следует, что вазоконстрикторные медиаторы выделялись в первые два дня, когда имели место симптомы горной болезни, а вазодилататорные на 3 - 4 день, когда клинические проявления горной болезни прошли.

Имеются данные об участии в формировании высокогорной легочной гипертензии и симпато - адреналовой системы (САС). Показано, что гипоксия повышает секрецию норадреналина при электрической стимуляции изолированного сегмента легочной артерии собаки. При этом установлено, что метаболизм норадреналина за счет моноаминоксидазы практически блокируется [47].

Данные об участии норадреналина в формировании высокогорной гипертензии получены и в последующих исследованиях. Показано, что уровень адреналина практически не меняется в ходе адаптации к высоте, тогда как уровень норадреналина в крови и моче растет параллельно АД [48]. Выявлена положительная корреляция между содержанием натрийуретического артериального пептида, давлением в легочной артерии [49] и увеличением правого предсердия [50]. Исследования с вдыханием гипоксической смеси показали возрастание этого пептида у лиц, склонных к острой горной болезни [50]. При этом показано, что возрастание натрийуретического артериального пептида сопровождается повышением веса, но это не связано с количеством потребляемой жидкости.

В исследованиях с более тщательным разделением пептидов было установлено, что активность артериального натрийуретического пептида и ренина в плазме, содержащей аргинин - вазопрессин, менялась при 20 суточной адаптации к высоте 4930 метров ($pO_2=80$ мм.рт.ст.) незначительно. Однако у всех исследуемых в плазме крови и моче увеличивалось содержание дигоксиноподобной иммунореактивной субстанции. Получена была положительная корреляция между потерями натрия и ее содержанием в моче [51].

Гидростатическую теорию косвенно подтверждают и данные по локализации отека легких. Как показано в проведенных радиоморфологических исследованиях, частота его возникновения, как в центральных, так и периферических отделах, одинакова. Это позволило сделать вывод об отсутствии влияния структурных изменений в легочной ткани на частоту и тяжесть развития высокогорного отека легких [52]. Последний скорее всего связан с вазоконстрикцией в системе легочной артерии, усилением кровотока и повышением сосудистой проницаемости. Однако большие индивидуальные различия в реактивности сосудов этого бассейна не позволяют прогнозировать возникновение острой горной болезни при доплеровском измерении кровотока в легочной артерии при гипоксии на уровне моря [53].

Наряду с отеком легких при высокогорной гипоксии ведущее положение в симптомокомплексе горной болезни занимает и отек головного мозга. Механизм его возникновения связывают с расширением сосудов головного мозга [54]. Это приводит к нарушению его функции, так как головной мозг первым и в наибольшей степени страдает в условиях кислородной недостаточности, что связано с его высокой функциональной активностью и большими энергетическими потребностями, поддерживаемыми преимущественно за счет аэробных процессов.

Выраженность гипоксического повреждения головного мозга, проявляющегося в электрофизиологических, нейрохимических,

морфологических и поведенческих признаках, существенно зависит от глубины и продолжительности дефицита кислорода. Многоступенчатая последовательность гипоксии включает в себя моментальные острые реакции, которые, как правило, связаны с межучочным метаболизмом (синтезом медиаторов). Нарастающая цепь гипоксических процессов в целом представляет собой каскад друг друга вызывающих и стимулирующих событий, ведущих в итоге к необратимым повреждениям при достижении определенных лимитирующих пороговых условий.

Различные отделы ЦНС неодинаково чувствительны к кислородной недостаточности. Филогенетически древние образования (стволовой отдел мозга, продолговатый и спинной мозг) более устойчивы, а филогенетически более молодые структуры (кора головного мозга), наоборот, наиболее чувствительны к гипоксии. При этом следует отметить, что нервная ткань по сравнению с другими тканями тела наиболее чувствительна к недостатку кислорода. По степени снижения чувствительности к дефициту кислорода образования ЦНС располагаются в следующей последовательности: кора больших полушарий головного мозга и мозжечок, стволовой отдел мозга и спинной мозг [55, 56].

В связи с изменениями функции высших отделов ЦНС у специалистов операторского профиля, испытывающих недостаток кислорода, отмечаются нарушения как умственной, психической деятельности, так и в целом работоспособности: повышается порог эмоциональной возбудимости, снижаются критическое мышление, суждения о происходящих событиях, "оперативная" память, замедляются "тонкие" координированные реакции, появляется сонливость, адинамия и т.д. Этим изменениям нередко предшествует эйфория, о чем свидетельствуют данные о замедлении субъективного восприятия времени [57] при быстром подъеме на высоту более 4000 м.

О нарушении психофизиологических предикторов качества операторской деятельности на этих высотах позволяют судить данные,

полученные при обследовании водителей автомобилей в условиях быстрых перепадов барометрического давления [58]. Установлено, что в этих условиях отмечается снижение распределения, переключения и устойчивости внимания в среднем на 32%. При этом время простых сенсомоторных реакций возрастает на 56,7%, объем "оперативной" памяти снижается на 9%, увеличивается число синтагматических и снижается количество парадигматических ассоциаций, что расценивается как негативные признаки процессов мышления. У большинства испытуемых на этих высотах наблюдается значительное увеличение времени реакции [59].

1.2 Анализ влияния гипоксии на выполнение целенаправленной профессиональной деятельности при работе в условиях высокогорья.

При анализе данных о влиянии гипоксии на физическую и операторскую работоспособность следует отметить, что проведенные исследования, как правило, касаются периодов, начиная с трех суток и более [16, 60, 61, 62], тогда как для горнорабочих в условиях высокогорного труда имеет значение сохранение работоспособности в первые часы и сутки гипоксии.

Исследования, проведенные как с вертикальными перемещениями на вертолете на высоту 3450 метров ($p_{O_2} = 100$ мм.рт.ст.), так и с дыханием гипоксической смесью, показали в первые часы гипоксического воздействия уменьшение времени распознавания букв [63], что свидетельствует об активации центральной нервной системы в первые часы воздействия "компенсированной гипоксии".

Однако в связи с активным освоением новых регионов, включая и высокогорья, вопрос влияния изменений природно - производственной и социальной среды на здоровье и адаптационные механизмы человека приобрел особую остроту. Несмотря на значительное число работ,

посвященных проблемам адаптации к гипоксии, в литературе мало освещены вопросы производственной деятельности в горах и в частности, разработке методов ускорения адаптации к этим условиям в производственных условиях. Немногочисленные исследования показывают, что у здоровых людей в период адаптации к физическому труду возникает глубокие функциональные перестройки, которые, в известной мере, ограничивают приспособительные возможности организма [29, 40, 64, 65, 66]. С другой стороны, в процессе адаптации организм становится способным поддерживать устойчивое состояние в соответствии с требуемой характеристикой профессионального труда, степенью физического или нервно - психического напряжения в пределах определенного режима труда и отдыха и в конкретных природно - производственных условиях среды [64, 67.].

Исследования, посвященные вопросу оценке состояния деятельного человека в условиях высокогорья, показали, что адаптации к высокогорному труду при традиционной форме организации производства (стационарный) характеризуется тем, что вначале пребывания в горах она снижается, затем в течение ближайших 20 - 60 дней повышается. Степень понижения физической работоспособности в основном зависит от высоты местности и связанной с ней гипоксией, от индивидуальных физических, психических и волевых особенностей каждого человека и некоторых других факторов, а также от общего и горного производственного стажа и квалификации работника [68]. При этом адаптация человека в течение полутора - двух лет, при регулярной деятельности в условиях горных районов не обеспечивает той степени работоспособности, которая наблюдается на равнине [27, 29, 69].

Исследование процессов адаптации человека, выполняющего производственные обязанности при его нахождении в горах, показали, что в процессе адаптации к высокогорью, увеличиваются возможности функций кардиореспираторной системы, уменьшаются энергозатраты организма на выполнение дозированной нагрузки и отдельных производственных

операций средней и большей тяжести. Причем физиологическая «стоимость» работы с высотой увеличивается у адаптированных к производственному труду горцев меньше, чем у не адаптированных. Эти исследования позволили разработать рекомендации для составления режимов труда и отдыха горнорабочих, работающих на разных высотах в зависимости от кислородной стоимости трудовых операций и особенностей вегетативных реакций организма [65, 68, 69, 70, 71].

В последние годы широкое распространение получил вахтовый метод организации труда, позволяющий с меньшими экономическими затратами получать большую прибыль. В связи с этим возникла проблема изучения адаптационного процесса при периодическом пребывании на высоте. Существующие концепции адаптации не полностью применены к данной медико - социальной проблеме, так как они описывают изменения, происходящие в организме человека после подъема на высоту и при длительном и постоянном пребывании в условиях хронической гипоксии, в то время как вахтовый метод труда основывается на частом и кратковременном пребывании рабочих в высокогорье. Это ведет к изменениям производственно - климатических и социально - бытовых условий и реакций организма вахтовых рабочих. В настоящее время имеются разработки, посвященные изучению процессов адаптации и возможностям их коррекции к специфическим природно-климатическим условиям южного и северного Заполярья [72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84], а также в аридной зоне Казахстана [85]. В то же время исследования по оценке возможности коррекции адаптации организма человека, выполняющего производственную деятельность в условиях высокогорья, практически отсутствуют.

Однако следует отметить, что вахта и на равнине представляет собой «особый вид интенсивной трудовой деятельности человека, связанный с многократными перемещениями, климатозональными контрастами, напряжением физиологических функций, сдвигами биологических ритмов на

фоне незавершенной адаптации» [75] и, следовательно, не всегда благоприятствует жизни и здоровью людей [79, 81, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92]. При этом нагрузка, испытываемая организмом, тем значительнее, чем выражение контрасты природно-географических условий начальной (где формируется физиологический стереотип) и конечной (где этот стереотип преобразуется) точек маршрута.

Вахта в условиях высокогорья, приводя к напряжению функциональных систем, усложняется нередким сочетанием повторных горизонтальных и вертикальных перемещений, связанных с высотными (гипоксическими) перепадами. На восстановление функциональных резервов организма при вахтовом труде оказывает влияние не только протяженность (плечо) перевозки, но и способ доставки. Так, в Гималаи [93, 94] с уровня моря были доставлены 4 группы молодых солдат. Первая группа («острого воздействия высоты») была перевезена на самолете и высажена на Н=3950м, три другие - перевезены на автомашине и высажены на Н=2640м, Н=4560м. Наибольшее снижение работоспособности (49,8%) зафиксировано в группе «острого воздействия» в первые 24 часа; через 8 недель она составила 71% исходной. У солдат, доставленных автотранспортом, работоспособность в первые дни ни на одной из высот не снижалось так низко, как у доставленных самолетом, и к концу наблюдения она на Н=2640м, через 12 недель составила 99%; на Н=3960м через 8 недель - 75%, Н=4560м через 10 недель - 66,7%.

Ответные изменения в организме человека, развивающиеся при подъеме в горы и пребывании там являются важнейшим элементом, определяющим состояние здоровья горняков высокогорных шахт. Другой, очевидно, столь же важный процесс - деадаптация, развивающаяся при спуске с гор. Сравнительная и интегральная значимость этих процессов для организма, особенно при высокогорной вахте, когда они непременно и неоднократно чередуются, еще не решена. «Плата» за них различна у аборигенов и абитуриентов в зависимости от состояния реактивности

индивидуума в момент спуска и подъема, от скорости и продолжительности их, от величины перепада высот и многих других факторов и обстоятельств [26, 95, 96, 97, 98].

О проблемах, связанных с влиянием процессов адаптации на здоровье человека, свидетельствуют исследования [99] рабочих, постоянно живущих на $H=760\text{м}$ над уровнем моря, которых ежедневно доставляли автобусом к месту работы на $H=1750\text{м}$ (длина горизонтального перемещения составляла 30 км, вертикального - 1000 м) и возвращали обратно после смены. Сопоставление полученных результатов с равнинными показало, что у вахтовиков наибольшее напряжение исследованных параметров (гемодинамики, ритма сердца, функций внешнего дыхания), наблюдалось тотчас после спуска с $H=1750\text{м}$ на $H=760\text{м}$. Причем паттерн дыхания особенно значительно снижался и энергетически «удорожался» у лиц, работавших ежедневно в течение 3 - 5 лет, по сравнению с таковым, характерным для соответствующей популяции не подвергающихся перемещению.

При обследовании персонала, обслуживающего инфракрасный телескоп на Гавайских островах на $H=4200\text{м}$, установлено, что по сравнению с контрольной группой резидентов на уровне моря, в течение 1 - го дня пребывания на высоте, отмечалось наличие симптомов острой горной болезни, которые через 5 дней пребывания в этих же условиях исчезали. После возвращения на уровень моря и периодическим подъемом на эту высоту случаев ОГБ отмечено не было. Однако через 45 дней пребывания на уровне моря у некоторых из этих специалистов при их подъеме на высоту $H=4200\text{м}$ симптомы ОГБ возобновлялись [100].

По данным [101], у вахтовых рабочих по мере увеличения стажа работы от 1 до 6 лет наблюдается рост минутного объема дыхания, за счет увеличения частоты дыхания, а не глубины, снижение реактивности сердечно-сосудистой системы, увеличение индекса напряжения регуляторных систем, удлинение периода восстановления после физической

нагрузки, нарастания явлений вторичной тканевой гипоксии, т.е. происходит уменьшение резервов газотранспортной системы. Причем у вахтовых рабочих, даже с большим стажем, к окончанию высокогорной вахты стабилизация и согласованность в деятельности отдельных звеньев газотранспортной системы не возникают. Они наблюдаются у людей, не менее 2 - х лет находящихся на высокогорье. Среди причин, способствующих срыву адаптации, отмечаются периодические подъемы и спуски в высокогорье в течение 15 дней.

Наблюдения [77] за высококвалифицированными альпинистами в возрасте 27 - 35 лет по месту жительства (г. Новосибирск), затем после перелета на Памир в базовый лагерь (Н= 1500м), где замеры проводились на 2 - 3, 14 - 16, 27 - 29 сутки (между днями обследования альпинисты совершали восхождения из базового лагеря на Н-3000м, Н - 4000м, Н - 5000м), наконец, на 5 - 7 дни после возвращения в г. Новосибирск, причем каждому замеру показателей предшествовала нагрузка на велоэргометре: 5 мин, 2 Вт/кг, показали, что КПД стандартной мышечной работы в течение первых 14 дней пребывания в горах снижается на 20% по сравнению с фоном, затем несколько повышается. Но максимум повышения КПД, выше фона на 30%, наблюдался на 7 день после возвращения в г. Новосибирск.

При адаптации к высокогорным условиям труда одним из осложняющих факторов считают десинхронозы. Несмотря на филогенетически закрепленную стабильность биоритмов, они подвержены помехам, могущим расшатать и даже изменить продолжительность и их силу [102, 103, 104, 105, 106, 107]. При этом в качестве профилактики рекомендуется восстанавливать циркадные ритмы тем, что циклически изменять в герметичных помещениях состав атмосферы, приводя газовую среду обитания в соответствии с предстоящим режимом труда и отдыха.

Обобщая приведенные литературные данные, можно заключить, что в основе рассмотренных экстремальных воздействий, осложняющих профессиональную деятельность горнорабочих высокогорных шахт, лежит

развивающееся в организме кислородное голодание, которое требует разработки методов адаптации организма горняков к комплексу неблагоприятных факторов, характерных для высокогорья. Однако в отличие от человека, пассивно находящегося в горах, шахтеры вынуждены выполнять свои профессиональные обязанности, и, как показал анализ литературных данных, это требует разработки методов адаптации к воздействию осложняющих факторов. Однако эти исследования должны вестись с учетом того, что разрабатываемые методы по крайней мере не ухудшали профессиональную работоспособность. С учетом того, что труд в современных шахтах приближен к операторскому, встала проблема оценить возможность влияния ЛС на операторскую деятельность. Этому вопросу посвящен следующий раздел обзора.

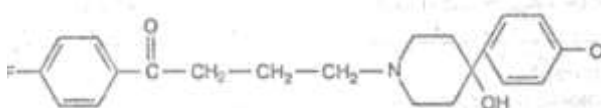
1.3. Оценка влияния типичных представителей основных классов лекарственных средств медиаторного типа действия на функциональное состояние систем организма здорового человека, обеспечивающих высокое качество деятельности операторского типа.

Профессиональная деятельность горнорабочих в условиях высокогорных шахт, как отмечено в предыдущем разделе, сопряжена с выраженным влиянием осложняющих факторов высокогорья на функциональное состояние, как органов и систем, так и организма в целом. Эти воздействия приводят как к функциональным, так и морфологическим нарушениям в организме человека, что в свою очередь существенно ухудшает его профессиональную деятельность. Перспективным направлением в коррекции компенсаторных реакций организма на осложняющее воздействие является применение фармакологических препаратов [2, 3, 108]. Однако принимаемые ЛС, наряду с основным коррекционным действием, способны оказывать выраженное влияние также на

функциональное состояние органов и систем, обеспечивающих высокое качество профессиональной деятельности. При этом нередко возрастает время сенсомоторного реагирования, ухудшается внимание и способность выполнять тонкие операторские функции, что в целом по имеющимся данным [4, 109] может существенно снижать качество профессиональной деятельности.

Для выявления закономерностей в действии ЛП на характер профессиональной деятельности специалистов операторского труда нами были рассмотрены препараты, являющиеся типичными представителями основных классов ЛС (препараты с холиномиметическим и холинолитическим действием, адреномиметики и адреноблокаторы, ГАМК - миметики и ГАМК - блокаторы и т.д.) В частности, для анализа были взяты такие ЛП как галоперидол, пророксан (пирроксан), анабазин, феназепам, вальпроевая кислота (ацедипрол), бекарбон (экстракт белладонны), изопреналин (изадрин), йохимбин, мезокарб (сиднокарб), пропранолол. Каждый из этих препаратов, оказывая регулирующее действие на те, или иные системы, в большей или меньшей степени изменяет их активность.

Препарат галоперидол, представляющий собой 4 - (пара - хлорфенил) - 1 - [3' - (пара - фторбензоил) - пропил] - пиперидикол - 4:



относится к ЛП, действующим преимущественно на ЦНС [108]. Он входит в класс психотропных ЛС, в группу нейролептиков, производных бутирофенона.

В основе механизма его фармакологического действия лежит способность блокировать центральные α - адренергические и, особенно выраженно - дофаминергические рецепторы, однако при этом центрального и периферического антихолинергического действия не отмечается. Галоперидол является одним из наиболее активных современных нейролептиков и широко используется, как в условиях стационара, так и в

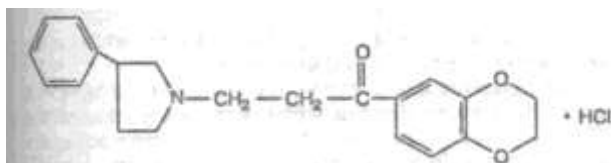
амбулаторных условиях. Он обладает выраженным антипсихотическим, антидискинетическим, а также противорвотным действием. В клинической практике ЛП используют для купирования психомоторного возбуждения различного происхождения, купирования болевого синдрома, тошноты и рвоты, а также при острой коронарной недостаточности (чаще вместе с анальгетиками). В малых дозах используется при невротических и реактивных состояниях.

ЛП назначают внутрь, внутривенно или внутримышечно. Начальная суточная доза при отсутствии выраженного возбуждения составляет 1,5 - 3 мг внутрь, а у больных, резистентных к другим нейролептическим ЛП, - 4,5 мг. Суточную дозу делят на 3 приема и принимают в таблетках или каплях через полчаса после еды. Терапевтическая суточная доза обычно составляет 10 - 15 мг. Продолжительность курса лечения 2 - 3 мес. Снижают дозу медленно. Поддерживающие дозы колеблются от 0,5 до 5 мг в сутки. Как противорвотное ЛС назначают внутрь по 1,5 - 2 мг; как успокаивающее - по 0,5 мг.

К наиболее существенным отрицательным свойствам галоперидола относятся экстрапирамидные расстройства, выражающиеся в виде паркинсонизма, акатизии, дистонических явлений, что особенно негативно сказывается на профессиональной деятельности специалистов, которые должны выполнять тонкие моторные действия (работа с манипуляторами, необходимость стыковки ответственных узлов и т.д.). При назначении галоперидола могут наблюдаться приступы двигательного возбуждения и судорожные сокращения различных мышечных групп (лицевой мускулатуры, мышц туловища). Могут возникнуть явления тревоги и страха, эйфории или депрессии, приступы эпилепсии. При использовании высоких доз иногда наблюдается некоторое снижение АД, тахикардия, аритмии, диспепсия, в отдельных случаях - нарушения функций печени, зрения, ларинго - и бронхоспазм, нарушения менструального цикла, задержка мочеиспускания, алопеция, кожные реакции (токсикодермия пузырьчатого

типа) и повышение чувствительности кожи к солнечному свету (фотосенсибилизация).

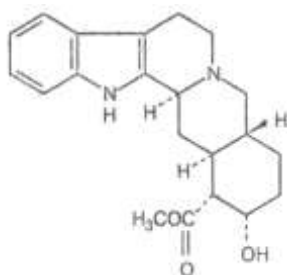
Наиболее избирательно на адренергические системы действует препарат пророксан - 6 - [4 - (3 - Фенилпирролидинил - 1) пропионил] - бензо - 1,4 - диоксана гидрохлорид, который в отличие от галоперидола оказывает блокирующее действие только на α - адренорецепторы, но при этом, как центральные, так и периферические.



Препарат отнесен к классу ЛС, действующих преимущественно на периферические адренергические рецепторы, в группу антиадренергические препараты с α - адреноблокирующей активностью. Пророксан используют для лечения и профилактики различных заболеваний, в основе которых лежит патологическое повышение симпатического тонуса, в том числе при диэнцефальных и гипертонических кризах и других проявлениях диэнцефальной патологии симпатико-адреналового типа. ЛП ослабляет психическое напряжение, тревогу. Используют как профилактическое средство при перевозбуждении вестибулярного аппарата (при морской и воздушной болезни и синдроме Меньера); эффект, однако, более выражен при сочетании с холинолитиками и противогистаминными ЛП.

Препарат вводят внутрь, под кожу и внутримышечно. Для купирования диэнцефальных и гипертонических кризов вводят под кожу или внутримышечно 2 - 3 мл 1% раствора, а для их профилактики назначают по 15 – 30 мг внутрь 2 - 3 раза в день. При бессоннице, в особенности связанной с зудящим дерматозом, рекомендуется принимать по 1 - 2 таблетки перед сном, для профилактики воздушной болезни - за 30 - 40 мин до полета. Максимальные дозы для взрослых: внутрь - разовая 60 мг, суточная 180 мг; парентерально однократная 45 мг, суточная 90 мг.

К группе блокаторов адренорецепторов, обладающих центральным и периферическим действием относят и препарат йохимбин - метиловый эфир 17 α - гидроксииохимбан - 16 α -карбоновой кислоты:



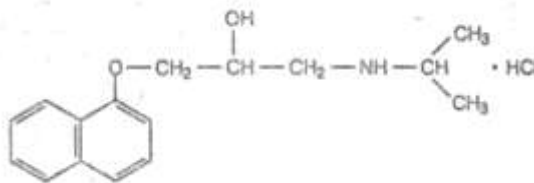
Этот ЛП является избирательным конкурентным антагонистом α_2 - адренорецепторов (антагонистом клонидина) [110]. ЛП оказывает умеренное стимулирующее влияние на рефлексы спинного мозга. Алкалоид, выделенный впервые в 1896 г. из коры западноафриканского дерева *Corynanthus yohimbe* (Yambe-hou) - *Pausinystalia yohymbe*, а в 1950 г. - из корней *Rauwolfia*, рассматривается как индолилалкиламинное производное, имеющее элементы сходства с резерпином.

В клинической практике препарат используют в качестве ЛС, стимулирующего половую деятельность при неврогенных расстройствах эрекции, а также при климаксе у мужчин (настой коры дерева Yambehou туземцы использовали с данной целью) [111]. Кроме того, в настоящее время входит в состав некоторых биологически активных добавок к пище.

К наиболее существенным отрицательным свойствам йохимбина относится активация адренергических процессов в ЦНС [112], что приводит к возбуждению, головным болям, увеличению ЧСС, усилению двигательной активности и увеличению тремора. На уровне психического восприятия воздействие на центральные α_2 -адренорецепторы приводит к формированию чувства страха.

ЛП назначают внутрь в виде таблеток по 5 - 10 мг 1 - 3 раза в сутки в течение 3 - 10 мес. При необходимости курс повторяют (с интервалом в 10 недель).

ЛП, избирательно блокирующие бета – адренорецепторы, широко используются при лечении сердечно - сосудистых заболеваний. Типичным представителем этих препаратов является пропранолол - (±) -1 - Изопропиламино- 3 - (1 - нафтокси) - 2 - пропанола гидрохлорид.



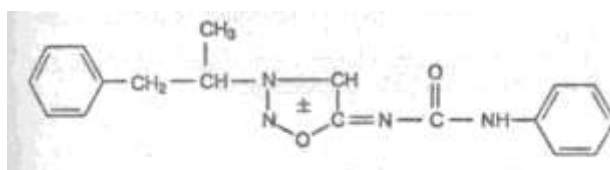
По механизму фармакологического действия пропранолол является неизбирательным бета - адреноблокатором, обладающим мембраностабилизирующими свойствами, при отсутствии частичной агонистической активности. В клинической практике ЛП применяют в основном для лечения и профилактики ИБС (включая профилактику повторных инфарктов миокарда), артериальных гипертензий, суправентрикулярных тахикардий, а также для профилактики мигрени и некоторых форм тремора, при портальной гипертензии, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, тревожных реакциях, протекающих с сердцебиением, при гипертрофической застойной кардиомиопатии. Рекомендуется также применять пропранолол при симпатико-адреналовых кризах у больных с диэнцефальным синдромом.

К наиболее существенным отрицательным свойствам ЛП следует отнести привыкание адренорецепторов к препарату, поэтому прекращать применение пропранолола (и других β - адреноблокаторов) следует постепенно. Наряду с наличием синдрома «отмены» пропранолол, как и все бета - адреноблокаторы, ухудшает толерантность к физической нагрузке, вызывает бронхоспазм, а также изменение реологических свойств крови (увеличение агрегационной способности эритроцитов) и иные побочные эффекты. При использовании ЛП возможны побочные эффекты в виде брадикардии, нарушений внутрисердечной проводимости, нарушений периферического кровообращения, слабости, нарушений сна, диспепсии,

явления депрессии. Нельзя принимать пропранолол одновременно с нейролептиками и транквилизаторами. К его отрицательным свойствам следует отнести ослабление внимания и снижения скорости реакции.

Препарат назначают с 40 мг 3 - 4 раза в сутки, обычная поддерживающая доза 120 – 240 мг в сутки. Для профилактики повторных инфарктов миокарда назначают вначале по 40 мг 4 раза в сутки в течение 2 - 3 недель, затем по 80 мг 2 - 3 раза в сутки. При аритмиях, тахикардии, тиреотоксикозе, гипертрофической застойной кардиомиопатии применяют по 10 - 40 мг 3 - 4 раза в сутки. Для профилактики приступов мигрени и идиопатического тремора, при портальной гипертензии начальная доза составляет 40 мг 2 - 3 раза в сутки, поддерживающая – 80 мг – 160 мг в сутки.

Наряду с адреноблокаторами, в клинической практике широко используют и препараты с адреноактивирующими свойствами. К препаратам с такими свойствами относится мезокарб (сиднокарб) – N - фенилкарбамоил - 3 - (β - фенилизопропил) - сиднонимин:



Мезокарб относится к классу стимуляторов ЦНС, к группе психомоторных стимуляторов производных арилалкиламинов. По химическому строению имеет некоторое сходство с фенамином, так как содержит фенилизопропильный радикал; вместе с тем он существенно отличается от фенамина тем, что не имеет свободной аминогруппы; атом азота, соответствующий азоту аминогруппы у фенамина, является у мезокарба частью гетероциклической системы - сиднонимина, замещенной в аминогруппе фенилкарбамоильным радикалом.

Мезокарб является в настоящее время одним из основных психостимуляторов, применяемых в медицинской практике. Он значительно менее токсичен, чем фенамин, и не оказывает выраженного периферического симпатомиметического влияния. Его стимулирующее действие развивается

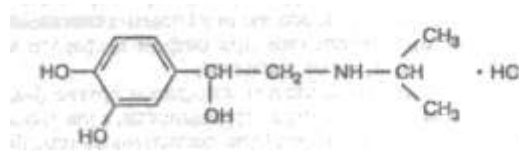
постепенно, по сравнению с фенамином оно более длительно и не сопровождается эйфорией и двигательным возбуждением. Стимулирующий эффект не сопровождается тахикардией, резким повышением АД и другими периферическими симпатомиметическими эффектами. В период последействия не отмечается общей слабости и сонливости. По нейрохимическому механизму действия мезокарб сильнее действует на норадренергические, чем на дофаминергические структуры мозга, в то время как фенамин характеризуется более сильным дофаминергическим действием.

В клинической практике применяют при разных видах астенических и неврастенических расстройств, протекающих с заторможенностью, вялостью, апатией, снижением работоспособности, ипохондрией, повышенной сонливостью; при физическом и психическом утомлении. Он также эффективный корректор, уменьшающий или снимающий побочные явления (миорелаксацию, сонливость), вызываемые транквилизаторами бензодиазепинового ряда (феназепамом и др.) без уменьшения их транквилизирующего эффекта [113].

К наиболее существенным отрицательным свойствам ЛП следует отнести повышенную раздражительность, беспокойство, головную боль, усиление бреда и галлюцинации у больных с имевшейся ранее продуктивной психопатологической симптоматикой. Иногда отмечается понижение аппетита. Возможно умеренное повышение АД.

Назначают в виде таблеток 1 - 2 раза в день в первой половине дня (до еды). Дозы подбирают индивидуально. Начальная доза у взрослых составляет обычно 5 мг; при необходимости ее постепенно повышают до 15 мг – 50 мг в день; поддерживающие дозы – 5 мг – 10 мг.

На адренорецепторы действует также препарат изопреналин - 1 - (3,4 - Диоксифенил) - 2 - изопропиламиноэтанола или N - изопропилнорадреналина гидрохлорид (изадрин):



Изопреналин был получен в 1938 г. в процессе синтеза производных адреналина. Химически изопропилнорадреналин относится к группе катехоламинов и отличается по структуре от адреналина содержанием при аминогруппе изопропильного радикала ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) вместо метильного (CH_3).

При фармакологическом изучении изпреналина было обнаружено, что, сохраняя некоторые свойства адреналина, он вместе с тем отличается от него по действию. Так, изопреналин способствует релаксации бронхов, но не вызывает сужения периферических сосудов и повышения АД; в то же время, подобно адреналину, он обуславливает учащение и усиление сердечных сокращений. В связи с этим появилась гипотеза о наличии в организме разных видов адренорецепторов, с которыми могут преимущественно взаимодействовать адреналин, изопропилнорадреналин и сходные с ними соединения. Окончательно положение о двух основных группах адренорецепторов (α - и β - адренорецепторов) было сформулировано в 1948 г. (Ahlquist). В дальнейшем выделены подгруппы этих рецепторов: α_1 и α_2 , β_1 и β_2 - адренорецепторы. Изопропилнорадреналин был признан первым представителем новой группы адренергических веществ - β - адреностимуляторов.

Вслед за этим стали появляться новые β - адреностимуляторы. Характерная структурная особенность таких соединений - наличие алкилизопропильной, алкил - трет - бутильной или другой боковой цепи, сближающей их со структурой изопропилнорадреналина.

Фармакологическое и лечебное действие изопреналина объясняется его стимулирующим влиянием одновременно на β_1 и β_2 - адренорецепторы. ЛП обладает сильным бронхорасширяющим эффектом, вызывает учащение и усиление сокращений сердца, увеличивает сердечный выброс и потребление миокардом кислорода. Вместе с тем изпреналин уменьшает ОПСС и снижает

АД. Под влиянием ЛП несколько расширяются сосуды брюшной полости, кожи, слизистых оболочек (носа), происходит торможение сокращений матки, могут наблюдаться и другие эффекты, связанные с возбуждением β - адренорецепторов.

Изопреналин (несмотря на создание избирательных β_2 - адреностимуляторов) до сих пор находит применение для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы, а также при астматических и эмфизематозных бронхитах, пневмосклерозе и иных заболеваниях, сопровождающихся ухудшением бронхиальной проходимости. Его можно использовать как бронхорасширяющее средство при бронхографии и бронхоскопии.

В механизме бронхорасширяющего действия изопреналина и других β - адреностимуляторов (орципреналина, фенотерола, сальбутамола) определенную роль играет способность этих веществ стимулировать аденилатциклазу, благодаря которой в клетках накапливается цАМФ. Влияя на систему протеинкиназы, цАМФ лишает миозин возможности соединиться с актином, в результате чего замедляется сокращение гладкой мускулатуры и облегчается расслабление бронхов и снятие бронхоспазма. Кроме того, по последним данным, β - адреностимуляторы тормозят высвобождение из тучных клеток химических факторов (гистамина, «медленновысвобождаемой субстанции анафилаксии» - SRS - А и др.), способствующих развитию бронхоспазма и явлений воспаления.

Изопреналин используют также при лечении больных с нарушениями атриовентрикулярной проводимости и для предупреждения приступов при синдроме Адамса - Стокса - Морганьи. Эффект связан с улучшением проводимости благодаря влиянию на симпатическую иннервацию сердца, с повышением возбудимости и стимуляцией сократительной функции миокарда. Аналогичное действие оказывают различные симпатомиметические вещества, в том числе норадреналин, адреналин, эфедрин; однако использование данных препаратов приводит к повышению

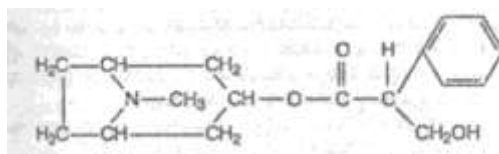
АД, стенокардическим болям, усилению возбудимости эктопических очагов и иным побочным явлениям, что ограничивает возможность их широкого применения при атриовентрикулярной блокаде. Изопrenalин и другие β - адреностимуляторы более удобны для этого, так как не повышают АД и в меньшей мере способны вызывать нарушения ритма сердца.

Отрицательным действием изопrenalина, как и других β - адреностимуляторов, является возможность появления тошноты, тремора рук, сухости во рту. Препарат назначается в виде 0,5% и 1% растворов для ингаляций во флаконах по 25 и 100 мл и таблеток сублингвальных по 5 мг.

Наряду с адренергической системой в организации эффективной профессиональной деятельности важную роль играет холинергическая система. По соотношению периферического и центрального действия антихолинергические ЛП подразделяют на действующие преимущественно периферически и действующие преимущественно центрально. Центральные действующие Н - холинолитики широко назначаются при лечении паркинсонизма. В то же время М - холиномиметические вещества (в том числе антихолинэстеразные ЛП) в последние годы стали использоваться в качестве средств, активирующих психические (когнитивные и др.) функции при болезни Альцгеймера.

Как известно, ацетилхолин является химическим передатчиком (медиатором) нервного возбуждения, поэтому изменения в обмене ацетилхолина могут привести к нарушению функций мозга и соответственно к нарушению профессиональной деятельности.

ЛП, оказывающим блокирующее действие на холинорецепторы, является атропин (атропина сульфат) - тропиновый эфир d,1 - троповой кислоты:



Атропин в природе существует в виде алкалоида, содержащегося в различных растениях семейства пасленовых (Solanaceae): красавке (AtropaBelladonnaL.), белене (HyoscyamusnigerL.), разных видах дурмана (DaturastramoniumL.) и др.

По современным представлениям, атропин является экзогенным лигандом - антагонистом холинорецепторов. Способность атропина связываться с холинорецепторами объясняется наличием в его структуре фрагмента, роднящего его с молекулой эндогенного лиганда ацетилхолина. Основной фармакологической особенностью атропина является его способность блокировать М - холинорецепторы. Он действует также (хотя значительно слабее) на Н - холинорецепторы. Атропин относится, таким образом, к неизбирательным блокаторам холинорецепторов.

Как ЛС атропин эффективен при различных патологических состояниях, сопровождающихся повышением тонуса блуждающего нерва. Несмотря на появление целого ряда новых антихолинэргических препаратов, атропин (известный с середины XIX века) до сих пор продолжает использоваться в разных областях медицины. Его применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, спазмах кишечника и мочевыводящих путей, бронхоспастических состояниях, при синусной брадикардии в результате повышения тонуса блуждающего нерва и брадиаритмии при атриовентрикулярных блокадах.

При болях, связанных со спазмами гладкой мускулатуры, ЛП часто вводят вместе с анальгетическими средствами (метамизол натрия, тримеперидин, морфин).

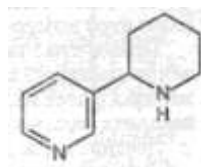
В анестезиологической практике атропин применяют перед наркозом и во время операции для предупреждения бронхо- и ларингоспазма, ограничения секреции слюнных и бронхиальных желез и уменьшения других рефлекторных реакций и побочных явлений, обусловленных возбуждением блуждающего нерва.

Атропин является эффективным антидотом при отравлениях холиномиметическими и антихолинэстеразными веществами, в том числе ФОС.

Применяют атропин внутрь, парентерально и местно (в виде глазных капель, мази и глазных пленок). При лечении заболеваний ЖКТ используют с другими препаратами (например: препарат бикарбон, который наряду с экстрактом красавки (содержащем алкалоид атропина) в дозе 10 мг содержит и гидрокарбонат натрия в дозе 300 мг (для нейтрализации избыточной кислотности в желудке).

При использовании атропина следует соблюдать осторожность в дозировке и учитывать вероятность повышенной индивидуальной чувствительности больных. Небольшая передозировка может вызвать сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, тахикардию, затруднение мочеиспускания, атонию кишечника, головокружение, головную боль.

В качестве избирательного агониста холинорецепторов в клинической практике используют анабазина гидрохлорид - 3 - (пиперидил - 2) пиридин.



Анабазин - алкалоид, содержащийся в растении ежовник безлистный (*Anabasisaphylla*L.), сем. маревых (*Chenopodiaceae*). По фармакологическим свойствам близок к никотину, цитизину и лобелину. В малых дозах анабазина гидрохлорид предложен в качестве средства, облегчающего отвыкание от курения. С этой целью препарат выпускается в виде таблеток, пленок и жевательной резинки «Гамибазин».

Гамибазин - жевательная резинка, содержащая 3 мг препарата, одна из лекарственных форм анабазина, предназначенных для отвыкания от курения. Применяют путем длительного жевания ежедневно вначале по 1 резинке 4 раза в день в течение 4 - 5 дней. При положительном эффекте лечение

продолжают по следующей схеме: с 5 - 6-го по 8 - день - по 1 резинке 3 раза в день, с 9 - го по 12 - й - по 1 резинке 2 раза в день, с 13 - го по 20 - й - по 1 резинке 1 - 2 раза в день. В дальнейшем могут быть проведены повторные курсы.

Таблетки, содержащие по 3 мг анабазина гидрохлорида, принимают внутрь или кладут под язык ежедневно, вначале по одной таблетке 8 раз в день через каждые 2 часа в течение 5 дней. При положительном результате с 6 - го по 12 - й день дозы снижают. С 1 - го дня приема таблеток необходимо прекратить курение или резко уменьшить его частоту и полностью отказаться от него не позднее 8 - 10 - го дня от начала лечения. В первые дни приема таблеток возможны тошнота, головная боль, повышение АД. Обычно эти явления проходят при уменьшении дозы.

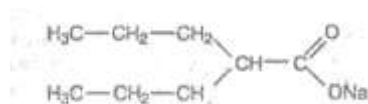
В 1950-х гг. было обнаружено наличие в ЦНС ГАМК и вскоре выяснено, что она выступает в качестве основного центрального тормозного нейромедиатора. Были идентифицированы специфические рецепторы, для которых эта эндогенная аминокислота является природным лигандом. В дальнейшем установлена центральная нейромедиаторная роль других содержащихся в ЦНС аминокислот, в том числе глицина - тормозного нейромедиатора, а также глутаминовой и аспарагиновой кислот (глутамата и аспартата) - стимулирующих нейромедиаторов.

При изучении функциональной роли ГАМК выявлено, в частности, снижение ГАМКергической активности при судорожных состояниях. Накопившиеся данные о роли ГАМК дали научное обоснование для усиления ГАМКергических процессов в ЦНС при судорожных состояниях, в том числе при эпилепсии.

Применение самой ГАМК для данной цели неэффективно, так как она не проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому были предприняты поиски средств, увеличивающих ее эндогенное содержание, а именно ингибиторов ГАМК - трансферазы (фермента, катализирующего распад и инактивацию ГАМК), с помощью которых можно было бы

усиливать накопление ГАМК в тканях головного мозга. Такими средствами оказались производные вальпроевой кислоты (вальпроаты). В конце 1960-х гг. были созданы первые ЛП этой группы (вальпроат натрия, вальпромад и др.), вскоре широко вошедшие в практику в качестве противоэпилептических средств.

К этой группе относится ЛП под названием ацедипрол - натриевая соль 2 - пропилвалериановой кислоты или натрия вальпроат:



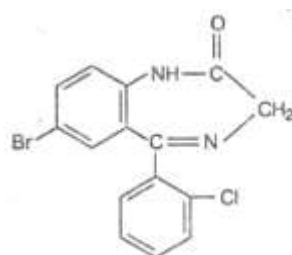
Натрия вальпроат, являясь ингибитором ГАМК - трансферазы, повышает содержание ГАМК в ЦНС, что и обуславливает снижение порога возбудимости и уровня судорожной готовности моторных зон головного мозга. ЛП легко и полностью всасывается при приеме внутрь, биодоступность составляет около 100%. Натрия вальпроат является противоэпилептическим средством широкого спектра действия. Назначают его при разных видах эпилепсии: при различных формах генерализованных припадков - малых (абсансах), больших (судорожных) и полиморфных; при фокальных припадках - моторных, психомоторных и др. Натрия вальпроат оказывает не только противоэпилептическое действие, он улучшает также психическое состояние и настроение больных. Выявлено наличие у препарата транквилизирующего компонента.

Принимают ЛП внутрь после или во время еды. Суточная доза для взрослых в начале лечения 300 мг – 600 мг (в 1 или 2 приема), затем ее постепенно повышают на 300 мг в неделю до достижения терапевтического эффекта.

Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, боли в желудке, анорексия или повышение аппетита, атаксия, сонливость, аллергические кожные реакции. Иногда ЛП вызывает явления общего угнетения и усталости. Это необходимо учитывать при назначении его людям, выполняющим напряженную физическую и умственную работу.

Натрия вальпроат усиливает эффекты, в том числе побочные, других противосудорожных средств, антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов, барбитуратов, алкоголя (прием последнего при лечении натрия вальпроатом не допускается), а также антиагрегантный эффект антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты.

Наряду с ГАМК на тормозные рецепторы головного мозга оказывают действие и ряд других ЛС. В частности, в 1959 году был синтезирован хлордиазепоксид, который активно взаимодействовал с ГАМК - бензодиазепиновым комплексом, потенцируя центральное тормозное действие ГАМК. В последующем в ЦНС были обнаружены специфические «бензодиазепиновые» рецепторы, для которых бензодиазепины являются экзогенными лигандами. Природа эндогенного лиганда для этих рецепторов до сих пор не выяснена. Типичным представителем этой группы препаратов является феназепам - 7 - Бром - 5 - (орто - хлорфенил) - 2 - 3 - дигидро - 1Н - 1,4 - бензодиазепин - 2 - он:



Феназепам является высокоактивным транквилизатором. По силе транквилизирующего (анксиолитического) действия превосходит другие транквилизаторы. Он оказывает также выраженное противосудорожное, миорелаксантное, седативное и снотворное действие. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ [114].

Назначают феназепам при различных невротических, неврозоподобных, психопатических и психопатоподобных состояниях, сопровождающихся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью. ЛП эффективен при навязчивости, фобии, ипохондрических синдромах (в том числе резистентных к действию других транквилизаторов). ЛП показан также при психогенных психозах и

панических реакциях, так как снимает состояние тревоги и страха. По силе седативного и главным образом противотревожного действия феназепам не уступает некоторым нейролептикам.

Применяют внутрь, внутривенно и внутримышечно. В амбулаторных условиях назначают внутрь взрослым по 0,25 мг - 0,5 мг 2 - 3 раза в день. В условиях стационара суточная доза может быть увеличена до 3 мг – 5 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг. При внутримышечном и внутривенном введении начальная доза 0,5 - 1 мг, средняя суточная - 3 - 5 мг, - в тяжелых случаях до 7 - 9 мг.

Возможные побочные эффекты: атаксия, сонливость, мышечная слабость, головокружение. В качестве корректора, уменьшающего или снимающего побочное действие феназепама (и других производных бензодиазепаина), может быть использован мезокарб, а также специфический антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. Феназепам усиливает эффекты алкоголя, снотворных средств, анальгетиков, нейролептиков и антидепрессантов.

Обобщая обзор препаратов, запланированных для исследования, следует отметить, что нами были выбраны типичные представители основных классов ЛС медиаторного типа действия. Однако анализ возможных корректоров профессиональной деятельности горняков был бы не полным без рассмотрения препаратов с метаболическим типом действия. Этому вопросу посвящен следующий раздел обзора.

1.4 Возможности фармакологической коррекции функционального состояния и работоспособности препаратами метаболического типа действия.

Перспективным направлением в коррекции компенсаторных реакций организма на осложняющее воздействие факторов внешней среды можно

считать применение фармакологических препаратов, со специфической антигипоксической активностью [2, 3, 108].

В настоящее время накоплен богатый экспериментальный материал по поиску антигипоксантов. Однако, несмотря на обширный экспериментальный материал, круг высокоэффективных ЛП для широкого применения с целью сохранения работоспособности человека, в том числе и горнорабочих, в настоящее время весьма ограничен [5]. Одной из основных причин, ограничивающих применение в данных условиях ЛС этой группы, является недостаточная обоснованность безопасности их применения у работающих лиц [5, 115, 116].

В доступной литературе имеются некоторые сведения о применении ЛС для коррекции проявлений острой гипоксии. Интересно отметить, что все эти вещества не относятся к антигипоксантам. С этой целью использовались кодеин, фенформин, ацетозоламид [117, 118, 119], нитропруссид [120]. Действие указанных ЛС направлено на коррекцию симптомов острой гипоксии. Их применение не решает проблемы повышения функционального состояния организма и работоспособности человека в условиях гипоксии, т.к. они не оказывают влияния на процессы наработки макроэргов.

Одним из наиболее перспективных направлений в этом плане является использование производных убихинонового ряда. Соединения этой группы, по имеющимся данным [6], оказывают непосредственное действие на дыхательную цепь митохондрий благодаря высоким электронно-акцепторным свойствам, обусловленным полифенольной структурой. При этом отмечается эффект сохранения пула активного глутатиона от интенсивного расходования в пероксидазной реакции, связанной с разрушением гидроперекисей в условиях гипоксии [121]. Это оказывает стабилизирующее влияние на клеточные мембраны, а, соответственно, способствует и улучшению микроциркуляции, чем и обусловлен их противошоковый эффект [122].

Наряду с противошоковым эффектом у этих соединений имеются сведения об активации клеточных факторов неспецифической защиты [120]. В этих исследованиях показано, что при лечении гнойных ран прием гипоксена, ЛП с полифенольной структурой, разрешенного к клиническому применению, вызывает увеличение количества лейкоцитов в крови. Также показано наличие у этого ЛП антикоагулянтных свойств [123].

Кроме производных убихинонового ряда к группе антигипоксантов относят и соединения тиомочивины, первым представителем которых был гутимин [124]. Однако эти соединения широкого клинического распространения не получили, но положительные данные по клиническому применению гутимина имеются. Так, прием гутимина позволял повысить устойчивость к гипоксии плода при осложненных родах, снижал смертность после инфаркта миокарда, был эффективен при травматическом и ожоговом шоке и т.д. [125].

Исследования фармакологической активности антигипоксантов показали, что они также способны нормализовать углеводный обмен при перегревании [126, 127, 128]. Установлено [127], что производные тиобарбитуровой кислоты вызывают повышение физической выносливости и толерантности к перегреву за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также за счет влияния на углеводный обмен. Это выражается в более экономном расходовании углеводов и макроэргов при одновременном более интенсивном метаболизме молочной и пировиноградной кислот. Известна способность гутимина нормализовать углеводный обмен, уровень катехоламинов и их соотношение в крови и тканях при перегревании [129]. Антигипоксанты производные ацетилена - способны мобилизовать кортикостероиды из тканевых депо и нормализовать водно-электролитный баланс организма.

В настоящее время, как в клинической практике, так и в профилактической медицине, активно внедряются производные бензимидазола [4]. Эти препараты составляют группу актопротекторов, по

своим фармакологическим эффектам являющуюся смежной с антигипоксантами.

Судя по имеющимся литературным данным [130, 131, 132], при приеме ЛП этой группы здоровыми испытуемыми отмечается достаточно выраженное антигипоксическое действие, что способствует как стабилизации физиологических функций органов и систем организма, так и поддержанию работоспособности операторов в условиях острой гипоксии.

Механизм действия актопротекторов отчасти связывается с их способностью увеличивать емкость т.н. "пустых циклов", где может утилизироваться избыточное количество лактата, накапливающегося при гипоксии.

2 - этилтиобензимидазола гидробромид (2 – ЭБГ, бемитил) - производное 2 - меркаптобензимидазола. Эффективность этого ЛП у деятельного человека показана в условиях гипоксии, тепловых воздействий, интенсивных физических нагрузок, непрерывной деятельности операторского типа [133], восстановления после интенсивных физических нагрузок [4].

В основе механизма действия бензимидазолов вообще и в частности бемитила лежит активация синтеза РНК в разных клетках, что вызывает усиление синтеза коротко, живущих белков - ферментов энергетического обмена [4, 134]. Активация синтеза РНК данными препаратами обусловлена их взаимодействием с геномом, возможно, вследствие структурного сходства бензимидазола с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот - аденином и гуанином. Этот эффект не является органо - или тканеспецифичным, однако он всегда более выражен в тканях и органах, где активно протекают синтезы РНК и белка. Усилением синтеза почечных и печеночных ферментов глюконеогенеза объясняется [135] способность бемитила активировать утилизацию молочной кислоты и ресинтез глюкозы, что важно для поддержания высокой функциональной активности мышц.

Кроме того, метаболические сдвиги, вызванные предварительным введением ЛП, направлены на регуляцию метаболизма в клетке в сторону увеличения энергетического потенциала, который в конечном счете и определяет жизнеспособность клетки при различных экстремальных воздействиях. Первичное улучшение клеточного метаболизма, продукции энергии межорганного обмена метаболитами приводит к улучшению трофики нервной ткани, в результате чего возрастают резервы, устойчивость и качество функционирования центральной нервной системы.

При исследовании влияния 2 – ЭБГ на качество сенсомоторной деятельности и психофизиологическое состояние здоровых добровольцев результаты были схожи с эффектами, полученными при приеме седативных средств и транквилизаторов, основной характеристикой которых является способность устранять явления эмоциональной неустойчивости, напряженности, страха и тревоги [136]. При приеме этого ЛП больные с невротами и невротоподобными состояниями в стадии восстановления отмечено наличие лечебного эффекта по сравнению с группой не леченных бемитилом [137]. Это позволило его использовать как средство для терапии различных астенических состояний [138, 139]. По имеющимся данным [135] описанный феномен может быть связан с повышением сопряжения между окислением и фосфорилированием, а также с активацией антиоксидантных ферментов.

2 - ЭБГ в настоящее время используется как средство профилактики утомления в различных специальных областях медицины, в т.ч. в спортивной [140] и военной. Имеются сообщения о позитивном влиянии 2 - ЭБГ при курсовом приеме на уровень физической работоспособности здоровых добровольцев - мужчин в возрасте 18 - 20 лет в первые 10 суток пребывания на высоте 3200 м. Препарат назначался 5 - дневными курсами по 250 мг утром и днем после еды. Перерывы в приеме препарата между курсами 2 дня. При этом на фоне приема 2 – ЭБГ после марш - броска регистрировались меньшие значения ЧСС, содержания билирубина в цельной крови, 2 - ЭБГ

способствовал более экономному расходованию макроэргов и фосфорных соединений, вовлечению в обмен аминокислот, однако ЛП в данном случае не влиял на уровень креатинина в цельной крови [141, 142].

В условиях гипоксической гипоксии (исследования в барокамере) применение 2 - ЭБГ уменьшало у испытуемых - добровольцев количество ошибок при двухмерном компенсаторном слежении и при сложении чисел в режиме дефицита времени. Под влиянием 2 – ЭБГ уменьшается количество жалоб на проявления горной болезни, улучшается настроение, возрастают прямые показатели профессиональной деятельности: повышается точность стрельбы из личного оружия, пушек и ПТУРС (на 20 - 30%), сокращается время марш - бросков (на 4 - 5%), уменьшаются ошибки визуального слежения, отодвигается время наступления утомления. У этого ЛП обнаружена также способность повышать эрготермическую устойчивость [143].

В литературе приводятся данные о способности различных растительных адаптогенов (элеутерококк) повышать устойчивость организма к различным экстремальным воздействиям, в т.ч. к гипоксии. Имеются сообщения о реализации данного эффекта через влияние на выделение различных стероидных гормонов [144, 145, 146, 147, 148, 149]. Однако есть мнение и о холинергических механизмах действия адаптогенов [149]. Так, показано, что продолжительное воздействие гипертермии на организм животных приводит к снижению уровня ацетилхолина и активности холинэстеразы. Введение адаптогена вызывало почти полное восстановление концентрации ацетилхолина и активности холинэстеразы. При этом у людей при перегревании наблюдали уменьшение тахикардии, снижение АД [147, 148].

Имеются сведения о позитивном влиянии на устойчивость к воздействию гипоксии и кортикостероидов, а также ЛП, усиливающих их выделение [150, 151]. Так, "Руководством по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил"

рекомендовано в условиях острых гипоксий на высотах 4000 м и более применение дексаметазона. Дексаметазон, по данным проведенных исследований, практически полностью устраняет возникающие при комплексном воздействии на организм гипоксической гипоксии и тяжелых физических нагрузок наиболее типичные проявления горной болезни - головную боль, головокружения, чувство слабости, одышку, а также обеспечивает хорошее общее самочувствие военнослужащих. Дексаметазон при профилактическом использовании рекомендовано назначать в дозе от 2 мг до 4 мг 3 раза в день курсами от 2 до 6 дней. Однако данные по применению этих ЛП немногочисленны и требуют дополнительных исследований, особенно глюкокортикоида дексаметазона, так как применение препаратов этого класса связано с большим числом побочных отрицательных эффектов и осложнений.

Имеется ряд работ, указывающих на защитные свойства антиоксидантов [146, 152, 153, 154] при воздействии осложняющих факторов внешней среды. При этом установлено, что направленность данного эффекта у альфа - токоферола, ионола и других антиоксидантов зависит от дозы препарата и срока после введения вещества [153, 155]. Имеются сведения о защитных эффектах аминотиоловых соединений [156, 157].

Малоизученным остается влияние на функциональное состояние и работоспособность операторов ноотропов при гипоксии. Эта группа ЛП чрезвычайно разнообразна, как по химической структуре, так и по механизму действия. Все эти вещества объединены однонаправленностью основного эффекта, а именно, способностью повышать устойчивость мозга к различным повреждающим воздействиям, улучшать процессы обучения и памяти [158, 159]. Известно, что ноотроп пирацетам способен стимулировать операторскую работоспособность при длительном применении. Он препятствует развитию неспецифических стрессовых повреждений, нормализует биохимические показатели и способствует коррекции поведенческих реакций в экстремальных условиях [160]. В руководящих

документах его рекомендуют для профилактики и коррекции состояний хронического утомления [161], для чего назначают в дозе 800 мг – 1200 мг на разовый прием 2 раза в день в течение от нескольких дней до 2 - 3 месяцев.

АБФ (N - (2 - адамантил) - N - п – бромфениламин, бромантан) синтезирован в НИИ фармакологии РАН [162]. Доступная литература по данному ЛП крайне ограничена [163, 164]. АБФ по спектру своего действия представляет собой психостимулирующее средство более слабое в этом отношении, чем мезокарб и, тем более, фенамин. Однако, в отличие от этих ЛП, он обладает длительным (до 12 часов и более) эффектом, на фоне которого не нарушается ночной сон. В экспериментах на крысах показано, что АБФ (доза 1 - 5 мг/кг) сильнее, чем мезокарб в аналогичных дозах, ускоряет выработку условных рефлексов на звук при электроболевым подкреплении. Установлено также выраженное позитивное влияние АБФ в указанных дозах на сохранение выработанного условного рефлекса при введении ЛП сразу после обучения и повторном тестировании через 3 дня. В указанных дозах АБФ оказывает выраженное защитное действие при развитии ретроградной амнезии у мышей, вызванной электрошоком, на модели пассивного избегания.

АБФ, в отличие от мезокарба в этих же дозах, несколько снижает ректальную температуру, измерявшуюся в течение 3-х часов после введения. В указанном диапазоне доз АБФ увеличивает продолжительность жизни мышей в условиях гипобарической гипоксии.

Мезокарб оказывает очень слабое аналогичное действие только в дозе 1 мг/кг, а в больших дозах - резко снижает устойчивость животных к гипоксии. У бромантана (доза 5 и 10 мг/кг) в тесте оперантной деятельности по Сидману показана способность коррегировать седативные эффекты транквилизаторов диазепам, феназепам, мепробамата и фенибута. При этом стресс-протективное действие у этих ЛП сохраняется. Это свидетельствует о способности АБФ, не снижая депримирующего действия, коррегировать

седативные эффекты основных транквилизаторов бензодиазепинового ряда и мепробамата [139].

Имеются данные [116] о способности АБФ существенно (в 2,5 - 3,5 раза) повышать физическую работоспособность. Фенамин и мезокарб (1 - 10 мг/кг) менее эффективны по данному тесту. В тесте бега крыс на тредбане АБФ увеличивал продолжительность бега в 1,8 - 2,8 раза при длительности эффекта до 24 часов и более. Следует отметить, что через 3 - 4 часа после введения АБФ наблюдается некоторое снижение его позитивного эффекта на уровень физической работоспособности, но затем он восстанавливается и удерживается на максимальных значениях от 6 до 12 часов после введения.

Аналогичное действие, но в 1,5 - 2 раза больших дозах, бромантан оказывал на уровень физической работоспособности крыс по длительности бега на тредбане. Фенамин и особенно мезокарб существенно уступали бромантану по эффективности и длительности влияния на время бега крыс. При этом, после введения АБФ наблюдалось ускорение восстановления времени бега крыс при повторной нагрузке (по сравнению с исходной), начиная со 2 - го часа, в то время как мезокарб и фенамин выражено угнетали восстановление физической работоспособности.

При электронно - микроскопическом исследовании миокарда и икроножной мышцы крыс, подвергавшихся принудительному бегу и выполнивших заданный объем работы, наблюдался выраженный внутриклеточный отек миоцитов, разобщение миофибрилл, набухание митохондрий, увеличение их размеров. Матрикс митохондрий был просветлен, кристы фрагментированы. Эти изменения ультраструктуры миоцитов после интенсивной физической нагрузки свидетельствуют о выраженных дистрофических процессах в клетках. У крыс, которым до бега вводился АБФ (5 мг/кг в/бр), отмечается полная сохранность структур миоцитов [161]. Это позволяет заключить, что АБФ обладает выраженной мембранотропной активностью, способностью стабилизировать структуру митохондриальных мембран кардиомиоцитов и миоцитов скелетных мышц

при интенсивных максимальных физических нагрузках. Данный ЛП предупреждает ферментемию, развивающуюся при различных гипоксических состояниях.

Механизм центрального стимулирующего действия АБФ связан с избирательной активацией центральных дофаминергических систем. АБФ, практически не усиливая эффекты катехоламинов на сердечно - сосудистую систему, обладает заметным позитивным инотропным действием, возможно, связанным с влиянием ЛП на трансмембранные ионные токи [165]. Помимо этого, АБФ обладает иммуностимулирующим действием, причем более выражено на гуморальный иммунитет [163].

Мягкий психостимулирующий эффект АБФ в сочетании с актопротекторными свойствами 2 - ЭБГ, позволили использовать комбинацию этих ЛП для сохранения работоспособности человека в различных экстремальных условиях [133, 166], в том числе и в условиях острой гипоксии [130]. В частности, такая комбинация препаратов значительно более выражено, чем отдельно применяемые АБФ и 2 - ЭБГ, повышает работоспособность человека и животных в условиях перегревания, защищает от отрицательных эффектов длительных физических и термических нагрузок, оптимизирует операторскую работоспособность человека при длительной непрерывной деятельности, в т.ч. в условиях среднегорья [133, 166, 167].

При предельных физических нагрузках прием этих ЛП позволил статистически достоверно (на 21.8%) сократить время марша. На фоне применения ЛП по сравнению с плацебо отличались изменения и в прохождении дистанции: все военнослужащие проходили дистанцию практически в ровном темпе без остановок, при этом субъективно нагрузка переносилась гораздо легче. О высокой эффективности препаратов свидетельствует и величина физиологической "стоимости" проделанной работы. Показано, что этот комплекс препаратов, судя по снижению концентрации в крови конечных продуктов распада макроэргов (креатинин и

мочевина) и меньшему приросту липопротеидов и триглицеридов, способствует снижению энерготрат на единицу выполненной работы. Эти биохимические изменения проходили на фоне меньшей активации симпато-адреналовой системы, причем у лиц менее устойчивых к физическим нагрузкам прием комплекса препаратов способствовал меньшей экскреции адреналина и норадреналина после марша.

Производные адамантана представляют значительный интерес и в плане психофармакологической активности [168, 169, 170, 171]. Наиболее изученным в этом отношении является мидантан. Показана его способность увеличивать мощность быстрых волн ЭЭГ [172], повышать уровень психической активности, концентрацию внимания и улучшать память [173]. В механизме действия производных адамантана выявлено некоторое влияние их на катехоламинергические медиаторные системы. Так, при лечении паркинсонизма обнаружено, что мидантан уменьшает по сравнению с контролем, экскрецию с мочой ДОФА, дофамина, адреналина и норадреналина [174]. При применении амантадина у людей описаны случаи беспокойства и внезапные вспышки агрессивности, что косвенно свидетельствует о заинтересованности дофаминергических механизмов.

В качестве потенциальных корректоров длительной операторской деятельности в настоящее время рассматривают также и группу антидепрессантов с психоактивирующим типом действия [133, 170]. Эффект этих антидепрессантов на психофизиологические показатели неоднороден. По данным одних авторов качество выполнения психофизиологических тестов при применении антидепрессантов у здоровых добровольцев не улучшалось [175]. По данным других авторов [176, 177] при приеме цимелидина и номифензина отмечалось увеличение уровня бодрствования, о чем свидетельствовало возрастание критической частоты световых мельканий. Имеются сообщения [133, 171] о позитивном влиянии ингибиторов моноаминоксидазы типа А на длительную деятельность операторского типа. К этой группе относится новый российский

антидепрессант бейфол, вызывающий повышение функциональной активности серотонинергических медиаторных систем мозга [178, 179, 180].

Мягким психостимулирующим действием обладают препараты группы психонергетаторов [158, 181, 182, 183]. К ним относятся ацефен, и клерегил (деанол) [158, 181, 182, 183]. Оба вещества содержат в своей структуре в качестве фрагмента диметиламиноэтанол и оказывают отчетливое холинергическое действие, усиливая синтез холина, предшественника ацетилхолина [181]. Существуют данные об улучшении, за счет активирующего действия препаратов этой группы, биохимических процессов в нервных клетках, нарушенных вследствие каких-либо причин [184].

При клиническом изучении отмечено, что ацефен способствует улучшению механизмов кратковременной памяти, процессов воспроизведения, которые связаны с глубокими структурами головного мозга [182]. Также показано, что ацефен у здоровых добровольцев оказывает заметный, психостимулирующий эффект: повышает цветоразделительную чувствительность, укорачивает время простой и сложной сенсомоторных реакций и увеличивает количество воспринятой и переработанной информации. При приеме ацефена шоферами показано, что он способствует понижению нервно-психического и сенсорного напряжения [183]. При длительном приеме ацефена наблюдается увеличение ЧСС и дыхания, при этом отмечается и стресспротекторное действие [181].

Обобщая данные по фармакологической коррекции функционального состояния и работоспособности человека, следует отметить, что нами не проанализирован такой важный вопрос, как терапия осложнений, возникающих у части специалистов, находящихся в неблагоприятных условиях. Для гипоксии это острая горная болезнь, острая легочная гипертензия, отек головного мозга, острая почечная недостаточность и т.д. Спектр ЛП в этих случаях существенно расширяется и наряду с описанными профилактическими ЛП активно используются терапевтические средства (салуретики, инфузионные средства, глюкокортикоиды, сердечные

гликозиды и т.д.). Однако изучение этого вопроса не является целью данного исследования, поэтому он в обзоре литературы специально не рассматривался.

Заключение по 1 главе

Проведенный анализ путей фармакологической коррекции профессиональной деятельности специалистов показал большие возможности для решения этой задачи. Однако, описанные выше ограничения в применении ряда фармакологических средств существенно сужают круг практического применения препаратов, главным образом, из-за отсутствия достаточного количества данных, обосновывающих эффективность и безопасность их применения с целью оптимизации операторской деятельности в неблагоприятных условиях.

На основании вышеизложенного можно заключить, что разработка концептуальных подходов по возможности фармакологической коррекции адаптивных процессов организма человека, выполняющего свои профессиональные обязанности в условиях высокогорных рудников, является актуальной научной задачей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Предмет, объекты и дизайн исследований

Предмет исследования – изучение функционального состояния организма и операторской деятельности специалистов в условиях высокогорья. Основными исследуемыми факторами были операторская деятельность, горная гипоксия и профессиональная деятельность шахтеров высокогорного рудника.

Объекты исследования – мужчины – добровольцы и лекарственные препараты, являющиеся типичными представителями основных классов лекарственных средств, с целью выявления закономерностей их действия на характер профессиональной деятельности специалистов операторского труда.

При выполнении работы использовался комплексный методологический подход, включающий в себя исследование функционального состояния организма операторов и качества их деятельности. Всего в исследовании приняло участие 204 мужчин - добровольцев в возрасте 18 - 36 лет. В *стендовых исследованиях* приняли участие 98 испытуемых. В *условиях десятидневной адаптации к среднегорью* – 13 человек, *трехдневной адаптации к высокогорью* – 35 человек. При изучении влияния ЛП на профессиональную деятельность специалистов в условиях вахтового метода организации труда на высокогорном руднике Кумтор участвовали 58 шахтеров, 40 человек – в летний период и 18 человек в зимний период.

Перед началом исследований у каждого испытуемого было получено устное информированное согласие.

Все ЛС, применяемые в ходе исследования, можно разделить на две группы. Это препараты, преимущественно влияющие на передачу нервного импульса (препараты медиаторного типа действия) и препараты, влияющие на метаболические процессы в организме (препараты метаболического типа действия). При этом ЛП, составляющие первую группу, по литературным данным [208], оказывают наиболее существенное влияние на качество операторской деятельности. ЛП, входящие в эту группу, реализуют свое действие за счет регуляции процесса передачи нервного возбуждения. Усиливая, ослабляя или блокируя передачу нервного возбуждения, они меняют функциональное состояние соответствующих органов и систем. Для оценки степени коррекции систем, участвующих в обеспечении качества профессиональной деятельности, нами были взяты типичные представители основных классов ЛС, как среди препаратов преимущественно медиаторного, так и метаболического типа действия. Использованные в работе ЛС были разрешены Фармакологическим комитетом МЗ РФ к широкому применению (табл. 2.1.1).

Таблица 2.1.1. – Лекарственные препараты, использованные при выполнении исследования

ЛП медиаторного типа действия	ЛП метаболического типа действия
Галоперидол, Пропранолол, Анабазин, Феназепам, Вальпроат натрия, Бекарбон, Бекарбон, Изопреналин, Йохимбин, Мезокарб, Пророксан	Бромантан, Меклофеноксат (Ацефен), Мибикс, Бемитил, Бефол
Комбинация ЛП: Бромантан + Бемитил	

Дизайн исследования. С учетом особенностей фармакологического действия ЛП, входящих в рассматриваемые группы, был построен дизайн исследований.

Для группы ЛП медиаторного типа действия стояла задача оценить, как модификация тем или иным ЛП соответствующих медиаторных систем изменяет предикторы и качество профессиональной деятельности в целом. Исходя из этого, функцию ЦНС и ССС оценивали только после приема ЛП и выполнения необходимого объема работ. Сравнение осуществляли с соответствующей группой плацебо.

В группе ЛП, имеющих в спектре своей активности воздействие на метаболические процессы в клетке, важным было оценить возможность воздействия на процессы утомления. Это обусловило изменения в дизайне исследования, и модельная операторская деятельность была разбита на две части.

Оценка изменений в психофизиологическом состоянии осуществлялось путем сравнения второй половины деятельности с первой, а состояние центральной гемодинамики до модельной операторской деятельности и после ее завершения.

Такой подход к дизайну исследований в этой группе ЛП был важен еще и с той точки зрения, что по литературным данным [208] эти препараты, оптимизируя метаболические процессы в клетке, оказывают позитивное действие на способность организма повышать его устойчивость в условиях гипоксии. Для нас это было актуальным при отборе потенциальных препаратов-кандидатов для исследования возможностей коррекции адаптивных изменений к условиям высокогорья.

При этом эффект взятых для исследования ЛП оценивался по степени изменений функционального состояния организма и работоспособности в ряде тестов до и после выполнения дозированного объема нагрузки.

Дизайн всех исследований будет более детально описан в начале соответствующих глав, посвященных изложению результатов конкретных исследований.

2.2. Способы моделирования исследуемых факторов

Операторская деятельность моделировалась с помощью ПЭВМ по специально разработанной программе (описание приведено в следующем разделе).

С целью изучения влияния дефицита кислорода на функциональное состояние организма человека и его работоспособности исследования проводили в условиях средне - и высокогорья. С этой целью испытуемых доставляли в среднегорье (долина озера Иссык-Куль), а для исследования в условиях высокогорья - на высоту 3750 метров, где они находились от 3 часов до 3 суток.

Так как подъем на высоту 3750 метров осуществлялся из базового лагеря, находящегося на высоте 1670 метров, для чистоты исследований была проведена серия наблюдений по выявлению влияния высоты базового лагеря на функциональное состояние организма человека и его работоспособность. Только после исследования влияния этих факторов производили дальнейший подъем испытуемых на высоту 3750 метров, где и были исследованы возможности фармакологической коррекции гипоксического состояния.

2.3. Методы оценки психофизиологического состояния

Субъективное состояние и состояние систем, обеспечивающих высокое качество профессиональной деятельности испытуемых, оценивали с помощью общепринятых методик [185, 187, 188, 189, 190, 191, 192] (табл. 2.3.1).

По имеющимся данным [185, 186] этого комплекса методик достаточно для анализа формирующихся нарушений при воздействии экстремальных факторов, а также для оценки возможности их профилактики и коррекции с помощью лекарственных препаратов.

Таблица 2.3.1 - Методики исследования психофизиологического состояния

№ п/п	Методики исследования	Источник литературы
1	Температура тела в подмышечной впадине	Витте Н.К., 1956
2	Тремор	Сапов И.А., 1976
3	Простая сенсомоторная реакция	Белик В.А., 1972
4	Сложная сенсомоторная реакция	Белик В.А., 1972
5	Реакция на движущийся объект	Дубравина З.В., 1980
6	Объем внимания	Морозов И.С., 1984
7	Устойчивость внимания	Морозов И.С., 1984
8	Распределение внимания	Морозов И.С., 1984
9	Оперативная память	Зыков М.Б., 1973
10	Критическая частота световых мельканий	Сапов И.А., 1976
11	Оценка субъективного состояния (САН)	Анастаси А., 1982

Простую сенсомоторную реакцию (СС МР), реакцию выбора (РВ), критическую частоту световых мельканий (КЧСМ), распределение внимания (РасВ) в экспедиционных условиях исследовали на портативном приборе, сконструированном в НИИ Фармакологии РАН. Прибор состоит из программного устройства, блока измерения с пультом экспериментатора и осциллографического тубуса (для стандартизации условий освещенности), на дне которого расположены светодиоды, а с обратной стороны - кнопка испытуемого.

Реакцию на движущийся объект (РДО) также исследовали на портативном приборе, сконструированном в НИИ Фармакологии РАН. В задачу испытуемого входило путем нажатия кнопки остановить движущийся объект в определенной точке окружности (12 часов). Движущийся объект представлял собой световое пятно, образуемое попеременным зажиганием 60 красных светодиодов, расположенных по окружности диаметром 25 см. Остановка производилась на первом витке движения. Испытуемый

находился на расстоянии 1,5 м от демонстрационного табло. На пульте экспериментатора высвечивался номер позиции, в которой произошла остановка объекта. Последующее предъявление движения объекта осуществлялось автоматически. В качестве критерия точности использовали среднее отклонение от цели и долю точных попаданий в цель. Производилось 20 замеров точности данной реакции. Результаты первых трех измерений в расчет не принимались. Оба прибора были разработаны под руководством профессора Морозова И.С.

Способность к воспроизведению тонких двигательных навыков изучали по амплитуде статического тремора кисти правой руки [60, 193], регистрируемого сейсмодатчиком. Чувствительность датчика составляет 26 мВхм/с², рабочий диапазон частот 5 - 200 Гц. Время затухания колебаний после прямоугольного толчка, нанесенного на датчик, составляет не более 0,01 с. Испытуемый удерживал датчик между большим и указательным пальцами правой кисти, располагая руку вытянутой горизонтально от себя, в положении стоя, с открытыми глазами. Запись сейсмограммы велась на самописце реокардиографа РКП - 01 при скорости лентопротяжки 50 мм/с в течение 10 секунд.

Как было отмечено выше, непрерывную операторскую деятельность (ОД) моделировали на базе ПЭВМ, для чего совместно с профессором Морозовым И.С. и кандидатом медицинских наук Жирновым Е.Н. был разработан пакет программ, позволяющий имитировать эту деятельность.

Особенностью этого метода является то, что оценка психофизиологического состояния и качества ОД осуществляется в реальном режиме времени, независимо от испытуемого и без отрыва его от выполнения поставленной операторской задачи. При этом исследуется большой круг функций ЦНС, начиная с сенсомоторного реагирования и кончая оперативной памятью и измерением напряжения мотивации к целенаправленной деятельности.

Положительной особенностью методики является и то, что она позволяет привести все получаемые данные к единой размерности. С этой целью разработана система назначения очков за каждый выполненный элемент. Их величина зависит от эффективности и качества выполнения этого элемента операторской деятельности. Например, в зависимости от времени реагирования на появляющийся сигнал, максимальное количество очков назначается за минимально возможное время выполнения этого теста и при увеличении этого времени количество очков снижается. Более подробно этот принцип будет изложен ниже.

Предлагаемая методика удобна тем, что она позволяет по усмотрению исследователя задавать число тестов, их набор и последовательность предъявления. Гибкая система обратной связи позволяет настроиться под соответствующий контингент обследуемых. Принцип настройки состоит в следующем. Завершить успешно любое действие можно только за определенный промежуток времени. Если испытуемый опоздал с ответным действием, то происходит выброс "бомбы" и, как следствие, не удается поразить цель. Время, за которое можно успешно завершить действие задается при настройке системы и может быть изменено в любой момент при переходе к тестированию. Уменьшение этого времени и создает ситуацию "дефицита времени".

Зрительная информация во время тестирования предъявляется на дисплее компьютера, а звуковая - через один динамический телефон (восприятие звука в свободном поле). Управление осуществляется через две кнопки (нажатие на нужную из двух в соответствии с инструкцией) и с помощью манипулятора типа "Мышь". В процессе игры оцениваются основные психофизиологические показатели (сенсомоторное реагирование и координация, внимание и память).

Способность к воспроизведению моторных компонентов деятельности оценивалась при выполнении задачи прохождения лабиринта. Данный тест сконструирован следующим образом. Для выполнения задания

испытуемому необходимо провести объект через лабиринт с помощью манипулятора. При этом положение манипулятора в точности соответствует координатам объекта на экране дисплея. Перемещая манипулятор вверх - вниз, что соответствует перемещению объекта, испытуемый должен преодолеть отображенный на экране лабиринт. Количество столкновений с краями лабиринта служит показателем точности воспроизведения моторных компонентов деятельности.

Способность к выполнению сенсорных компонентов деятельности оценивалась при определении момента синхронности мельканий световых пятен (аналог теста критической частоты слияния мельканий). Этот тест позволяет также оценить лабильность зрительного анализатора. Данный тест сконструирован следующим образом. На табло мелькают два световых пятна. Причем мигание начинается в противофазе. Через некоторое время они начинают мелькать синхронно. В этот момент испытуемому необходимо нажать кнопку на манипуляторе. Только в этом случае условная цель будет "уничтожена". Рассогласование в миллисекундах от синхронного мелькания пятен в момент нажатия кнопки является показателем зрительного сенсорного компонента деятельности.

Показателем слухового сенсорного компонента деятельности служит время различения (нажатия на кнопку) заданного сложного звукового сигнала, состоящего из трех компонентов (триплет), отличающихся по частоте. Триплет состоит из звуковых посылок длительностью 150 мс, составляющих нарастающий, убывающий или равный по частоте тонов ряд. Различия по частоте составляли 10% от точки начала центральной частоты (операционные пороги различения частот) [194]. Обнаруживаемый сигнал задается условными обозначениями. Компоненты предъявляемых звуковых сигналов отклонялись по частоте от т.н. центральных частот (550, 1400 и 2100 Гц), что позволяло исследовать способность к различению частот в различных диапазонах. Громкость звуковых посылок составляет 50 дБ.

Функциональное состояние систем сенсомоторного реагирования оценивалась по времени простой и сложной (реакция выбора) двигательной реакции на световой сигнал и звуковой сигнал. Время простой двигательной реакции (ВПДР) на световой сигнал измерялось (в мс) с момента появления на экране объекта до нажатия кнопки на манипуляторе. Та же процедура использовалась для времени простой двигательной реакции на звуковой сигнал. Для оценки реакции выбора (РВ) моделировалась ситуация, когда с вероятностью 50% в случайном порядке на экране может появиться один из двух объектов. При этом испытуемый должен реагировать нажатием различных кнопок на разные объекты. Время от момента появления движущегося объекта до нажатия соответствующей ему кнопки является временем РВ.

Функциональное состояние систем сенсомоторной координации исследовалось по модифицированному тесту для определения точности реакции на движущийся объект. При этом испытуемый нажимает на кнопку при прохождении объекта через центр неподвижного визира. В результате выполнения этого задания получается величина рассогласования положения движущегося объекта с центром визира в момент нажатия кнопки. Абсолютная величина отклонения измеряется по нахождению центра объекта в одной из 30 круговых зон, соответствующих отклонению в 1, 2, 3 и т.д. мм от перекреста визира.

Функциональное состояние систем внимания оценивалось по модифицированным тестам для определения его объема, устойчивости и распределения. Объем внимания оценивался по времени отыскания и подведения визира к зоне расположения нужной среди множества других цели. При моделировании этой ситуации на экране движется одновременно 25 объектов. Обследуемый должен как можно быстрее найти помеченный объект и подвести к нему визир. Время поиска объекта в мс является показателем объема внимания.

Устойчивость внимания оценивалась по такому же принципу, но объект с меткой (нужная цель) расположен на зашумленном фоне (мерцающие штрихи). Распределение внимания оценивается по времени простых двигательных реакций на световой сигнал при одновременном выполнении двух действий.

Функциональное состояние систем кратковременной зрительной памяти оценивалось при выполнении модифицированной методики М.Б.Зыкова. Обследуемому в течение 5 сек. демонстрируется таблица, состоящая из 16 квадратов. Восемь из них помечены (затемнены). После исчезновения таблицы испытуемый должен отметить визиром расположение затемненных квадратов в таблице по ранее показанному образцу. Критерием функционального состояния систем кратковременной памяти в данном случае служит количество точных отметок затемненных полей в таблице.

Особенностью разработанной методики является то, что предлагаемая ОД объединена общей смысловой задачей, что позволяет сформировать единую функциональную систему достижения конечного результата, но при этом, независимо от обследуемого и не вмешиваясь в его деятельность, идет измерение отдельных элементов (психофизиологических показателей). Объединение этих двух принципов оценки работоспособности (по конечному результату деятельности и ее составным частям) стало возможным с разработкой системы назначения очков за каждый выполненный элемент.

В основу системы назначения очков был положен принцип введения производных шкал. В психологии для этих целей широко применяются стандартные показатели, которые могут быть получены линейным или нелинейным преобразованием первичных показателей. Чаще используется линейное преобразование, так как при этом сохраняются соотношения между первичными показателями, поскольку они вычисляются вычитанием из каждого первичного показателя одной и той же величины с последующим делением результата на другую постоянную величину.

Относительная величина разницы между стандартными показателями, полученными при таком линейном преобразовании, соответствует относительной величине различия первичных показателей. Все свойства первоначального распределения показателей полностью воспроизводятся в распределении линейных стандартных показателей. Для вычисления линейно преобразованного стандартного показателя, так называемого z-показателя, находят разность между индивидуальным первичным результатом и средним значением для нормативной группы и затем делят эту разность на среднеквадратическое отклонение нормативной группы. Например, пусть среднее нормативной группы равно 60, а среднеквадратическое отклонение - 5 и получены два первичных результата - 65 и 58, тогда один преобразованный показатель будет равен $(65 - 60)/5 = +1.0$, а другой $(58 - 60)/5 = -0.4$. То есть один из них приходится на отметку 1 выше группового среднего значения, а другой 0.4 ниже среднего. Таким образом, можно сравнивать показатели с различной размерностью.

Поскольку для большинства групп область значений уместается в пределах от 3 ниже и выше среднего значения, удовлетворительное различие индивидуальных показателей возможно, только если z вычисляется с точностью до одной десятой. Хотя возможно домножить этот показатель на заданную величину (например: на 10) и получить целое число.

Описанная методика расчета стандартного показателя могла бы служить и для подсчета количества очков, начисляемых за определенный результат. При этом, необходимо было бы взять группу обследуемых определенного контингента и получить для них среднее значение и среднеквадратическое отклонение для каждого показателя методики. Затем каждое вновь получаемое значение переводить в сигмальную оценку, умножить на 10 и приплюсовывать к результату с учетом знака. Но такая процедура расчета количества очков имеет недостаток. Так, если одно значение будет отличаться от нормы в пределах 0.5, а другое - 0.6, то за них

будет начисляться различное количество очков (5 и 6 соответственно), хотя оба эти значения находятся в пределах нормы ($M \pm b$).

Накопление большого количества подобных расхождений приведет к различию конечного очкового показателя и отнесению обследуемых в разные группы, несмотря на их близкие, в пределах нормы, показатели. Поэтому была видоизменена процедура расчета количества очков за каждый показатель.

Для того, чтобы за близкие значения начислялось одинаковое количество очков, должна быть интервальная шкала оценки.

Границей физиологической нормы нами было выбрано значение показателя в пределах 1, так как при нормальном распределении 68.26% всех показателей попадают в этот интервал. Из этого можно получить следующее неравенство:

Формула 2.3.1.

$$(X - M) / b < 1.0$$

где: M - среднее значение для нормативной группы

b - среднеквадратическое отклонение для нормативной группы

X - вновь полученное значение.

Путем несложного преобразования получаем, что

$$X < M + 1.0 \times b$$

Для значений ниже среднего неравенство

$$(X - M) / b < - 1.0$$

преобразуется в

$$X < M - 1.0 \times b$$

Таким образом, все значения, попадающие в интервал от $M - 1.0 \times b$ до $M + 1.0 \times b$, находятся, в пределах физиологической нормы и за них начисляется определенное количество очков.

Такие же преобразования можно сделать и для следующего интервала в пределах 2×6 (27.18% всех значений). И наконец, в интервал 3×6 , попадают оставшиеся 4,28% значений (табл. 2.3.2).

Таблица 2.3.2 - Количество добавляемых очков в зависимости от полученного конкретного результата при тестировании

Диапазон	Количество добавляемых очков
меньше $M - 26$	8
от $M - 26$ до $M - 6$	6
от $M - 6$ до $M + 6$	4
от $M + 6$ до $M + 26$	2
свыше $M + 26$	0

В нашем случае мы взяли пять интервалов значений, за которые начисляются очки. Большинство показателей, получаемых с помощью разработанной методики, имеют размерность мс. Причем, чем меньше их величина, тем больше скорость выполнения испытуемым предъявляемых ему заданий и, следовательно, успешнее его работа. Поэтому за меньшее по величине значение показателя дается большее количество очков.

Это не соблюдается только для показателя объема кратковременной зрительной памяти, который определяется как количество правильно помеченных квадратов.

Для нахождения нормативных показателей нами была неоднократно протестирована принимавшая участие в исследовании группа добровольцев. По каждому из исследуемых показателей было вычислено среднее значение и среднеквадратическое отклонение, которые легли в основу расчета интегрального показателя деятельности для данного контингента. Для того, чтобы иметь возможность применять разработанную методику оценки психофизиологического состояния и качества деятельности на другом контингенте обследуемых, необходимо провести контрольное обследование нормативной группы и получить среднее и среднеквадратическое отклонение для каждого показателя.

Чтобы не ограничивать возможности разработанной методики, была предусмотрена возможность гибкой настройки системы тестирования для режима начисления очков. Эта настройка производится в диалоге с пользователем системы. Для этого необходимо ввести количество интервалов для начисления очков по каждому показателю и определить границы этих интервалов. Для удобства анализа получаемых результатов была разработана база данных (архив). Она позволяет сохранить первичные результаты тестирования на внешних запоминающих устройствах компьютера (гибкие и жесткие диски) и проводить ряд манипуляций с данными: запись в архив с возможностью удаления артефактов; просмотр каталога испытуемых при наличии возможности его распечатки на принтере и удаления ненужных данных; просмотр первичных (исходных), а также вторичных (средних) результатов тестирования с возможностью распечатки их на принтере; подготовка данных (из средних) для обработки их статистическими пакетами типа "STATGRAF" и ему подобных по запросу, формируемому самим пользователем в диалоге с ЭВМ.

2.4. Методы исследования сердечно - сосудистой системы

Функциональное состояние сердечно – сосудистой системы оценивали по показателям МО и УО крови, ЧСС, ОПС, систолического и диастолического АД.

Систолическое и диастолическое АД определяли тонометром по методу Короткова. В экспедиционных испытаниях УО измеряли методом тетраполярной реографии по М.И. Тищенко [195] на портативном реографе РКП-01. Из реограммы определяли ЧСС.

Остальные из указанных показателей центральной гемодинамики (МО и ОПС) выведены расчетным путем. Минутный объем (МО) рассчитывался из соотношения:

Формула 2.4.1.

$$MO = YO \times ЧСС$$

Для вычисления общего периферического сопротивления пользовались формулой:

Формула 2.4.2.

$$R = \frac{A_{Дср} \times 13332 \times 60}{MO}$$

где,

R - общее периферическое сопротивление, дин с/см⁻⁵;

A_{Дср} - среднее артериальное давление, мм.рт.ст;

1332 - фактор перевода миллиметров ртутного столба в дини на 1 см²;

60 - количество секунд в минуте;

MO - минутный объем, см³.

В стационарных условиях для этих целей был использован многофункциональный медицинский комплекс "Медиана" [196], который позволил автоматически получать основные показатели сердечно - сосудистой системы.

2.5. Биохимические методы исследований

По имеющимся данным [9], в обеспечении высокого качества профессиональной деятельности в экстремальных условиях, большое значение имеет состояние систем координации и управления функциями этих органов, а также состояние систем, обеспечивающих поддержание уровня макроэргов на должном уровне. С этой целью в работе были использованы общепринятые биохимические и гематологические методики (табл. 2.5.1), позволяющие оценить основные показатели белкового, жирового и углеводного обмена [197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204]/

Таблица 2.5.3 - Стандартные биохимические и гематологические методики исследования

№	Методики исследования	Источник литературы
1	Глюкоза в крови и моче	Trinder P., 1969
2	Мочевина в крови и моче	Chang A.L., 1962
3	Креатинин в крови и моче	Jaffe M.Z., 1986
4	Холестерин в крови и моче	Flegg H.M., 1973
5	Мочевая кислота в крови и моче	Меньшикова В.В., 1987
6	Общий белок в крови	Меньшикова В.В., 1987
7	Альбумин в крови	Shirardin V., 1972
8	Билирубин в крови и моче	Rand R.N., 1962
9	Формула крови	Архипова О.Г., 1988
10	Лейкоциты	Козлюк А.С., 1987
11	Эритроциты	Козлюк А.С., 1987

Для оценки состояния управляющих систем были исследованы основные медиаторы симпато - адреналовой системы (адреналин, норадреналин, ДОФА, дофамин), продукты их деградации (ванилил-миндальная кислота (ВМК).

Определение экскреции с мочой катехоламинов проводилось путем одноэтапного разделения [205] исследуемых веществ на катионообменнике Dowex AG 50. С этой целью использовали стеклянные колонки (0,58 см * 2,5 см), заполненные ионообменной смолой Dowex AG 50Wx8 (100 - 200 mesh) фирмы Serva, предварительно регенерированные последовательным промыванием 20 мл 2 нормального NaOH, 10 мл воды, 20 мл 2 нормальной HCl, 10мл воды, 15 мл 0,1М фосфатным буфером pH 6,5, 3 мл воды.

К 15 мл мочи добавляли 70% HClO₄ до pH 2,5. Пробы центрифугировали 10 мин при 1500 об / мин и наносили на колонки с ионообменником. После прохождения образцов мочи к ионообменнику добавляли 3 мл воды. Затем собирали фракцию, содержащую ДОФА, путем промывания колонки 10 мл 0,1 М фосфатным буфером (pH 6,5). После этого к ионообменнику добавляется 5 мл воды.

Следующая фракция, полученная путем промывания колонок 8 мл 1 нормальной HCl, содержала адреналин и норадреналин. Последующее добавление 7 мл 1 нормальной HCl приводило к элюированию с ионообменника дофамина. Для определения концентрации катехоламинов в полученных фракциях использован тригидроксииндоловый метод [206].

Методики по определению этих метаболитов были выполнены совместно с кандидатом биологических наук В.В. Рябиченко.

2.6. Статистические методы

Полученные данные были обработаны методами вариационного и многомерного анализов. Из методов вариационного анализа использованы как параметрические, так и непараметрические методы для парных и несвязанных выборок [207].

Обработку данных и составление пакета программ осуществляли на ПЭВМ типа IBM PC/XT. Для сбора данных, их хранения и осуществления операций над ними использовали программу "Ребус". Расчеты проводили с применением пакета прикладных программ "STATGRAF" и составленным научным сотрудником Болотовым А.А. пакетом программ по расчету коэффициентов информативности. Графические работы выполнены с применением пакета программ "Microsoft Word для Windows".

ГЛАВА 3

ВЛИЯНИЕ ТИПИЧНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ КАЧЕСТВА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Трудовой процесс на современных высокотехнологичных производствах постоянно усложняется и автоматизируется, а деятельность персонала все больше приближается к операторской.

Следует отметить, что выполнение профессиональных обязанностей нередко протекает в осложненных условиях, оказывающих выраженное негативное влияние на функциональное состояние, как органов и систем, так и организма специалистов в целом. При этом состояние гипоксии, являясь базисным механизмом ответа организма на любые неблагоприятные факторы среды обитания, в том числе и трудового процесса, усугубляется необходимостью адаптации к неблагоприятным факторам высокогорья, присутствующих при выполнении горнорабочими своих профессиональных обязанностей.

Эти обстоятельства формируют две основные проблемы. Это обеспечение высокого качества труда и адаптация специалистов к имеющимся на рабочем месте неблагоприятным условиям, не позволяющим устранить их воздействия известными техническими или организационными методами.

При этом с помощью ЛС, следует обеспечить высокое качество профессиональной деятельности и ускорить процессы адаптации к условиям высокогорья.

3.1 Влияние исследуемых препаратов медиаторного типа действия на психофизиологическое состояние специалистов операторского профиля.

Исследование проведено в стендовых условиях слепым плацебо контролируемым методом, четырьмя сериями. В исследовании приняли участие 98 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 23 - 35 лет.

До приема препарата у исследуемых брали пробы мочи для последующего определения содержания катехоламинов (адреналин, норадреналин, ДОФА, дофамин) и продукта их деградации - ванилил-миндальной кислоты (ВМК).

В первой серии испытуемые (10 человек) получали плацебо и затем через каждые 5 суток последовательно один из следующих ЛП: галоперидол (табл. 1,5 мг, Геден Рихтер А.О. - Венгрия), пророксан (пирроксан, табл. 15 мг, Фармакон ОАО - Россия), анабазина гидрохлорид (гамибазин, таблетки жевательные 3 мг, ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» - Россия), и феназепам (табл. 1 мг, Акрихин ХФК ОАО - Россия).

Во второй серии испытуемые (10 человек) аналогичным образом получали плацебо и 4 других ЛП: вальпроат натрия (ацедипрола сироп 5%, ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» - Россия), экстракт красавки (бекарбон табл. 10 мг, Татхимфармпрепараты ОАО - Россия), изопреналин (изадрин табл. 5 мг, ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» - Россия), йохимбина гидрохлорид (табл. 5 мг, Фармацевтическая компания «Здоровье» ООО - Украина).

В третьей серии испытуемые (10 человек) получали плацебо и через 5 суток - мезокарб (сиднокарб табл. 10 мг, ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» - Россия).

В четвертой серии испытуемые (8 человек) получали плацебо и через 5 суток - пропранолол (обзидан табл. 40 мг, Исис-Хеми ГмбХ - Германия). Препараты и плацебо принимали однократно (табл. 3.1.4).

Таблица 3.1.4 - Дозы препаратов, механизмы их действия и интервал времени между приемом и началом модельной операторской деятельности

Препарат	Доза	Интервал между приемом ЛП и началом деятельности	Механизм действия [3]
Галоперидол	1,5 мг	60 мин	блокирует центральные α - адренергические и особенно сильно – дофаминергические рецепторы
Пророксан	30 мг	60 мин	оказывает периферическое (преимущественно) и центральное α - адреноблокирующее действие
Йохимбина гидрохлорид	10 мг	60 мин	избирательный конкурентный антагонист α_2 -адренорецепторов, активирует адренергические процессы в ЦНС
Пропранолол	40 мг	60 мин	неселективный β - адреноблокатор
Мезокарб	10 мг	60 мин	стимулирует норадренергические и в меньшей степени – дофаминергические рецепторы
Изопреналин	10 мг	30 мин	стимулирует β_1 и β_2 - адренорецепторы
Экстракт красавки	20 мг	60 мин	блокирует преимущественно м-холинорецепторы
Анабазина гидрохлорид	3 мг	30 мин	активирует н-холинорецепторы
Вальпроат натрия	0,5 г	30 мин	ингибирует ГАМК - трансферазу, что приводит к активации ГАМК - рецепторов
Феназепам	1 мг	60 мин	активирует бензодиазепиновые рецепторы

После приема ЛП и по истечении времени необходимого для его всасывания испытуемые в течение 4-х часов осуществляли модельную операторскую деятельность (ОД) с помощью комплексной компьютерной методики «Капитан Немо» [209]

При этом у них определяли следующие психофизиологические параметры: латентный период простой и сложной РВ, сенсомоторной реакции на зрительный стимул, а также показатели РДО, объема, устойчивости и РасВ и объема кратковременной зрительной памяти.

Особенностью методики «Капитан Немо» является то, что предлагаемая ОД объединена общей смысловой задачей, которая позволяет сформировать единую функциональную систему достижения конечного

(общего) результата. Общий результат ОД оценивался по интегральному показателю качества деятельности (ИПКД), представляющему собой сумму набранных баллов, исходя из величин конкретных психофизиологических параметров и успешности выполнения тестов.

По завершении работы у исследуемых измеряли показатели центральной гемодинамики и определяли уровень статического тремора кисти руки [186], а также забирали мочу на определение катехоламинов.

Влияние исследуемых ЛП на функциональное состояние СС оценено по показателям МО и УО, ЧСС, систолическому, диастолическому, среднему артериальному давлению (АДС, АДД и АДср) и ОПС.

Для оценки реакции симпато - адреналовой системы (САС) на прием исследуемых ЛП использовали тригидроксииндолловый метод [204] определения катехоламинов в моче по процедуре, описанной в разделе материалы и методы исследования.

3.1.1. Оценка психофизиологического состояния при приеме исследуемых препаратов

В результате проведенных исследований установлено, что изменение состояния рецепторных систем существенно влияет на качество деятельности операторского типа. Характер изменений зависит от того какие рецепторы и в каком направлении (активация или угнетение) изменяют свою активность.

На фоне приема нейролептика галоперидола (табл. 3.1.1.1) ухудшались функции сенсомоторного реагирования, в частности, увеличивался ($p < 0,05$) латентный период простой сенсомоторной реакции и на уровне статистической тенденции ($p = 0,06$) возрастало время выполнения теста РасВ.

Назначение испытуемым пророксана (пирроксана) приводило к увеличению времени реакции на зрительный стимул при выполнении теста на распределение внимания ($p < 0,05$) и снижению объема кратковременной зрительной памяти ($p < 0,05$), что характеризует отрицательное действие препарата на процессы восприятия и хранения зрительной информации. При этом отмечалось и возрастание тремора (табл. 3.1.1.2).

Таблица 3.1.1.1 - Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4-х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (число исследуемых 10 человек) ($M \pm \sigma$)

Показатель		Плацебо	Галоперидол	Пророксан	Гамибазин	Феназепам
ВПДР на световой сигнал (с)		0.252 ± 0.027	0.275 ± 0.021*	0.254 ± 0.031	0.249 ± 0.025	0.279 ± 0.023*
ССМР на световой сигнал (с)		0.416 ± 0.057	0.411 ± 0.061	0.392 ± 0.047	0.395 ± 0.048	0.421 ± 0.070
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)		1.887 ± 0.770	1.872 ± 0.912	1.969 ± 0.881	2.117 ± 0.892	2.038 ± 0.770*
Тонкие моторные компоненты (число касаний)	динамический тремор	82.89 ± 23.96	85.44 ± 16.18	83.22 ± 23.77	92.22 ± 39.38	95.89 ± 21.04*
	статический тремор(0.5)	35.67 ± 14.27	35.89 ± 15.89	47.11 ± 12.62*	35.11 ± 14.22	30.33 ± 13.28
	статический тремор (1.0)	7.22 ± 5.21	6.56 ± 5.27	12.22 ± 6.11*	7.56 ± 6.56	9.33 ± 6.22
Распределение внимания (с)		0.382 ± 0.056	0.402 ± 0.079	0.437 ± 0.047*	0.401 ± 0.046	0.396 ± 0.071
Объем внимания (с)		24.774 ± 5.188	23.065 ± 5.352	24.828 ± 6.758	23.082 ± 0.559	26.155 ± 4.703
Устойчивость внимания (с)		27.660 ± 6.656	26.665 ± 6.628	27.821 ± 6.587	26.770 ± 6.001	28.011 ± 6.240
Объем кратковременной памяти (баллы)		7.222 ± 0.675	7.400 ± 0.662	6.956 ± 0.514*	7.433 ± 0.446	6.256 ± 0.664
Интегральный показатель качества деятельности (балл)		1662.8 ± 51.49	1658.5 ± 58.49	1631.2 ± 66.82	1622.6 ± 53.34	1527.3 ± 47.93*

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно ($p < 0.05$) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо.

Таблица 3.1.1.2 - Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4-х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (число исследуемых 10 человек) (M±б)

Показатель		Плацебо	Вальпроат натрия	Бикарбон	Изопреналин	Йохимбин
ВПДР на световой сигнал (с)		0.247± 0.028	0.247 ± 0.030	0.251 ± 0.030	0.260 ± 0.033	0.249 ± 0.023
ССМР на световой сигнал (с)		0.406 ± 0.044	0.393 ± 0.045	0.392 ± 0.047	0.430 ± 0.056	0.374 ± 0.035*
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)		1.895 ± 1.021	2.215 ± 1.446	2.082 ± 1.025	2.171 ± 1.042*	2.811 ± 1.014*
Тонкие моторные компоненты (число касаний)	динамический тремор	81.89 ± 17.66	83.22 ± 18.95	83.78 ± 25.66	88.00 ± 19.55	94.12 ± 28.29
	статический тремор(0.5)	23.22 ± 14.59	20.44 ± 13.08	22.67 ± 16.11	22.33 ± 11.63	25.38 ± 16.75
	статический тремор (1.0)	5.78 ± 3.23	11.44 ± 4.08*	7.67 ± 4.69	12.22 ± 5.47*	10.00 ± 3.24*
Распределение внимания (с)		0.362 ± 0.049	0.376 ± 0.060	0.389 ± 0.085	0.369 ± 0.058	0.375 ± 0.054
Объем внимания (с)		24.115 ± 4.752	25.062 ± 5.766	25.317 ± 7.140	25.425 ± 5.568	25.156 ± 6.299
Устойчивость внимания (с)		27.993 ± 4.411	28.420 ± 5.502	27.940 ± 7.866	29.265 ± 9.179	28.186 ± 6.097
Объем кратковременной памяти (баллы)		6.944 ± 0.738	7.189 ± 0.752	7.044 ± 0.664	6.978 ± 0.679	7.175 ± 0.514
Интегральный показатель качества деятельности (балл)		1674.6 ± 67.22	1684.6 ± 72.92	1605.3 ± 60.68	1438.5 ± 53.87*	1569.1 ± 68.81

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно (p<0.05) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо.

Таблица 3.1.1.3 - Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4-х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (M±б)

Показатель	Мезокарб (число исследуемых 10 человек)		Пропранолол (число исследуемых 8 человек)	
	плацебо	препарат	плацебо	препарат
ВПДР на световой сигнал (с)	0.317 ± 0.063	0.258 ± 0.032*	0.279 ± 0.019	0.306 ± 0.039
ССМР на световой сигнал (с)	0.382 ± 0.054	0.382 ± 0.069	0.432 ± 0.050	0.440 ± 0.063
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)	2.230 ± 1.261	2.470 ± 1.034	3.01 ± 1.357	2.653 ± 1.669
Тремор динамический (число касаний)	78.34 ± 19.21	93.78 ± 16.66	80.01 ± 23.85	54.59 ± 21.81*
Распределение внимания (с)	0.494 ± 0.073	0.354 ± 0.051*	0.350 ± 0.108	0.352 ± 0.059
Объем внимания (с)	28.58 ± 6.58	27.37 ± 6.61	22.73 ± 5.74	22.16 ± 5.29
Устойчивость внимания (с)	34.39 ± 8.82	29.16 ± 5.80	26.34 ± 7.55	24.24 ± 4.57
Объем кратковременной памяти (баллы)	6.165 ± 0.941	6.820 ± 0.841	7.26 ± 0.58	7.471 ± 0.395
Интегральный показатель качества деятельности (балл)	1469.6 ± 78.3	1592.4 ± 72.1	1301.3 ± 86.30	1267.7 ± 51.91

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно ($p < 0.05$) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо.

В группе испытуемых, принимавших йохимбина гидрохлорид (табл. 3.1.1.2), уменьшался ($p < 0,05$) латентный период сложной сенсомоторной реакции, что свидетельствует об улучшении функционального состояния систем формирования элементарных операционных компонентов ОД (анализ зрительной информации). Однако прием препарата сопровождался отрицательным влиянием на сенсомоторную координацию (увеличение абсолютного отклонения в тесте РДО) и ухудшением ($p < 0,05$) способности испытуемых к воспроизведению тонких моторных компонентов ОД (усиление тремора). Последний эффект йохимбина гидрохлорида, вероятно, связан с его влиянием на периферические адренорецепторы, т.к. сходное, но более выраженное действие на уровень тремора, оказывал прием изопреналина (изадрина).

На фоне пропранолола (табл. 3.1.1.3) снижался уровень тремора ($p < 0,05$) и улучшались показатели сенсомоторной координации в тесте РДО ($p = 0,08$). Вместе с тем, при приеме пропранолола имело место недостоверное увеличение латентного периода простой и сложной сенсомоторных реакций и увеличивался объем кратковременной зрительной памяти ($p = 0,09$).

Назначение психостимулятора - мезокарба (табл. 3.1.1.3) приводило к выраженному улучшению показателей сенсомоторного реагирования - уменьшению ($p < 0,05$) латентного периода простой сенсомоторных реакций и распределения внимания. В тенденции при приеме препарата увеличивался объем кратковременной зрительной памяти ($p = 0,08$) и улучшался показатель устойчивости внимания ($p = 0,07$).

Однако, если показатели сенсомоторного реагирования, внимания и памяти изменялись в позитивную сторону, то показатели, связанные с сенсомоторной координацией и тонкими моторными компонентами ОД (абсолютное отклонение от цели в тесте РДО и уровень тремора) - ухудшались.

Прием стимулятора β_1 и β_2 - адренорецепторов - изопреналина (табл. 3.1.1.2), сопровождался выраженным усилением тремора ($p < 0,05$),

увеличением абсолютного отклонения от цели в тесте РДО ($p < 0,05$) и недостоверным ухудшением всех остальных исследуемых психофизиологических показателей. При назначении преимущественно периферического М-холиноблокатора - экстракта красавки (табл.3.1.1.2), Н-холиномиметика - анабазина гидрохлорида (табл. 3.1.1.1) и ингибитора ГАМК - трансферазы - вальпроата натрия (табл. 3.1.1.2) статистически значимой динамики исследуемых показателей ОД отмечено не было. При приеме вальпроата натрия в тенденции ($p = 0,07$) увеличивалось абсолютное отклонение от цели в тесте РДО и усиливался тремор ($p = 0,09$). На фоне анабазина гидрохлорида показатели, характеризующие функциональное состояние систем кратковременной оперативной памяти и внимания имели положительную направленность изменений, а показатели сенсомоторной координации и тремора – отрицательную. У испытуемых, принимавших экстракт красавки, большинство исследуемых показателей имели направленность к ухудшению функционального состояния ЦНС.

При приеме бензодиазепинового анксиолитика - феназепама (табл. 3.1.1.1) наблюдалось усиление тремора кисти ($p < 0,05$), увеличение абсолютного отклонения в тесте РДО ($p < 0,05$) и латентного периода простой сенсомоторной реакции ($p < 0,05$).

3.1.2. Оценка функционального состояния сердечно - сосудистой системы при приеме исследуемых препаратов

Проведенные исследования по оценке влияния типичных представителей основных классов ЛС медиаторного типа действия на показатели центральной гемодинамики здоровых добровольцев позволили установить характер изменений сократительной и насосной функции сердечной мышцы, а также устойчивость сосудистого звена под воздействием исследуемых ЛП и в конечном результате определить физиологическую цену достигнутого результата операторской деятельности.

Анализ полученных данных (табл. 3.1.2.1) показывает, что в нормальных условиях при приеме галоперидола статистически достоверных

изменений в показателях центральной гемодинамики по сравнению с группой плацебо не происходит.

При назначении периферического α - адреноблокатора пирроксана (табл. 3.1.2.1) отмечалось статистически достоверное увеличение УО, что в совокупности с увеличением, на уровне тенденции, ЧСС приводило к увеличению МО, а с учетом того, что системное АД практически не изменялось по сравнению с плацебо, то ОПС статистически достоверно снижалось, что связано с включением компенсаторных механизмов.

В группе, принимавшей конкурентного антагониста α_2 - адренорецепторов - йохимбина (табл.3.1.2.2) характер изменений был таким же, как и при приеме пирроксана, однако эти изменения были менее выражены (на уровне тенденции).

При введении неизбирательного β - адреноблокатора пропранолола (табл. 3.1.2.3) изменения в показателях центральной гемодинамики были противоположными по сравнению с α - дреноблокаторами.

Статистически достоверно снижалась ЧСС, на уровне тенденции снижался УО и в конечном итоге на уровне выраженной тенденции снижался МО сердца. При этом тонус магистральных артерий существенно не изменялся. Это возможно связано с тем, что пропранолол способствует централизации кровообращения. Косвенно об этом свидетельствует и увеличение на уровне тенденции ОПС.

При назначении препарата с противоположным эффектом, в частности, стимулятора норадрено - и дофаминорецепторов - мезокарба (табл. 3.1.2.3) существенных изменений в показателях центральной гемодинамики не отмечено, что по видимому обусловлено избирательным действием ЛП на норадренорецепторы, которые определяют способность человека к выполнению операторских функций и в меньшей степени участвуют в обеспечении тонуса сосудов и насосной функции сердечной мышцы.

При приеме стимулятора β_1 и β_2 - адренорецепторов - изопреналина (табл. 3.1.2.1), на уровне выраженной тенденции отмечалось увеличение насосной функции сердечной мышцы, причем как по хронотропному, так и инотропному типам, что выражалось в увеличении ЧСС и величины УО. Эти изменения, соответственно приводили к возрастанию и МО.

При введении периферического холинолитика (экстракт белладонны) бекарбона (табл. 3.1.2.2) статистически значимых изменений в показателях центральной гемодинамики не отмечалось. На уровне тенденции имело место снижение ЧСС, что возможно связано с наличием вагусных эффектов (снижение вагусной импульсации на сердце), характерных для периферических м-холинолитиков. При этом компенсаторно отмечалось увеличение УО. Это в совокупности приводило к стабилизации МО и ОПС по сравнению с плацебо.

В группе, принимавшей н-холиномиметик анабазин (табл. 3.1.2.1) изменения в показателях центральной гемодинамики также были на уровне тенденции. Однако, в отличие от бекарбона эффекта блокады вагуса не отмечалось, о чем свидетельствует увеличение на уровне тенденции ЧСС при приеме гамибазина, а в совокупности с увеличивающимся УО возрастал и МО.

Введение ингибитора ГАМК - трансферазы - вальпроевой кислоты приводящего к увеличению тормозного медиатора ГАМК, существенного влияния на показатели центральной гемодинамики не оказывало (табл. 3.1.2.2).

При введении транквилизатора феназепама (табл. 3.1.2.1) все исследуемые показатели центральной гемодинамики возрастали. Статистически достоверно увеличивался МО и ОПС, что обусловлено увеличением на уровне выраженной тенденции ЧСС и УО.

Таблица 3.1.2.1 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4-х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (число исследуемых 10 человек) (M±б)

Показатель		Плацебо	Галоперидол	Пророксан	Гамибазин	Феназепам
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	116.00 ± 9.45	119.33 ± 10.37	120.78 ± 9.28	121.67 ± 12.78	121.56 ± 13.79
	диастолическое	70.80 ± 7.16	74.33 ± 10.28	72.56 ± 5.88	74.11 ± 10.56	75.33 ± 10.68
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		63.44 ± 9.82	70.44 ± 16.93	67.89 ± 10.45	72.33 ± 21.91	71.89 ± 15.02
Ударный объем (мл)		66.00 ± 14.30	66.65 ± 12.52	76.05 ± 13.38*	76.63 ± 25.19	70.33 ± 13.65
Минутный объем (л)		4.62 ± 1.08	4.64 ± 0.79	5.43 ± 1.12*	5.15 ± 1.60	5.49 ± 0.90*
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		1576.64 ± 462.54	1561.91 ± 173.96	1355.11 ± 294.53*	1510.99 ± 436.58	1319.14 ± 193.89*

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно (p<0.05) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо.

Таблица 3.1.2.2 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4-х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (число исследуемых 10 человек) (M±б)

Показатель		Плацебо	Вальпроат натрия	Бекарбон	Изопреналин	Йохимбин
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	115.88 ± 9.94	114.00 ± 10.45	116.75 ± 9.08	114.25 ± 10.36	120.57 ± 5.86
	диастолическое	59.00 ± 7.11	56.50 ± 10.10	58.75 ± 11.68	54.88 ± 7.85*	58.71 ± 10.40
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		69.62 ± 9.36	69.62 ± 10.27	66.50 ± 14.56	75.75 ± 17.66	75.29 ± 12.11
Ударный объем (мл)		74.44 ± 20.01	78.50 ± 21.73	81.74 ± 20.06	85.67 ± 16.30	83.34 ± 14.21
Минутный объем (л)		6.29 ± 1.51	5.78 ± 1.22	6.29 ± 1.55	6.68 ± 0.98	6.40 ± 1.17
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		1136.01 ± 297.04	1219.51 ± 418.22	1105.04 ± 299.14	975.83 ± 117.93	1143.00 ± 237.15

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно (p<0.05) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо.

Таблица 3.1.2.3 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4-х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (M±б)

Показатель		Мезокарб (число исследуемых 10 человек)		Пропранолол (число исследуемых 8 человек)	
		плацебо	препарат	плацебо	препарат
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	119.50 ± 13.00	116.90 ± 9.50	114.25 ± 15.45	112.88 ± 14.59
	диастолическое	70.70 ± 6.60	72.40 ± 7.70	68.25 ± 12.02	71.38 ± 12.95
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		80.30 ± 15.30	74.10 ± 12.50	62.75 ± 6.40	55.88 ± 5.08*
Ударный объем (мл)		76.00 ± 14.20	66.60 ± 6.70	74.58 ± 34.00	70.94 ± 17.85
Минутный объем (л)		5.75 ± 1.91	4.79 ± ± 1.16	4.679 ± 1.512	3.921 ± 0.794
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		1202.4 ± 288.4	1470.6 ± 340.9	1685.8 ± 415.67	1774.1 ± 289.39

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно ($p < 0.05$) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо.

3.1.3. Оценка функционального состояния симпатoadреналовой системы при приеме исследуемых препаратов

В предыдущих разделах была показана возможность регуляции психофизиологического состояния и центральной гемодинамики здоровых добровольцев исследуемыми ЛП. При этом важным звеном, обеспечивающим профессиональную деятельность, является САС. При воздействии на нее фармакологических средств самым непосредственным образом изменяется характер и структура этой деятельности. Однако до настоящего времени отсутствуют системные исследования, посвященные изучению функциональной активности САС под влиянием ЛП медиаторного типа действия у специалистов операторского профиля. Этому вопросу и посвящен цикл работ, изложенный в данном разделе.

Вследствие того, что основными точками приложения катехоламинов, ДОФА, дофамина и ВМК являются адренорецепторы, нами была исследована динамика их экскреции с мочой при 4 - х часовой деятельности операторского типа и предварительным приемом исследуемых препаратов.

В результате проведенных исследований установлено, что в группах плацебо за период операторской деятельности отмечается статистически достоверное увеличение экскреции с мочой адреналина и норадреналина (табл. 3.1.3.1, 3.1.3.2, 3.1.3.3). Экскреция остальных исследованных катехоламинов (ДОФА и дофамина), а также продукта их деградации ВМК имела направленность к увеличению, но эти изменения были статистически не достоверны.

Эффекты регулирующего действия исследуемых ЛП на уровень экскреции с мочой катехоламинов были проанализированы при сравнении уровня экскреции катехоламинов после операторской деятельности в группе плацебо с аналогичным периодом в группе, принимающей препарат.

Если учесть, что исходные состояния по экскреции конкретного катехоламина во всех группах не отличались от плацебо, то получаемые

различия в группах с препаратами после деятельности свидетельствовали о фармакологическом эффекте соответствующего препарата.

В результате проведенных исследований установлено, что прием центрального дофаминолитика галоперидола существенно не влияет на уровень экскреции исследуемых метаболитов (табл.3.1.3.1). Об этом свидетельствует отсутствие статистически достоверной разницы по экскреции катехоламинов после деятельности в сравнении с группой плацебо.

В группе, принимавшей α - адреноблокатор преимущественно периферического действия отмечалось статистически достоверное снижение экскреции практически всех исследованных катехоламинов и ВМК, за исключением дофамина, уровень экскреции которого по сравнению с плацебо снижался, но не достоверно.

При назначении избирательного α_2 - адреноблокатора йохимбина (табл.3.1.3.2) отмечалось наоборот, увеличение, по сравнению с соответствующей группой плацебо, экскреции с мочой всех метаболитов симпатoadреналовой системы. При этом уровень экскреции адреналина, норадреналина и дофамина был статистически достоверно выше.

Прием тотального β - адреноблокатора пропранолола приводил к статистически достоверному снижению по сравнению с соответствующей точкой плацебо экскреции с мочой адреналина (табл.3.1.3.3) и на уровне тенденции норадреналина и ВМК. При этом экскреция с мочой их предшественников (ДОФА и дофамин) по сравнению с плацебо статистически достоверно увеличивалась.

Назначение психостимулятора мезокарба существенно не влияло на уровень экскреции с мочой исследуемых катехоламинов, их предшественников и ВМК по сравнению с группой плацебо.

Таблица 3.1.3.1 - Показатели активности симпатoadреналовой системы при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (число исследуемых 10 человек) (M±б)

Показатель	Плацебо		Галоперидол		Пророксан		Гамибазин		Феназепам	
	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы
Адреналин (нг/мин)	28.03 ± 14.47	44.16 ± 16.84 #	23.97 ± 15.76	39.44 ± 25.82	34.12 ± 13.06	27.41 ± 14.30 *	33.43 ± 14.74	43.14 ± 20.39	28.50 ± 20.52	46.00 ± 22.53
Норадреналин (нг/мин)	15.82 ± 5.07	27.47 ± 7.11 #	12.57 ± 9.48	22.33 ± 11.32	19.04 ± 5.09	20.85 ± 6.08 *	14.13 ± 6.33	22.47 ± 9.03	14.06 ± 5.56	24.54 ± 8.98
ДОФА (нг/мин)	418.3 ± 228.2	612.4 ± 318.9 #	317.4 ± 230.1	424.2 ± 211.3	407.9 ± 309.8	344.5 ± 205.5 *	385.5 ± 213.0	459.0 ± 334.1	330.6 ± 170.6	436.2 ± 145.4
Дофамин (нг/мин)	280.6 ± 190.2	389.4 ± 468.8	205.4 ± 146.2	260.6 ± 159.1	310.8 ± 188.2	271.3 ± 150.5	262.8 ± 134.2	345.5 ± 121.2	216.9 ± 148.4	290.0 ± 106.9
ВМК (мкг/мин)	2.58 ± 1.25	3.59 ± 1.78	2.51 ± 1.49	3.56 ± 3.00	3.06 ± 1.56	2.12 ± 0.90 *	3.57 ± 2.17	4.04 ± 2.46	2.91 ± 1.60	3.86 ± 2.20

Примечание:

в таблице представлены значения экскреции катехоламинов с мочой (нг/мин) (M ± б);

* - отмечены значения статистически достоверно (p < 0.05) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо

- отмечены значения в группе плацебо статистически достоверно (p < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных

Таблица 3.1.3.2 - Показатели активности симпато - адреналовой системы при выполнении 4-х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (число исследуемых 10 человек) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Вальпроат натрия		Бекарбон		Изопреналин		Иохимбин	
	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы
Адреналин (нг/мин)	24.41 ± 10.75	36.51 ± 13.04 [#]	25.66 ± 14.84	44.08 ± 20.61	28.16 ± 12.21	48.05 ± 24.49	20.39 ± 12.11	39.05 ± 17.52	24.18 ± 12.95	51.28 ± 15.92 [*]
Норадреналин (нг/мин)	10.01 ± 6.47	18.00 ± 9.95	11.77 ± 6.12	20.34 ± 6.90	12.70 ± 6.40	23.83 ± 10.98	9.29 ± 5.55	26.23 ± 5.06 [*]	11.26 ± 7.69	29.48 ± 10.02 [*]
ДОФА (нг/мин)	336.7 ± 145.3	448.8 ± 263.5	368.5 ± 187.0	406.5 ± 241.7	369.5 ± 177.6	435.4 ± 202.1	322.0 ± 148.3	343.9 ± 200.1	338.9 ± 168.9	526.1 ± 270.2
Дофамин (нг/мин)	169.9 ± 88.9	214.4 ± 109.6	170.0 ± 70.8	263.4 ± 120.0	194.9 ± 106.3	245.8 ± 90.4	166.8 ± 107.9	218.8 ± 105.2	154.4 ± 81.8	335.2 ± 80.0 [*]
ВМК (мкг/мин)	2.15 ± 0.97	2.84 ± 1.27	2.24 ± 1.51	3.26 ± 2.02	2.72 ± 1.73	3.04 ± 1.40	1.73 ± 0.83	2.98 ± 1.39	2.11 ± 1.21	2.83 ± 0.89

Примечание:

в таблице представлены значения экскреции катехоламинов с мочой (нг/мин) (M ± б);

* - отмечены значения статистически достоверно (p < 0.05) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо

- отмечены значения в группе плацебо статистически достоверно (p < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных

Таблица 3.1.3.3 - Показатели активности симпато - адреналовой системы при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами медиаторного типа действия (число исследуемых 10 человек) (М ± б)

Показатель	Мезокарб				Пропранолол			
	плацебо		препарат		плацебо		препарат	
	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	через 4 часа	до работы	после работы
Адреналин (нг/мин)	14.753 ± 8.235	18.059 ± 9.153	17.692 ± 8.823	15.405 ± 7.858	16.40 ± 6.41	25.50 ± 9.03	10.67 ± 6.39	14.35 ± 5.23
Норадреналин (нг/мин)	21.25 ± 15.59	39.46 ± 17.67	21.82 ± 16.25	19.36 ± 14.06	15.44 ± 9.21	25.76 ± 12.08	18.19 ± 9.25	20.81 ± 10.46
ДОФА (нг/мин)	406.1 ± 361.0	446.7 ± 239.6	542.4 ± 337.4	466.2 ± 218.6	232.8 ± 151.2	273.5 ± 155.7	283.3 ± 105.4	498.9 ± 114.5
Дофамин (нг/мин)	216.6 ± 180.2	277.9 ± 194.3	148.5 ± 81.3	120.3 ± 105.2	172.2 ± 133.0	189.4 ± 155.1	111.6 ± 109.7	350.4 ± 128.6
ВМК (мкг/мин)	4.576 ± 2.431	5.007 ± 3.501	4.720 ± 3.330	3.448 ± 1.379	2.536 ± 2.381	2.434 ± 1.550	3.810 ± 1.804	2.651 ± 2.434

Примечание:

в таблице представлены значения экскреции катехоламинов с мочой (нг/мин) (М ± б);

* - отмечены значения статистически достоверно (p < 0.05) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо

- отмечены значения в группе плацебо статистически достоверно (p < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных

В группе, принимающей β - адреномиметик изопреналин изменения в экскреции катехоламинов были такие же, как и при приеме мезокарба, за исключением экскреции с мочой норадреналина, экскреция которого по сравнению с группой плацебо после деятельности статистически достоверно возрастала.

В остальных группах, принимавших экстракт красавки (бекарбон), анабазин, вальпроат натрия и феназепам уровень экскреции с мочой исследуемых катехоламинов и их предшественников существенно по сравнению с соответствующей группой плацебо не изменялся.

3.2. Исследование влияния препаратов метаболического типа действия на функциональное состояние человека и предикторы качества его профессиональной деятельности

Для оценки психофизиологического состояния и качества операторской деятельности использовали комплексную методику "Капитан Немо". Также было оценено состояние ССС и САС.

Исследования проведены несколькими сериями. В каждой серии исследований приняли участие здоровые добровольцы - мужчины в возрасте 25 - 36 лет. В серии с исследованием бромантана и мебикса приняло участие по 10 человек в группе. В остальных сериях в каждой группе было по 8 человек.

Все исследования были организованы таким образом, чтобы в каждой серии была обязательна группа сравнения, получавшая плацебо и эти же исследуемые, входили в группы получавшие препараты. Таким образом, были сформированы парные выборки. Используемый в данных исследованиях подход позволил исключить из анализа индивидуальные особенности испытателя-добровольца [207]. Это обусловлено тем, что эти особенности присутствовали, как при приеме плацебо, так и при приеме ЛП.

Исключение индивидуальных особенностей из анализа позволило выявить фармакологическое действие ЛП и добиться статистической достоверности, если она имела место, и при выборке 8 - 10 человек в группе.

Препараты и плацебо испытуемые принимали однократно (табл. 3.2.1).

Таблица 3.2.1 - Препараты, взятые в исследование и интервал времени от приема до начала операторской деятельности.

№ п/п	Препарат	Доза	Доза в лекарственной форме	Начало деятельности после приема
1	АБФ	50 мг	4 табл.	60 мин
2	АБФ + 2 - ЭБГ	250 мг + 50 мг	2 табл. + 4 табл.	60 мин
3	Меклофеноксат	200 мг	1 табл.	60 мин
4	Гидазепам	50 мг	1 табл.	60 мин
5	Бефол	20 мг	1 табл.	60 мин
6	Мебикс	500 мг	3 табл.	60 мин
7	Плацебо	500 мг	2 табл.	60 мин

До приема ЛП у исследуемых отбирали пробы мочи для последующего определения содержания катехоламинов (адреналин, норадреналин, ДОФА, дофамин) и продукта их деградации - ванилил-миндальной кислоты (ВМК), а также измеряли показатели центральной гемодинамики. Через час после приема препарата испытуемые в течение 4 - х часов выполняли ОД. По завершению работы у них измеряли показатели системной гемодинамики и забирали мочу на определение катехоламинов.

3.2.1. Влияние исследуемых препаратов на психофизиологическое состояние специалистов операторского профиля

Для исследования динамики психофизиологического состояния специалистов операторского профиля, как отмечено выше, здоровые добровольцы в течение 4 - х часов выполняли задачу на ПЭВМ, моделирующую операторскую деятельность. Известно, что ЛП метаболического типа действия свой эффект реализуют на уровне систем

энергообеспечения, что позволяет повысить эффективность работы этих систем и ускорить процессы адаптации к воздействию внешних факторов. В данном эксперименте таким факторам выступала 4 часовая деятельность операторского типа. Для того, чтобы выявить этот эффект у исследуемых препаратов, в отличие от предыдущей серии исследований, вся деятельность была разбита на две части. В первую часть вошли результаты ОД за первые два часа, когда исследуемый был менее утомлен, а во вторую за вторые два часа, когда утомление уже накопилось. Сравнение проводили между первыми двумя часами и вторыми двумя часами, а также с группой плацебо. Анализ деятельности в группе, принимающей плацебо осуществлялся в сравнении первых двух часов с двумя последующими. Такой подход позволил выявить действие препарата на психофизиологическое состояние добровольца и сравнить его с плацебо.

В результате проведенного исследования было установлено, что психофизиологическое состояние добровольцев за вторые два часа ухудшается по сравнению с первыми двумя часами. Об этом позволяют судить изменения, полученные в группе плацебо. Практически по всем тестам в этой группе отмечается увеличение времени их выполнения, увеличение разброса в тесте РДО и как результат снижение количества набранных очков по ИПКД. Все эти изменения отмечаются на уровне тенденции, однако в целом они позволяют заключить, что за 4 часа деятельности накапливается определенная усталость.

Прием меклофеноксата, который, как известно, используется в качестве психоэнергизатора, не привел к существенному изменению психофизиологического состояния (табл. 3.2.1.1), а судя по тому, что СС МР, РасВ и координация статистически достоверно ухудшились, можно сделать вывод, что этот ЛП оказывает депримирующее действие на функциональное состояние оператора.

Несколько иное действие отмечается у комбинации препаратов АБФ и 2 - ЭБГ (табл. 3.2.1.1), При их приеме во второй половине деятельности

статистически достоверно увеличивается время реагирования, но при этом статистически достоверно снижается тремор и улучшается показатель оперативной памяти.

В целом качество деятельности имеет тенденцию к улучшению. Увеличение времени реагирования может быть связано с основным фармакологическим эффектом препарата 2 – ЭБГ, входящим в исследуемую комбинацию ЛП. Проведенными ранее исследованиями было показано, что эффект этого ЛП связан с индукцией короткоживущих ферментов цикла Кребса, что сопровождается увеличением наработки макроэргов и соответственно улучшением функции ЦНС. Однако повышенный захват катехоламинов, требуемый в этом случае, приводит к снижению уровня общей активации организма, а этот в свою очередь является причиной увеличения времени реагирования.

Следующими ЛП, взятыми нами в исследования, были ЛП АБФ и бефол. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат бефол, реализующий свой эффект через блокаду моноаминоксидазы, способствует стабилизации психофизиологического состояния человека.

Положительной особенностью действия этого ЛП является то, что при его приеме исследуемые психофизиологические показатели добровольцев во второй половине деятельности изменялись в меньшей степени, чем при приеме плацебо (табл. 3.2.1.2), о чем позволяет судить и ИПКД, который в группе плацебо имел тенденцию к снижению, а в группе принимавшей бефол практически не изменился по сравнению с первой половиной деятельности.

Проведенные ранее [116, 184, 209] исследования показали, что препарат АБФ, стабилизирующий мембраны клеток и обладающий мягким дофаминомиметическим действием, не оказывает существенного влияния на психофизиологическое состояние человека. Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с этими данными.

Таблица 3.2.1.1 - Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами метаболического типа действия (комбинация препаратов АБФ и 2 - ЭБГ и ацефен) (число исследуемых 8 человек, парные выборки) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Меклофеноксат		Комбинация	
	1 половина деятельности	2 половина деятельности	1 половина деятельности	2 половина деятельности	1 половина деятельности	2 половина деятельности
ВПДР на световой сигнал (с)	0.274 ± 0.024	0.306 ± 0.069	0.270 ± 0.025	0.292 ± 0.031	0.269 ± 0.026	0.277 ± 0.024*
ССМР на световой сигнал (с)	0.437 ± 0.043	0.432 ± 0.050	0.431 ± 0.055	0.464 ± 0.039*	0.421 ± 0.031	0.420 ± 0.029
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)	2.610 ± 1.300	3.010 ± 1.950	1.929 ± 1.094	2.615 ± 2.072*	2.423 ± 1.225	2.631 ± 1.614
Тремор динамический (число касаний)	24.49 ± 9.84	23.59 ± 11.81	36.55 ± 24.37	27.63 ± 09.96	21.00 ± 9.40	17.86 ± 8.27*
Распределение внимания (с)	0.317 ± 0.084	0.350 ± 0.108	0.341 ± 0.104	0.422 ± 0.153*	0.345 ± 0.099	0.345 ± 0.106
Объем внимания (с)	24.68 ± 6.38	22.73 ± 5.74	22.79 ± 4.71	25.42 ± 6.20*	21.11 ± 3.33	20.79 ± 5.10
Устойчивость внимания (с)	25.40 ± 6.11	26.34 ± 7.55	26.65 ± 7.00	26.83 ± 6.71	24.00 ± 5.12	24.40 ± 6.47
Объем кратковременной памяти (баллы)	7.46 ± 0.41	7.26 ± 0.58	6.963 ± 1.326	6.825 ± 1.450	7.175 ± 0.889	7.913 ± 0.467*
Интегральный показатель качества деятельности (балл)	1315.4 ± 81.58	1302.3 ± 76.33	1408.0 ± 94.46	1226.8 ± 89.81	1395.4 ± 77.54	1429.5 ± 93.13

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно ($p < 0.05$) отличающиеся от соответствующих первой половины деятельности.

В тоже время, их анализ свидетельствует о том, что не смотря на отсутствие статистически достоверных изменений во второй половине деятельности по сравнению с первой половиной при приеме АБФ-а, динамика изменений по всем исследованным показателям имеет положительную направленность, в отличии от группы плацебо, где отмечается ухудшение психофизиологического состояния, что отражает увеличение времени реагирования, снижение количества баллов в тесте оперативной памяти и в целом снижение качества деятельности (ИПКД). (табл. 3.2.1.3).

Представлялось целесообразным, исследовать препараты, которые, наряду с метаболическими свойствами обладают некоторыми психотропными эффектами. Это особенно может быть полезно для обеспечения высокого качества операторской деятельности в условиях высокогорья.

В результате проведенных исследований было показано, что, как и в предыдущих сериях (табл.3.2.1.3 - 3.2.1.5), 4 - х часовая деятельность приводит к определенному утомлению. В этих двух сериях исследований (табл. 3.2.1.4, 3.2.1.5), как и в предыдущих, было получено ухудшение психофизиологического состояния во второй половине деятельности по сравнению с первыми двумя часами при приеме плацебо.

Так как выборки были парные, кроме метода оценки достоверны по Стьюденту для парных выборок, в серии исследования с препаратом мебикс, нами был использован непараметрический анализ по парному критерию Вилкоксона. Этот подход к обработке результатов также подтвердил данные о формировании утомления в течение 4 - х часовой работы на фоне приема плацебо (табл. 3.2.1.5).

Прием препарата гизазепам (табл. 3.2.1.4), в отличие от феназемапа, существенно не повлиял на психофизиологическое состояние исследуемых. Изменения соответствовали таковым в группе, принимавшей плацебо.

Таблица 3.2.1.2 - Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратом бефол (число исследуемых 8 человек, парные выборки) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Бефол	
	1 половина деятельности	2 половина деятельности	1 половина деятельности	2 половина деятельности
ВПДР на световой сигнал (с)	0.271 ± 0.046	0.280 ± 0.057	0.298 ± 0.040	0.275 ± 0.058
ССМР на световой сигнал (с)	0.412 ± 0.021	0.428 ± 0.024	0.423 ± 0.022	0.429 ± 0.045
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)	2.509 ± 0.791	2.430 ± 0.457	2.519 ± 0.707	2.350 ± 0.279
Тремор динамический (число касаний)	36.41 ± 13.80	39.01 ± 15.10	46.74 ± 17.19	37.99 ± 14.29
Распределение внимания (с)	0.356 ± 0.045	0.427 ± 0.077	0.415 ± 0.077	0.436 ± 0.088
Объем внимания (с)	1.843 ± 0.236	1.960 ± 0.433	1.921 ± 0.176	1.934 ± 0.199
Устойчивость внимания (с)	4.489 ± 1.276	4.341 ± 1.138	3.949 ± 0.923	3.913 ± 0.862
Объем кратковременной памяти (баллы)	4.829 ± 0.135	4.550 ± 0.648	4.713 ± 0.189	4.664 ± 0.236
Интегральный показатель качества деятельности (балл)	2060.8 ± 94.32	1977.1 ± 120.5	2014.1 ± 70.45	2033.4 ± 82.53

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно по критерию Стьюдента ($p < 0.05$) отличающиеся от соответствующих первой половины деятельности.

Таблица 3.2.1.3 - Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратом метаболического типа действия АБФ (число исследуемых 10 человек, парные выборки) ($M \pm \sigma$)

Показатель	Плацебо		АБФ	
	1 половина деятельности	2 половина деятельности	1 половина деятельности	2 половина деятельности
ВПДР на световой сигнал (с)	0.248 ± 0.019	0.252 ± 0.027	0.260 ± 0.016	0.259 ± 0.022
ССМР на световой сигнал (с)	0.401 ± 0.057	0.416 ± 0.057	0.425 ± 0.067	0.409 ± 0.051
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)	1.671 ± 0.861	1.887 ± 0.770	2.804 ± 0.739	2.119 ± 0.913
Тремор динамический (число касаний)	40.89 ± 14.06	41.45 ± 13.92	41.82 ± 16.09	38.01 ± 19.35
Распределение внимания (с)	0.360 ± 0.088	0.382 ± 0.056	0.402 ± 0.057	0.392 ± 0.062
Объем внимания (с)	22.072 ± 4.631	24.774 ± 5.188	24.911 ± 3.229	23.899 ± 4.952
Устойчивость внимания (с)	25.198 ± 4.097	27.660 ± 6.656	26.950 ± 3.863	26.074 ± 4.627
Объем кратковременной памяти (баллы)	8.005 ± 0.593	7.222 ± 0.675	7.401 ± 0.597	7.933 ± 0.740
Интегральный показатель качества деятельности (балл)	1701.7 ± 76.04	1662.8 ± 81.49	1672.3 ± 65.04	1743.2 ± 98.98

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно по критерию Стьюдента ($p < 0.05$) отличающиеся от соответствующих в группе плацебо.

Таблица 3.2.1.4- Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратом гидазепам (число исследуемых 8 человек, парные выборки) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Гидазепам	
	1 половина деятельности	2 половина деятельности	1 половина деятельности	2 половина деятельности
ВПДР на световой сигнал (с)	0.285 ± 0.043	0.304 ± 0.056	0.272 ± 0.081	0.295 ± 0.058
ССМР на световой сигнал (с)	0.451 ± 0.059	0.455 ± 0.013	0.422 ± 0.045	0.455 ± 0.061
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)	2.835 ± 0.602	2.754 ± 0.551	2.798 ± 0.842	2.526 ± 0.505
Тремор динамический (число касаний)	24.49 ± 9.84	23.59 ± 11.81	32.16 ± 9.883	34.78 ± 7.649
Распределение внимания (с)	0.414 ± 0.092	0.419 ± 0.81	0.436 ± 0.107	0.431 ± 0.055
Объем внимания (с)	2.195 ± 0.281	2.266 ± 0.307	2.071 ± 0.314	2.281 ± 0.613
Устойчивость внимания (с)	5.821 ± 1.994	5.806 ± 1.316	4.518 ± 1.191	4.605 ± 0.993
Объем кратковременной памяти (баллы)	4.206 ± 0.525	4.460 ± 0.316	4.613 ± 0.249	4.519 ± 0.306
Интегральный показатель качества деятельности (балл)	1739.9 ± 84.54	1731.6 ± 98.97	1938.3 ± 90.82	1900.8 ± 84.93

Примечание: * - отмечены значения статистически достоверно по критерию Стъдента ($p < 0.05$) отличающиеся от соответствующих первой половины деятельности.

Таблица 3.2.1.5- Показатели психофизиологического состояния человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратом мебикс (число исследуемых 10 человек, парные выборки) (М ± б)

Показатель	Плацебо		Мebикс	
	1 половина деятельности	2 половина деятельности	1 половина деятельности	2 половина деятельности
ВПДР на световой сигнал (с)	0.263 ± 0.012	0.288 ± 0.011 **	0.274 ± 0.005	0.282 ± 0.011
ССМР на световой сигнал (с)	0.409 ± 0.013	0.463 ± 0.024	0.474 ± 0.023	0.434 ± 0.016 *
РДО (отклонение от цели) (усл.ед.)	1,90 ± 0,22	2,18 ± 0,18	1,83 ± 0,21	1,73 ± 0,17
Тремор динамический (число касаний)	27.24 ± 2.03	27.51 ± 2.14	23,0 ± 1,41	23,1 ± 2,14
Распределение внимания (с)	0.36 ± 0.016	0.41 ± 0.018 *	0,46 ± 0,051	0,44 ± 0,040
Объем внимания (с)	23.89 ± 1.521	27.74 ± 1.810 *	24,49 ± 0,83	23,61 ± 1,59
Устойчивость внимания (с)	26.96 ± 1.010	27.74 ± 1.813 *	28,36 ± 1,89	26,18 ± 1,99
Объем кратковременной памяти (баллы)	7,04 ± 0,28	7,02 ± 0,21	7,22 ± 0,21	7,13 ± 0,26
Интегральный показатель качества деятельности (балл)	1663.1 ± 81.56	1485.2 ± 70,45 *	2106.6 ± 73,95	2230.6 ± 98,72

Примечание: отличия показателей от соответствующих первой половины деятельности по парному критерию Вилкоксона: * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$.

Существенных отличий по сравнению с плацебо не было получено и в группе, принимавшей мебикс (табл. 3.2.1.5), за исключением статистически достоверного снижения времени реагирования в тесте сложной сенсомоторной реакции.

В целом качество деятельности на уровне выраженной тенденции выше по сравнению с первой половиной. Эти данные позволяют заключить, что данный препарат, оказывает позитивное влияние на выполнение основных предикторов качества деятельности операторского типа.

3.2.2. Оценка функционального состояния сердечно - сосудистой системы при приеме исследуемых препаратов

В предыдущем разделе были представлены данные о влиянии препаратов с метаболическим действием на функциональное состояние ЦНС и, в частности, психофизиологические функции, ответственные за выполнение человеком операторских задач.

Однако исследования влияния препаратов на качество профессиональной деятельности были бы не полными без оценки их воздействия на базовые системы жизнеобеспечения, в частности сердечно - сосудистую систему, где показатели центральной гемодинамики являются основополагающими.

Проведенные исследования позволили установить, что при приеме плацебо в процессе 4-х часовой работы операторского типа на ПЭВМ отмечается тенденция к снижению системного артериального давления и частоты сердечных сокращений, причем в серии исследований с ацефеном и комбинированным приемом АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом (табл. 3.2.2.1), в группе плацебо, ЧСС снижалось статистически достоверно. При этом для компенсации снижающегося кровотока организм реагировал увеличением УО, что в принципе вкладывается в описанную в литературе реакцию сердечно - сосудистой системы здорового человека, выполняющего монотонную операторскую деятельность [211].

При приеме меклофеноксата и комбинации АБФ с 2 - ЭБГ существенных изменений в показателях центральной гемодинамики, по сравнению с группой плацебо, не отмечалось (табл.3.2.2.1). Это позволяет заключить, что в условиях обычной производственной деятельности ЛП с метаболическим типом действия на системное АД и насосную функцию сердечной мышцы существенного влияния не оказывают.

При назначении препарата АБФ-а (табл. 3.2.2.2), по сравнению с группой плацебо, отмечалось статистически достоверное увеличение УО. В тоже время прием препарата бетафол приводил к статистически достоверному увеличению ДАД (табл. 3.2.2.3). Эти эффекты обусловлены основными фармакологическими свойствами исследуемых ЛП.

Как известно, по литературным данным, препарат АБФ улучшает сократительную способность мышц, в том числе и сердечной, что выражалось в нашем эксперименте в усилении инотропной функции сердечной мышцы.

При исследовании препаратов, обладающих наряду с метаболическими и анксиолитическими свойствами, на показатели центральной гемодинамики установлено, что препарат гизадепам также существенно не влиял на показатели центральной гемодинамики (табл. 3.2.2.4). Эти показатели соответствовали таковым в группе плацебо.

Препарат мексидин, в отличие от гизадепама и группы плацебо, способствовал более выраженному снижению частоты сердечных сокращений. Это снижение было статистически достоверно (табл. 3.2.2.5).

Таблица 3.2.2.1 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и ее коррекция препаратами метаболического типа действия (комбинация препаратов АБФ с 2 - ЭБГ), ацефен) (число исследуемых 8 человек, парные выборки) (M ± б)

Показатель		Плацебо		Меклофеноксат		АБФ + 2 - ЭБГ	
		До работы	После работы	До работы	После работы	До работы	После работы
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	121.63 ±15.93	114.25 ±15.45	117.25 ±15.36	115.25 ±14.50	116.38 ±12.91	116.00 ±13.22
	диастолическое	71.88 ±9.141	68.25 ±12.02	71.63 ±10.94	72.13 ±13.43	72.00 ± 9.34	73.31 ±14.53
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		80.25 ±18.22	60.75 ±11.40*	74.72 ± 8.28	61.88 ± 9.48	89.38 ±39.67	58.17* ± 7.81
Ударный объем (мл)		58.04 ±22.18	74.58 ±34.00	76.25 ±21.94	70.87 ±20.38	53.14 ±22.76	75.06 ±30.68
Минутный объем (л)		4.305 ±0.974	4.327 ±1.512	5.224 ±1.755	4.278 ±0.982	4.223 ±1.520	4.323 ±1.781
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		1714.0 ±338.78	1617.8 ±415.67	1446.1 ±421.47	1682.3 ±413.73	1997.6 ±535.56	1897.6 ±950.32

Примечание : звездочкой отмечены значения статистически достоверно (P < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных

Таблица 3.2.2.2 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и ее коррекция препаратом АБФ (число исследуемых 10 человек, парные выборки) ($M \pm \sigma$)

Показатель		Плацебо после работы		АБФ после работы	
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	122.00 ± 8.32	116.00 ± 9.45	119.59 ± 11.08	122.11 ± 13.62
	диастолическое	85.22 ± 6.91	70.80 ± 7.16	75.27 ± 10.25	74.22 ± 9.23
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		67.85 ± 8.80	63.44 ± 9.82	69.76 ± 14.52	68.11 ± 15.70
Ударный объем (мл)		61.00 ± 13.78	66.00 ± 14.30	69.08 ± 17.71	86.88 ± 16.77 *
Минутный объем (л)		4.31 ± 1.41	4.62 ± 1.08	4.56 ± 1.58	5.57 ± 1.39
Общее периферическое сопротивление (дин $с/см^{-5}$)		1501.06 ± 383.77	1576.64 ± 462.54	1411.39 ± 347.07	1338.08 ± 316.40

Примечание : звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих исходных

Таблица 3.2.2.3 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и ее коррекция препаратом бефол (число исследуемых по 8 человек в группе, парные выборки) (M ± б)

Показатель		Плацебо		Бефол	
		До работы	После работы	До работы	После работы
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	116,4 ± 8,99	110,0 ± 9,64	113,1 ± 6,51	104,3 ± 5,35
	диастолическое	66,42 ± 3,78	65,38 ± 5,63	63,75 ± 4,43	69,29 ± 4,50 *
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		65,86 ± 13,1	58,25 ± 12,5	59,75 ± 10,9	55,57 ± 5,65
Ударный объем (мл)		110,6 ± 15,3	129,0 ± 33,1	122,0 ± 18,0	125,3 ± 14,9
Минутный объем (л)		7,250 ± 1,039	7,409 ± 1,623	6,959 ± 0,585	7,046 ± 1,246
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		947,0 ± 106,0	965,4 ± 185,6	912,5 ± 104,2	995,3 ± 124,8

Примечание : звездочкой отмечены значения статистически достоверно (P < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных

Таблица 3.2.2.4 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и ее коррекция препаратом гидазепам (число исследуемых по 8 человек в группе, парные выборки) ($M \pm \sigma$)

Показатель		Плацебо		Гидазепам	
		До работы	После работы	До работы	После работы
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	107,5 ± 7,56	106,9 ± 9,61	110,6 ± 10,2	105,0 ± 9,26
	диастолическое	66,25 ± 13,8	68,13 ± 8,43	67,5 ± 4,63	67,5 ± 8,45
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		53,88 ± 7,22	51,88 ± 7,24	59,88 ± 8,68	54,75 ± 5,57
Ударный объем (мл)		124,0 ± 21,1	141,3 ± 31,2	122,1 ± 8,13	121,8 ± 33,2
Минутный объем (л)		6,796 ± 1,503	7,232 ± 0,976	7,294 ± 0,988	6,916 ± 1,006
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		1045,3 ± 298,8	950,1 ± 184,5	948,5 ± 151,1	1090,9 ± 211,9

Примечание : звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих исходных

Таблица 3.2.2.5 - Показатели центральной гемодинамики человека при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и ее коррекция препаратом мебикс (число исследуемых по 10 человек в группе, парные выборки) (M ± b)

Показатель		Плацебо		Мибикс	
		До работы	После работы	До работы	После работы
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	123,0 ± 2,88	119,5 ± 4,23	118,4 ± 3,16	118,1 ± 2,76
	диастолическое	57,8 ± 2,79	60,7 ± 2,54	72,8 ± 2,21	71,8 ± 3,42
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		76,5 ± 3,31	72,8 ± 2,59	72,7 ± 4,71	65,5 ± 3,62 *
Ударный объем (мл)		76,4 ± 2,16	77,6 ± 5,89	76,1 ± 7,96	82,4 ± 9,39
Минутный объем (л)		5,83 ± 0,27	5,60 ± 0,39	5,55 ± 0,79	5,30 ± 0,66
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		1260 ± 62	1335 ± 88	1531 ± 164	1637 ± 219

Примечание: звездочкой отмечены значения статистически достоверно (P < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных

3.2.3. Оценка функционального состояния симпатoadреналовой системы при приеме исследуемых препаратов

Наряду с ССС, в поддержании оптимального функционального состояния человека как оператора, большое значение имеет, состояние медиаторных систем, где ведущая роль принадлежит САС. В предыдущем исследовании активности САС при коррекции ее ЛП медиаторного типа действия показано, что они существенно изменяют ее активность, особенно это выражено у ЛП с эффектами блокаторов соответствующих систем. Анализ изменений в этой системе у ЛП метаболического типа действия позволяет, выявить особенности их эффектов, понять механизм реализации этих эффектов и возможную степень изменения качества профессиональной деятельности.

В результате проведенных исследований установлено, что 4-х часовая операторская деятельность приводит к некоторой активации САС, что было получено и при исследовании спектра фармакологической активности у ЛП медиаторного типа действия. Причем в большей степени отмечается увеличение экскреции с мочой норадреналина. Такие изменения были характерны практически для всех серий, где были группы плацебо. При этом в сериях с исследованием ЛП меклофеноксат, комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом и мебикса увеличение норадреналина в сравниваемых группах плацебо было статистически достоверным. Остальные исследованные метаболиты САС возрастали статистически не достоверно. Это связано в большей степени с ограниченной выборкой случаев (8 - 10) в группах и большим разбросом показателей при использовании нами метода оценки активности метаболитов САС. Однако отмеченные изменения в группах плацебо повторялись от серии к серии, и это позволяет сделать вывод о том, что полученные изменения являются закономерными. Эти изменения свидетельствуют о напряжении САС при выполнении операторских функций, причем в большей степени, как известно по литературным данным, в таких случаях отмечается увеличение норадреналина. Это получено и в ходе наших исследований (табл.3.2.3.1 – 3.2.3.29).

Таблица 3.2.3.1 - Показатели активности симпатoadреналовой системы при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратами метаболического типа действия (число исследуемых 8 человек, парные выборки) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Меклофеноксат		АБФ + 2 - ЭБГ	
	До работы	После работы	До работы	После работы	До работы	После работы
Адреналин (нг/мин)	16.83 ± 3.40	17.61 ± 3.50	17.19 ± 3.84	21.87 ± 8.00	16.35 ± 3.44	17.79 ± 3.83
Норадреналин (нг/мин)	16.26 ± 1.62	20.40* ± 2.27	29.34 ± 3.54	30.00 ± 2.60	32.88 ± 4.02	39.54 ± 4.43
ДОФА (нг/мин)	380.0 ± 68.3	588.5 ± 147.8	344.1 ± 66.4	496.2 ± 128.9	516.2 ± 155.3	552.8 ± 100.5
Дофамин (нг/мин)	165.5 ± 29.7	153.1 ± 29.2	204.6 ± 150.4	249.3 ± 78,7	255.0 ± 63,9	288.6 ± 44,1
ВМК (мкг/мин)	4.416 ± 0.360	5.328 ± 0.461	4.640 ± 0.515	4.800 ± 0.239	4.563 ± 0.487	6.050* ± 0.590

Примечание :* звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих исходных значений

Таблица 3.2.3.2 - Показатели активности симпатoadренaлoвoй системы при выполнении 4 - х часoвoй деятельности oпepaтopскoгo типa и eгo кoрpeкция пpeпapaтoм AБФ (числo иccлeдуeмыx пo 10 чeлoвeк в гpyппe, пapные выбoрки) (M ± б)

Показатель	Плaцeбo		AБФ	
	До paбoты	Пocлe paбoты	До paбoты	Пocлe paбoты
Aдрeнaлин (нг/мин)	28,83 ± 15,47	41,16 ± 17,84	25,86 ± 9,95	43,51 ± 11,96
Нopaдрeнaлин (нг/мин)	12,82 ± 5,07	22,47 ± 10,11	13,33 ± 4,07	25,84 ± 8,38
ДOФA (нг/мин)	418,3 ± 228,2	612,4 ± 635,8	355,2 ± 127,4	482,4 ± 238,8
Дoфaмин (нг/мин)	280,6 ± 190,2	389,4 ± 468,8	226,5 ± 106,0	335,5 ± 137,2
BMK (мкг/мин)	2.58 ± 1.25	3.59 ± 3.28	3.34 ± 2.08	4.70 ± 2.07

Таблица 3.2.3.3 - Показатели активности симпатoadреналовой системы при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратом бефол (число исследуемых по 8 человек в группе, парные выборки) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Бефол	
	До работы	После работы	До работы	После работы
Адреналин (нг/мин)	19,96 ± 2,98	26,28 ± 3,58	28,68 ± 4,01	24,16 ± 3,57
Норадреналин (нг/мин)	16,44 ± 2,59	20,52 ± 3,91	28,04 ± 5,25	21,88 ± 2,97
ДОФА (нг/мин)	527,4 ± 130,6	880,7 ± 244,9	593,6 ± 117,0	750,9 ± 175,2
Дофамин (нг/мин)	167,6 ± 44,3	262,9 ± 65,6	181,6 ± 63,5	325,8 ± 82,1

Таблица 3.2.3.4 - Показатели активности симпатoadреналовой системы при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратом гизадепам (число исследуемых по 8 человек в группе, парные выборки) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Гизадепам	
	До работы	После работы	До работы	После работы
Адреналин (нг/мин)	15,63 ± 2,08	17,73 ± 3,75	10,17 ± 7,90	22,48 ± 6,08
Норадреналин (нг/мин)	14,16 ± 3,20	20,72 ± 4,53	15,24 ± 4,78	22,08 ± 5,01
ДОФА (нг/мин)	373,5 ± 111,8	197,3 ± 131,86	321,5 ± 169,0	344,3 ± 121,05
Дофамин (нг/мин)	254,7 ± 85,9	134,7 ± 79,2	136,2 ± 54,6	148,2 ± 60,2

Таблица 3.2.3.5 - Показатели активности симпатoadреналовой системы при выполнении 4 - х часовой деятельности операторского типа и его коррекция препаратом мебикс (число исследуемых по 10 человек в группе, парные выборки) (M ± б)

Показатель	Плацебо		Мибикс	
	До работы	После работы	До работы	После работы
Адреналин (нг/мин)	16,9 ± 3,95	17,6 ± 2,98	18,3 ± 4,04	17,0 ± 3,63
Норадреналин (нг/мин)	26,4 ± 4,51	37,2 ± 2,28 *	22,3 ± 2,58	21,9 ± 1,79
ДОФА (нг/мин)	399,7 ± 90,85	507,5 ± 87,05	483,0 ± 120,8	475,3 ± 96,63
Дофамин (нг/мин)	195,3 ± 42,2	246,4 ± 53,8	184,7 ± 25,3	219,8 ± 36,0

3.3. Заключение по главе 3

В настоящее время имеется большое число публикаций, посвященных вопросам влияния лекарственных препаратов на психофизиологическое состояние специалистов, выполняющих операторские функции [184, 212, 213]. Однако они, как правило, посвящены конкретному препарату или конкретной фармакологической группе, а системных исследований с анализом изменений в организме оператора под влиянием тех или иных групп лекарственных средств в настоящее время отсутствует. Это, в свою очередь не позволяет перейти к решению второго вопроса, отмеченной выше проблемы - ускорение адаптации к условиям высокогорья. Для последовательного решения этой проблемы на первом этапе представлялось целесообразным исследовать влияние типичных представителей основных классов лекарственных средств на функциональное состояние человека и основные предиктора качества профессиональной деятельности.

Имеющиеся литературные данные [213] свидетельствуют, что влияние лекарственных препаратов на качество профессиональной деятельности неоднозначно.

По современным представлениям, синаптическая передача возбуждения в центральной и периферической нервной системе осуществляется при участии эндогенных химических веществ - нейромедиаторов (нейротрансмиттеров). Выделяясь в процессе нервного возбуждения из нервных окончаний, они воздействуют на постсинаптические рецепторы, что сопровождается соответствующим физиологическим ответом. К числу нейромедиаторов относятся ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК и ряд других эндогенных соединений. Рецепторы, с которыми они связываются (то есть являются по отношению к ним эндогенными лигандами), называются

соответственно холинергическими, адренергическими, дофаминергическими, серотонинергическими, ГАМКергическими и т. д.

Целый ряд современных синтетических лекарственных средств имеют структурное сходство с эндогенными нейромедиаторами. Связываясь с соответствующими рецепторами, они вызывают физиологические эффекты, близкие к эффектам эндогенных лигандов, то есть действуют как агонисты (холиномиметические вещества, адреномиметические препараты и т.д.). Однако синтетические аналоги эндогенных нейромедиаторов могут, связываясь с рецепторами, препятствовать действию эндогенных лигандов, то есть являться их антагонистами (антихолинергические средства, адреноблокирующие препараты и т.д.).

Для решения фундаментальной проблемы по оценке влияния препаратов, регулирующих передачу информации нейромедиаторами, нами были взяты типичные представители основных классов лекарственных средств. Полученные данные свидетельствуют о том, что все исследуемые препараты в большей или меньшей степени способствовали изменению отдельных показателей модельной ОД (табл. 3.3.1). При этом следует учитывать, что назначение центрального дофаминолитика (галоперидола) приводит к ухудшению преимущественно простых сенсомоторных компонентов ОД. В то время, как препараты, влияющие на α - адренорецепторы (пропоксан и йохимбина гидрохлорид), изменяют в большей степени ее сложные сенсомоторные компоненты.

Блокада β - адренорецепторов (пропранолол) незначительно изменяет характер простых моторных компонентов ОД, что выражается в некотором ухудшении сенсомоторного реагирования, но при этом улучшается сенсомоторная координация и способность к воспроизведению тонких моторных компонентов ОД.

Таблица 3.3.1 - Сводная таблица изменений основных предикторов качества операторской деятельности

Показатель	Галоперидол	Пророксан	Йохимбин	Пропранолол	Мезокарб	Изопреналин	Бекарбон	Гамибазин	Вальпроат натрия	Феназепам
Сенсомоторное реагирование	--	±	±	-	++	-	±	±	±	--
Сенсомоторная координация	±	-	--	+	-	-	-	-	-	-
Тонкие моторные компоненты	±	--	-	++	±	--	-	-	--	-
Аналитические функции оператора	±	+	++	±	±	-	+	+	+	-
Внимание	±	-	-	±	++	-	-	+	-	-
Оперативная память	+	--	+	+	+	±	+	+	+	-
Интегральный показатель качества деятельности (балл)	±	-	-	-	+	-	-	+	+	--

Примечание: ± отмечены значения, не отличающиеся от плацебо; -- отмечены значения которые статистически достоверно хуже для операторской деятельности, чем в плацебо; - отмечены значения которые на уровне выраженной тенденции хуже для операторской деятельности, чем в плацебо; ++ отмечены значения которые статистически достоверно лучше для операторской деятельности, чем в плацебо; + отмечены значения которые на уровне выраженной тенденции лучше для операторской деятельности чем в плацебо

При назначении ЛП с центральным адренопозитивным действием, в частности мезокарба, изменения ОД носят наиболее оптимальный характер. Из всех исследованных показателей нарушались только тонкие моторные компоненты (усиление тремора) и ухудшалась сенсомоторная координация ($p=0,09$). Избирательная активация периферических β - адренорецепторов (изопреналин) ухудшает практически все показатели ОД.

Изменение функциональной активности холинорецепторов не приводит к статистически достоверному ухудшению показателей ОД. Спектр

фармакологической активности вальпроата натрия (стимулятора ГАМК-ергических процессов), практически полностью повторяет характер изменений при приеме блокатора м-холинорецепторов - экстракта красавки.

В значительной степени психофизиологическое состояние ухудшается при назначении бензодиазепинового анксиолитика - феназепама. При этом отмечается негативная динамика показателей сенсомоторного реагирования и координации, нарушаются тонкие моторные компоненты.

Для анализа изменений качества ОД в группе препаратов медиаторного типа действия, нами была взята разница между величинами ИПКД в группах испытуемых, принимавших препараты и плацебо. При приеме мезокарба, вальпроата натрия и анабазина гидрохлорида ИПКД был несколько выше, чем в группе плацебо, несмотря на ухудшение некоторых психофизиологических функций. Расстройство сенсомоторного реагирования при приеме галоперидола компенсировалось улучшением других психофизиологических параметров, что сохраняло величину ИПКД на уровне плацебо.

Полученные данные позволяют предположить, что при ухудшении отдельных показателей ОД ЦНС стремится компенсировать до определенного уровня качество деятельности в целом. Остальные препараты снижали ИПКД по сравнению с плацебо, причем при приеме феназепама и изопреналина это влияние было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Обобщая полученные данные, полученные при изучении влияния исследуемых ЛП на показатели центральной гемодинамики, можно заключить, что наиболее значимое влияние оказывают периферические α - адреноблокаторы. Их действие связано с положительным инотропным эффектом на сердечную мышцу (пирроксан) (табл. 3.3.2). Для всех α - адреноблокаторов, как центральных, так и периферических характерно регулирующее действие на тонус сосудов.

У β - адреноблокаторов основной гемодинамический эффект связан с наличием отрицательного хронотропного действия. При этом отмечается снижение и сократительной способности сердечной мышцы, и пульсового давления.

Таблица 3.3.2 - Сводная таблица гемодинамических эффектов исследуемых препаратов

Показатель		Галоперидол	Пророксан	Йохимбин	Пропранолол	Мезокарб	Изопrenalин	Бекарбон	Гамбазин	Вальпроат натрия	Феназепам
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	систолическое	+	+	+	-	±	±	±	+	-	+
	диастолическое	+	+	±	+	+	--	±	+	-	+
Частота сердечных сокращений (уд/мин)		+	+	+	--	-	+	-	+	±	+
Ударный объем (мл)		±	++	+	-	-	+	+	+	+	+
Минутный объем (л)		±	++	±	-	-	+	±	+	-	++
Общее периферическое сопротивление (дин с/см ⁻⁵)		±	--	±	+	+	-	±	+	+	--

Примечание: ± отмечены значения, не отличающиеся от плацебо; -- отмечены значения которые статистически достоверно ниже, чем в плацебо; - отмечены значения которые на уровне выраженной тенденции ниже чем в плацебо; ++ отмечены значения которые статистически достоверно выше, чем в плацебо; + отмечены значения которые на уровне выраженной тенденции выше, чем в плацебо

Следует отметить, что при приеме центрального норадреномиметика спектр гемодинамических изменений близкий в периферическому β - адреноблокатору, при этом отрицательный хронотропный эффект был статистически не достоверен.

Периферический β - адреномиметик имеет практически диаметрально противоположные гемодинамические эффекты по сравнению с β -

адреноблокатором, за исключением того, что хронотропный эффект у него имеет только тенденцию к увеличению.

Периферический м - холинолитик практически не оказывает существенного действия на показатели центральной гемодинамики, в то время как центральный н - холиномиметик способствует некоторому возрастанию всех исследуемых гемодинамических показателей.

Увеличение ГАМК несколько снижает АД, но при этом имеется тенденция к положительному инотропному действию.

Все исследуемые показатели возрастают при введении бенздиазепинового транквилизатора, причем минутный объем статистически достоверно.

Обобщая полученные данные, следует оценить насколько качество профессиональной деятельности, а в нашем случае это ИПКД, зависит от изменений, вызываемых приемом исследуемых препаратов в функциональном состоянии ЦНС и САС.

По имеющимся литературным данным [214] возможным инструментом для выявления закономерностей адаптации организма к воздействию фактору является корреляционный анализ. Показано, что с напряжением адаптивных процессов изменяемость физиологических, гемодинамических и биохимических показателей возрастает. Это сопровождается возрастанием величины и числа коэффициентов корреляций. По завершении этих процессов величина и число коэффициентов корреляции снова снижаются. Это и является объективным критерием выявления перехода организма на новый уровень функционирования.

Как отмечено выше, в настоящее исследование были взяты ЛП, в той или иной степени, влияющие на передачу медиаторов. При этом следует отметить, что на качество операторской деятельности, по результатам проведенных исследований, существенное влияние оказывает САС. Для того, чтобы оценить возможность этого предположения применительно к настоящему

исследованию, определена величина корреляционных пар между психофизиологическими показателями (предикторами качества операторской деятельности) и показателями экскреции с мочой катехоламинов, их предшественников и ВМК. Такой подход позволил выявить те ЛП, которые наиболее существенно влияют на САС и как следствие на качество ОД.

В результате проведенного корреляционного анализа для каждого ЛП была получена корреляционная матрица, из которой были выбраны коэффициенты корреляции с достоверным уровнем.

Оказалось, что в группах, принимающих ЛП пророксан, пропранолол, изопреналин, йохимбин, феназепам и бикарбон, число корреляционных пар было выше, чем в группе плацебо, что свидетельствует о существенном влиянии этих ЛП на исследуемые психофизиологические показатели. В группах, принимающих гамибазин, вальпроат натрия и мезокарб, число корреляционных пар было ниже, чем в группе плацебо. В группе принимающей нейролептик с дофаминолитическими свойствами галоперидол, число корреляционных пар равнялось таковому в группе плацебо. Это позволяет сделать вывод, что эти ЛП по спектру фармакологической активности близки к физиологическому ответу организма на предложенную модельную ОД.

При сравнении этих данных с интегральным показателем деятельности (ИПКД) установлено, что в группах, где число корреляционных пар меньше или равно плацебо, интегральный показатель деятельности (ИПКД) выше плацебо.

В группах, где число корреляционных пар больше, чем в группе плацебо, наоборот, показатель качества деятельности ниже, чем в группе плацебо.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ЛП медиаторного типа действия способны ухудшать функционально состояние систем, отвечающих за качество ОД, что обуславливает необходимость учитывать их влияние на профессиональную деятельность при приеме их в качестве корректоров в условиях высокогорья. При этом позитивным действием на качество ОД

обладают те ЛП, которые в той или иной степени повторяют или находятся в таком же тренде изменений, как физиологические реакции организма на операторскую нагрузку.

Однако для решения вопроса возможности ускорения адаптации человека, выполняющего профессиональные обязанности, к условиям высокогорья кроме коррекции нейротрансмиссии необходима коррекция процессов энергообразования в клетке. Как известно, такими свойствами обладают ЛП, способные корректировать те или иные звенья системы энергообеспечения клетки. Так же представляется перспективным исследовать возможность коррекции сразу и процессы энергонаработки и нейротрансмиссии. Для ответа на это вопрос был проведен блок исследований, где в качестве исследуемых ЛП были взяты препараты с антигипоксической и актопротекторной активностью, а также ЛП, имеющие в спектре своей активности как способность регулировать метаболические процессы в клетке, так и нейротрансмиссию. Так как основным требованием к таким ЛП является их возможность обеспечить качество профессиональной деятельности на высоком уровне, основным критерием был взят критерий утомления, выражающийся в ухудшении психофизиологических показателей по отношению их к обеспечению высокого качества профессиональной деятельности. Для этого объем выполняемой программы был разделен на две части. Каждая выполнялась по два часа, и первая часть сравнивалась со второй.

В результате проведенных исследований отобранных в эту группу ЛП было установлено, что взятая в качестве модели ОД, выполняемая в течение 4 -х часов вызывает достаточно выраженное утомление, о чем свидетельствуют ухудшающиеся показатели психофизиологического состояния во второй половине деятельности по сравнению с первой. Исследуемые ЛП в той или иной степени способны стабилизировать психофизиологическое состояние во второй части исследования по отношению к первой.

Наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у комбинации препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом. Эти ЛП при их приеме за час до тестирования способны повышать ИПКД, несмотря на накапливающуюся усталость во 2 половине деятельности, что является следствием позитивного их действия на тонкие моторные компоненты и оперативную память. Однако некоторое увеличение времени сенсомоторного реагирования определило необходимость обратить внимания на депримирующий эффект 2 – ЭБГ-а

На второе место в плане положительной коррекции исследуемых психофизиологических показателей можно поставить АБФ. Хотя при приеме этого препарата статистически достоверных изменений отмечено не было, но все имеющиеся изменения имели положительную направленность и улучшали ИПКД по сравнению с плацебо. Схожим с АБФ действием обладал и ЛП мебикс. Динамика психофизиологического состояния имела такую же направленность.

Препараты бефол и гизадепам, реализующие свой эффект с участием медиаторных систем за счет вмешательства в метаболизм клетки, в отличие от классических препаратов медиаторного типа действия, исследованных в первой группе, не оказывали отрицательного действия на психофизиологическое состояние.

Несмотря на выраженное влияние меклофенаксат на образование макроэргов [211] в клетке, его прием существенно ухудшал психофизиологическое состояние, что возможно связано с его выраженным холинопозитивным действием, что не позволяет развиваться положительному действию на энергообразование в клетке.

Особенности ЛП с метаболическим типом действия имеют отражение и на показателях гемодинамики. Так четырех часовая операторская деятельность приводит к снижению системного АД. В качестве компенсации отмечается повышение ЧСС, что позволяет усилить перфузию органов и систем организма

и тем самым обеспечить необходимый объем выработки энергии. Однако прием исследуемых ЛП, и в частности, комбинации АБФ с 2 - ЭБГ и меклофеноксата в отличие от соответствующей группы плацебо не приводил к статистически достоверному увеличению этого показателя, позволяющему в группе плацебо обеспечить необходимый уровень снабжения организма энергоресурсами. Это обусловлено, способностью этих ЛП активировать процессы энергообразования в органах и системах организма.

АБФ, будучи регулятором калиевых каналов, при монотонной деятельности вызывал увеличение УО. Бефол, являясь опосредованным сератонинимитиком, способствует увеличению тонуса гладкой мускулатуры стенок сосудов и этим, возможно, и обусловлено повышение ДАД в нашем исследовании.

ЛП мебикс, будучи регулятором поставки жирных кислот в клетку наиболее полно реализует свой эффект на миоцитах, что приводит на системном уровне к статистически достоверному снижению ЧСС.

Таким образом, по регуляции функциональной активности ССС наиболее выраженным действием обладает комбинация ЛП, на второе место можно поставить АБФ с мебиксом, на третье бефол, и практически не оказывал влияния на ССС гизадепам.

Оценивая состояние САС, являющееся ключевой при обеспечении высокого качества профессиональной деятельности следует отметить, что в группе плацебо, так же как и в серии исследований с ЛП медиаторного типа действия, отмечается ее активация во время модельной деятельности, причем в большей степени основного медиатора регулирующего ее - норадреналина. Следует отметить, что препараты меклофеноксат, комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом и мебикса способствовали меньшей экскреции норадреналина по сравнению с группой плацебо. Об этом позволяет судить тот факт, что если в группе плацебо эти изменения были достоверны, то в группах принимающих

отмеченные ЛП, таких изменений не отмечалось. Остальные исследованные ЛП существенного влияния на активность САС не оказали. Скорость экскреции всех исследованных метаболитов была практически такая же, как и в соответствующих группах плацебо. С учетом того, что в группах принимающих меклофеноксат, комбинацию АБФ с 2 - ЭБГ и мебикса не отмечалось статистически достоверное увеличение скорости экскреции норадреналина, а в тоже время в группе плацебо такие изменения отмечались, можно сделать вывод о том, что эти ЛП обеспечивают нейроны необходимым количеством макроэргов. Такое действие ЛП следует рассматривать как положительное, т.к. способствует увеличению функциональных резервов организма и повышению его устойчивости, в том числе и неблагоприятным факторам производственной среды.

Таким образом, проведенные стендовые исследования из групп лекарственных препаратов, для решения основной проблемы - повышения активности процессов адаптации к экстремальным факторам, наиболее предпочтительными являются ЛП, обладающие метаболическим действием.

Из этой группы ЛП целесообразно для дальнейшего изучения возможности коррекции процессов адаптации к производственной деятельности в условиях высокогорной гипоксии исследовать препараты, обладающие антигипоксической и актопротекторной активностью.

ГЛАВА 4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КРАТКОСРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ВЫСОКОГОРЬЯ.

Представленные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что ЛП оказывают достаточно выраженное действие на функциональное состояние органов и систем, участвующих в обеспечении эффективной деятельности операторского типа. При этом у ЛП медиаторного типа действия это свойство более выражено, по сравнению с ЛП, реализующими свой эффект на уровне метаболических систем. Однако если учесть, что необходимо обеспечить работоспособность специалистов высокогорных шахт, то не менее важным является вопрос ускорения процессов адаптации к условиям высокогорья. Если учесть, что в трудовой деятельности горнорабочих преобладает физический труд, то необходимо, чтобы искомые препараты, по крайней мере, не ухудшали функциональное состояние организма при физических нагрузках в условиях высокогорья.

Естественно, что ведущим осложняющим фактором в данных условиях является пониженное парциальное давление кислорода (а также углекислого газа) во вдыхаемом воздухе. Это приводит к развитию гипоксической гипоксии, осложненной гипоксической гипоксией. Состояние гипоксической гипоксии по своей патофизиологической структуре, имея существенные отличия от других видов гипоксий, в том числе циркуляторной, имеющей место при гипертермии, сходно с ними по главному компоненту - дефициту кислорода, доставляемого в ткани организма.

Однако высокогорная гипоксия не является единственным стрессирующим фактором при пребывании человека в условиях высокогорья. В данном случае действует весь комплекс климато - географических факторов, присущих высокогорью. Сюда следует включить и резкие суточные перепады температуры воздуха, сильные ветры, быстрое изменение погодных условий, высокую инсоляцию, возможность одновременного перегрева и охлаждения поверхности тела (градиент температур тень - солнце) и т.д.

С учетом описанного, наиболее адекватной может быть модель, приближенная к реальным условиям. Такая модель деятельности здорового человека в реальных условиях средне- и высокогорья была выбрана для проведения данных исследований, задачей которых было изучить возможность ускорения адаптации здорового человека к условиям профессиональной деятельности при воздействии комплекса факторов высокогорья.

Для выбора исследуемых ЛП мы руководствовались двумя принципами: во-первых, препарат должен обладать противогипоксическими свойствами и, во-вторых, неспецифическим стресс - протекторным действием. По имеющимся литературным данным [9], основным патогенетическим звеном при гипоксии является энергообмен. На основе исследований его нарушений была разработана классификация путей коррекции гипоксических состояний [215]. Эта классификация включает:

1. Антигипоксанты, улучшающие транспорт кислорода к тканям:

а) Увеличение кислородной емкости крови. Эффективных фармакологических препаратов, представляющих данную группу, на сегодня нет.

б) Повышение сродства гемоглобина к кислороду. Несмотря на наличие обширного перечня препаратов, вызывающих сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево или вправо, невозможно выделить какое - либо средство

с улучшающим действием на транспорт кислорода, вероятность его узкоспецифического влияния, видимо, незначительна.

2. Антигипоксантаы, сохраняющие энергетические функции клеток при дефиците кислорода:

а) Снижение кислородного запроса. Вещества подобного типа действия, должны повышать эффективность использования кислорода для продукции макроэргических соединений. Этого можно добиться снижением кислородного запроса тканей при перераспределении кислорода между органами по их жизненной значимости. На уровне окислительных систем это возможно в условиях снижения потребления кислорода. При этом снижается основной обмен и наступает умеренная гипотермия. Такая картина, например, наблюдается под влиянием гутими́на и бензо́мопина. Снижение кислородного запроса можно достичь при ингибировании нефосфорилирующего окисления. Кроме того, торможение перекисного окисления липидов (протекающего ферментативно и неферментативно) можно добиться применением антиоксидантов, для которых характерны и некоторые свойства антигипоксантаов. Однако, антиоксиданты более эффективны в постгипоксическом периоде, когда и наблюдается дефицит антиоксидантной системы.

б) Повышение антигипоксической резистентности. Для этого необходимо активировать гликолиз и глюконеогенез. Подобное действие характерно для 2 – ЭБГ-а, гутими́на и бензо́мопина. Нарботка АТФ возможна также при оптимизации реакций в цикле трикарбоновых кислот. Это может иметь место при действии натрия оксибутирата и глутаминовой кислоты [216].

в) Образование искусственных редокс - систем. В данном случае имеются в виду вещества, способные содействовать акцептированию и транспорту электронов от восстановленных коферментов, блокирующих течение энергодающих реакций, к эндогенным акцепторам при условии сохранения

фосфорилирования [217]. К подобным веществам относятся цитохром С и анилино - метил - орто - бензохинон [218], а также гипоксен [219].

г) Стабилизация биологических мембран. Данный механизм занимает существенное место в действии антигипоксантов. Благодаря стабилизации митохондриальных мембран предупреждается разобщение окислительного фосфорилирования, а стабилизацией лизосомальных и плазматических мембран предотвращается ферментемия [220, 221]. Было установлено, что гутимин и близкие к нему соединения, а также переносчики электронов способны защищать мембраны. Такое действие присуще антиоксидантам и препаратам адамантанового ряда, в частности АБФ.

Известно, что многие из перечисленных веществ и препаратов обладают и стресс - протекторным действием. Поэтому с учетом реально существующих препаратов для дальнейших исследований были отобраны: 2 – ЭБГ, АБФ их комбинация АБФ с 2 - ЭБГ и гипоксен.

4.1. Исследование возможности коррекции адаптации организма человека к условиям среднегорья

На первом этапе была изучена возможность коррекции адаптации организма человека к условиям среднегорья (высота 1670 метров над уровнем моря). С этой целью в течение 10 дней на высоте 1670 метров, где находился базовый лагерь, была исследована реакция организма человека к условиям среднегорья и его способность выполнять ОД. Одновременно проверено и влияние на динамику этих показателей комбинации отобранных для исследования ЛП АБФ с 2 - ЭБГ (совместный прием 2 - ЭБГ 250 мг и АБФ 200 мг). Также были проведены исследования, позволившие оценить возможности фармакологической коррекции адаптивных процессов отобранными препаратами и в условиях краткосрочного пребывания в условиях среднегорья.

4.1.1. Организация исследований адаптации организма человека к условиям среднегорья.

В исследовании влияния 10 суточного пребывания в базовом лагере на высоте 1670 метров приняло участие 13 здоровых добровольцев - мужчин в возрасте 21 - 26 лет. В течение всего периода наблюдений температура воздуха была в пределах 21 - 25°C, относительная влажность - 10 - 20%.

Общая схема этого этапа исследований заключалась в следующем. После прибытия в лагерь испытуемые проходили обучение операторской деятельности с использованием ПЭВМ по программе "Капитан Немо" и у них на следующий день на фоне однократного приема плацебо проводилось 60 - минутное тестирование, на следующий день тестирование повторяли на фоне однократного приема комбинации препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом. Через 10 дней тестирование повторяли в таком же порядке.

В обоих случаях при назначении плацебо и комбинации ЛП соблюдался принцип двойного слепого исследования. Для каждого испытуемого вовремя первого и второго тестирования соблюдалась следующая процедура. В период с 9 до 17 часов за час до начала тестирования испытуемые получали комбинацию препаратов или плацебо. За 15 мин. до приема ЛП или плацебо у испытуемых в левой подмышечной впадине измеряли температуру тела, с помощью портативного реоплетизмографа методом тетраполярной реографии по В.П. Тищенко [195] измеряли УО и ЧСС, а тонометром - системное АД.

В этот же период испытуемые заполняли бланки опросника самочувствие, активность, настроение (САН). После проведения тестирования по программе "Капитан Немо", в течение которого исследовались психофизиологические показатели и качество операторской деятельности (60 мин), указанная процедура повторялась в обратном порядке. При этом после замера показателей центральной гемодинамики испытуемые выполняли дозированную физическую работу на велоэргометре при нагрузке 100 Вт в

минуту в течение 5 минут. После физической нагрузки в положении сидя у испытуемых измеряли АД и величину УО. Для исследования динамики восстановления сердечно - сосудистой системы замеры повторяли через 8 минут.

4.1.2. Исследование адаптации психофизиологических функций человека к условиям среднегорья и возможности его фармакологической коррекции.

В результате проведенных исследований установлено, что субъективное состояние испытуемых на всех этапах исследования при приеме плацебо, статистически достоверных изменений не имело (табл. 4.1.2.1). Имеющиеся различия находились в рамках вариационного колебания. Эти данные позволяют заключить, что пребывание на высоте 1670 м в течение 10 дней и выполнение работы операторского типа не воспринимается как осложняющий фактор и переносится исследуемыми субъективно удовлетворительно.

Таблица 4.1.2.1 - Изменения температуры тела и субъективного состояния при адаптации к воздействию комплекса факторов среднегорья ($M \pm \sigma$)

Исследуемые показатели	Исходно (n=13)		Через 10 дней (n=13)	
	до тестирования	после тестирования	до тестирования	после тестирования
Температура тела T ⁰ C	36.58 ± 0.38	36.39 ± 0.36	36.57 ± 0.41	36.64 ± 0.54
Самочувствие (баллы)	5.19 ± 0.92	5.24 ± 0.67	5.48 ± 0.88	5.45 ± 0.94
Активность (баллы)	4.30 ± 0.95	4.63 ± 0.99	5.22 ± 0.96	5.20 ± 1.06
Настроение (баллы)	5.12 ± 0.65	5.28 ± 0.58	5.42 ± 0.87	5.47 ± 1.73

Однократный прием исследуемых ЛП, как в первые дни пребывания в условиях среднегорья, так и через 10 дней, существенного влияния на субъективное состояние испытуемых не повлиял.

Операторская деятельность при приеме плацебо приводила к некоторой активации, что выразалось в тенденции к увеличению показателей

самочувствия, активности и настроения, что позволяет заключить о некотором напряжении симпатoadренальной системы при операторской деятельности в исследуемых условиях. Через 10 дней этих изменений уже не отмечалось.

Прием комбинации ЛП приводил к тому, что исследуемые показатели субъективного состояния имели тенденцию к некоторому снижению, что позволяет заключить о способности препаратов снять реакцию организма на модельную деятельность в условиях среднегорья (табл.4.1.2.2). Через 10 дней, наоборот, отмечалось некоторая активация всех субъективных показателей.

Таблица 4.1.2.2 Влияние исследуемых препаратов на динамику температуры тела и субъективного состояния при адаптации к воздействию комплекса факторов среднегорья ($M \pm \sigma$)

Исследуемые показатели	Исходно (n=13)		Через 10 дней (n=13)	
	до тестирования	после тестирования	до тестирования	после тестирования
Температура тела T ⁰ C	36.5 ± 0.36	36.35 ± 0.43	36.30 ± 0.47	36.5 ± 0.35
Самочувствие (баллы)	5.15 ± 0.82	5.13 ± 0.67	5.10 ± 1.30	5.24 ± 1.304
Активность (баллы)	4.48 ± 1.09	4.34 ± 1.14	4.47 ± 1.14	4.56 ± 1.33
Настроение(баллы)	5.15 ± 0.69	5.10 ± 0.58	5.11 ± 1.09	5.26 ± 0.95

Тесно с субъективным ощущением своего состояния связано психофизиологическое состояние человека. Анализ полученных в данном исследовании данных свидетельствует, что при приеме плацебо через 10 дней отмечается улучшение всех исследованных показателей, хотя и статистически достоверных изменений не отмечается, но практически все исследованные показатели были лучше исходных (табл. 4.1.2.3).

Это позволяет заключить, что к 10 суткам наступила полная адаптация к факторам среднегорья и исследуемые эффективно выполняли поставленные перед ними задачи.

Таблица 4.1.2.3 - Динамика психофизиологических показателей при адаптации к воздействию комплекса факторов среднегорья ($M \pm \sigma$)

Исследуемые показатели	Исходно (n=13)	Через 10 дней (n=13)
ВПДР на световой сигнал (мс)	347.9 \pm 61.69	344.2 \pm 75.36
Реакция выбора (мс)	548.7 \pm 69.61	528.4 \pm 86.92
Реакция выбора (% ошибок)	20.00 \pm 13.54	20.03 \pm 21.56
Скорость реакции на звук (мс)	422.1 \pm 120.6	301.2 \pm 63.15
Время распознавания звука (с)	1.39 \pm 0.40	1.37 \pm 0.50
Распознавание звука (% ошибок)	30.77 \pm 22.90	23.85 \pm 22.93
Моторный компонент (усл. ед.)	98.00 \pm 163.2	69.00 \pm 102.3
РДО (отклонение абс.)	3.69 \pm 0.97	3.38 \pm 0.85
РДО (% попаданий)	7.69 \pm 4.73	6.92 \pm 6.05
Распределение внимания (мс)	627.2 \pm 229.7	502.5 \pm 123.7
Объем внимания (с)	3.37 \pm 0.71	2.90 \pm 0.55
Устойчивость внимания (с)	9.43 \pm 2.47	7.24 \pm 1.71
Объем зрительной памяти (с)	30.43 \pm 6.09	26.11 \pm 7.56
Объем зрительной памяти (очки)	3.05 \pm 1.10	3.94 \pm 0.75
Общее кол-во очков	650.9 \pm 96.08	753.8 \pm 88.56

Прием исследуемых препаратов также не приводил к статистически достоверному изменению исследуемых показателей (табл. 4.1.2.4).

Однако даже при сравнении исходных показателей при приеме препаратов (табл. 4.1.2.3) с таковыми при приеме плацебо через 10 дней адаптации (табл. 4.1.2.4) видно, что в первой групп они незначительно лучше.

Таблица 4.1.2.4 - Влияние исследуемых препаратов на психофизиологические показатели при адаптации к воздействию комплекса факторов среднегорья (M ± б)

Исследуемые показатели	Исходно (n=13)	Через 10 дней (n=13)
ВПДР на световой сигнал (мс)	328.7 ± 45.08	327.2 ± 56.09
Реакция выбора (мс)	519.3 ± 56.18	450.4 ± 75.96
Реакция выбора (% ошибок)	21.54 ± 18.64	18.46 ± 21.54
Скорость реакции на звук (мс)	387.5 ± 156.1	270.4 ± 59.19
Время распознавания звука (с)	1.43 ± 0.56	1.21 ± 0.39
Распознавание звука (% ошибок)	30.77 ± 29.0	28.46 ± 21.93
Моторный компонент (усл. ед.)	43.08 ± 64.5	79.62 ± 106.3
РДО (отклонение абс.)	3.36 ± 0.81	2.84 ± 0.66
РДО (% попаданий)	8.46 ± 6.50	10.39 ± 5.76
Распределение внимания (мс)	538.1 ± 181.4	490.7 ± 147.8
Объем внимания(с)	2.93 ± 0.49	2.45 ± 0.51
Устойчивость внимания (с)	8.60 ± 3.82	5.76 ± 1.61
Объем зрительной памяти (с)	27.61 ± 7.09	24.60 ± 6.12
Объем зрительной памяти (очки)	3.64 ± 0.91	4.21 ± 0.59
Общее кол-во очков	717.8 ± 103.3	850.6 ± 66.41

Это позволяет заключить, что уже в первые сутки пребывания в условиях среднегорья комбинированный прием исследуемых препаратов позволяет компенсировать воздействие факторов среднегорья и эта коррекция приводит к стабилизации ЦНС.

Через 10 суток, когда по данным группы плацебо наступает адаптация к факторам среднегорья, прием исследуемых препаратов приводил к существенному их улучшению. Это позволяют, во - первых, заключить об отсутствии, у этих препаратов выраженного психотропного эффекта, что отмечалось нами и в предыдущей серии исследований, посвященной исследованию влияния этих ЛП на предикторы качества операторской деятельности. Однако, более выраженная тенденция к улучшению психофизиологического состояния, как в начале адаптации и тем более через 10 дней адаптации, по сравнению с плацебо, свидетельствует, о наличии у исследуемых ЛП свойств повышать эффективность адаптивных механизмов к модельным условиям.

4.1.3. Исследование адаптации сердечно - сосудистой системы к условиям среднегорья и возможности ее коррекции исследуемыми препаратами.

Состояние систем доставки кислорода к тканям в первую очередь зависит от ССС. С целью оценки вклада исследуемых ЛП в процессы адаптации ССС исследовано состояние центральной гемодинамики. В результате проведенных исследований установлено, что скрытая гипоксия не оказывает существенного влияния и на функциональное состояние ССС. Только в начале пребывания в этих условиях после ОД отмечается тенденция к снижению ЧСС и возрастанию УО. Остальные исследованные показатели по сравнению с исходными существенно не изменялись (табл. 4.1.3.5).

Через 10 дней адаптации эти показатели после выполнения предложенной часовой работы были практически такими же, как и перед работой. Этот эффект также можно трактовать, как наступление адаптации к комплексу факторов среднегорья.

Комбинация исследуемых ЛП на показатели центральной гемодинамики существенного влияния также не оказывала. При ее приеме в начале

пребывания в условиях скрытой гипоксии также отмечалось некоторое снижение ЧСС (табл. 4.1.3.6) и увеличение УО. Через 10 дней пребывания в условиях среднегорья они практически не различались от плацебо.

Таблица 4.1.3.4 - Состояние центральной гемодинамики при адаптации к воздействию комплекса факторов среднегорья ($M \pm \sigma$) (n=13)

Исследуемые показатели	Исходно		Через 10 дней	
	до тестирования	после тестирования	до тестирования	после тестирования
АДС (мм.рт.ст.)	110.8 \pm 7.76	109.2 \pm 8.62	102.2 \pm 8.70	106.9 \pm 9.02
АДД (мм рт.ст.)	72.31 \pm 9.49	76.92 \pm 8.05	66.53 \pm 8.75	68.08 \pm 8.30
ЧСС (уд / мин)	85.23 \pm 13.97	74.69 \pm 10.75	84.23 \pm 15.64	82.15 \pm 14.56
Ударный объем (мл)	67.15 \pm 15.39	74.38 \pm 16.73	67.92 \pm 20.98	65.23 \pm 15.42
Минутный объем (мл / мин)	5709.6 \pm 1471.7	5584.6 \pm 1544.4	5613.2 \pm 1756.8	5102.6 \pm 1200.1
ОПС (дин/с/см ²)	1353.2 \pm 345.3	1388.3 \pm 362.3	1334.2 \pm 471.7	1331.2 \pm 3 09.3

Таблица 4.1.3.6 - Влияние исследуемых препаратов на показатели центральной гемодинамики при их адаптации к воздействию комплекса факторов среднегорья ($M \pm \sigma$) (n = 13)

Исследуемые показатели	Исходно		Через 10 дней	
	до тестирования	после тестирования	до тестирования	после тестирования
АДС (мм рт.ст.)	104.2 \pm 6.72	105.0 \pm 8.17	106.5 \pm 8.26	103.1 \pm 9.69
АДД (мм рт.ст.)	67.31 \pm 8.56	70.00 \pm 9.57	65.77 \pm 7.87	63.46 \pm 6.25
ЧСС (уд / мин)	82.85 \pm 14.62	75.46 \pm 13.56	77.69 \pm 13.68	75.85 \pm 14.03
Ударный объем (мл)	70.77 \pm 24.75	75.69 \pm 19.44	68.62 \pm 19.39	70.85 \pm 16.20
Минутный объем (мл / мин)	5664.5 \pm 1534.9	5412.2 \pm 1781.9	5212.8 \pm 1502.7	5251.2 \pm 1104.6
ОПС (дин/с/см ²)	1304.4 \pm 331.4	1337.6 \pm 341.4	1349.6 \pm 309.2	1342.9 \pm 950.7

Дозированная физическая нагрузка в начальный период адаптации приводила, к некоторому увеличению АДС и ЧСС (табл. 4.1.3.7).

Таблица 4.1.3.7 - Динамика показателей центральной гемодинамики на дозированную физическую нагрузку при адаптации к воздействию комплекса факторов среднегорья ($M \pm \sigma$) (n = 13)

Исследуемые показатели	Исходно		Через 10 дней	
	2 мин после нагрузки	8 мин после нагрузки	2 мин после нагрузки	8 мин после нагрузки
АДС (мм рт.ст.)	120.0 \pm 6.77	106.2 \pm 6.82	113.4 \pm 8.74	98.31 \pm 7.99
АДД (мм рт.ст.)	68.46 \pm 12.9	75.77 \pm 9.54	63.15 \pm 7.48	67.77 \pm 6.30
ЧСС (уд / мин)	84.23 \pm 20.94	81.77 \pm 12.42	85.38 \pm 15.22	86.38 \pm 17.65
Ударный объем (мл)	72.31 \pm 16.63	74.62 \pm 14.63	62.69 \pm 12.30	60.38 \pm 9.01
Минутный объем (мл)	6243.8 \pm 1547.1	6025.8 \pm 1083.7	5305.6 \pm 1267.1	5135.5 \pm 955.7
ОПС (дин/с/см ²)	1281.2 \pm 247.5	1233.2 \pm 229.1	1343.5 \pm 346.3	1279.5 \pm 291.5

Через 8 минут отдыха эти показатели приходили к таковым до нагрузки. В конце исследуемого периода дозированная физическая нагрузка столь выраженно исследуемые показатели гемодинамики уже не изменяла.

Прием исследуемых ЛП существенно не влиял на показатели центральной гемодинамики, при дозированной физической нагрузки (табл. 4.1.3.8). Их величины практически соответствовали таковым в группе плацебо.

Через 10 суток адаптации прием препаратов способствовал некоторому повышению ударного объема. После 8 минут отдыха параметры гемодинамики возвращались к исходному уровню, тогда как при приеме плацебо этого не отмечалось (табл. 4.1.3.7).

Таким образом, в исследуемых условиях часовая деятельность операторского типа существенно гемодинамику не изменяет. Прием препаратов также не влияет на нее.

Таблица 4.1.3.8 - Влияние исследуемых препаратов на показатели центральной гемодинамики при дозированной физической нагрузке в условиях среднегорья ($M \pm \sigma$) (n = 13)

Исследуемые показатели	Исходно		Через 10 дней	
	2 мин после нагрузки	8 мин после нагрузки	2 мин после нагрузки	8 мин после нагрузки
АДС (мм рт.ст.)	123.8 \pm 13.9	101.5 \pm 6.89	114.5 \pm 8.54	99.20 \pm 8.38
АДД (мм рт.ст.)	63.85 \pm 16.09	71.54 \pm 9.44	61.54 \pm 7.47	64.85 \pm 9.37
ЧСС (уд / мин)	90.15 \pm 18.25	85.38 \pm 14.77	79.15 \pm 17.94	77.92 \pm 14.61
Ударный объем (мл)	74.85 \pm 16.91	75.69 \pm 20.24	69.15 \pm 18.99	72.23 \pm 24.49
Минутный объем (мл)	6425.5 \pm 1463.9	6328.3 \pm 1812.6	5223.5 \pm 1019.8	5493.4 \pm 1987.5
ОПС (дин/с/см ²)	1196.4 \pm 336.2	1150.6 \pm 307.2	1354.4 \pm 272.6	1350.1 \pm 317.4

Это можно связать с тем, что воздействующие условия не настолько жесткие, чтобы вызывать выраженное напряжение компенсаторных систем и, соответственно, необходимость их корректировать.

Даже дозированная физическая нагрузка в начальный период пребывания в условиях скрытой гипоксии не влияла на показатели центральной гемодинамики. Однако в конце исследуемого периода отмечалось некоторое снижение инотропной функции сердца, причем через 8 минут отдыха восстановления этого показателя не наступало. Прием ЛП не только восстанавливал до исходного уровня этот показатель, но даже повышал его.

Это может свидетельствовать о некотором напряжении адаптивных процессов в сердечной мышце к концу исследуемого периода и наличии, у исследуемой комбинации препаратов кардиотонического действия.

4.2. Исследование адаптивных процессов и возможности фармакологической коррекции функционального состояния организма человека при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье

Результаты исследований, изложенные в разделе 4.1, свидетельствуют о том, что двухнедельное пребывание в условиях среднегорья (1670 м) не оказывает существенного влияния на функциональное состояние испытуемых, об этом можно судить по отсутствию достоверных изменений психофизиологических и гемодинамических показателей. Отсюда следует, что изменения в функциональном состоянии организма, возникающие вследствие перемещения испытуемых из среднегорья (1670 м) в высокогорье (3750 м), можно связать с воздействием высокогорной гипоксии и климато - географических особенностей высокогорья Тянь - Шаня.

Для проведения дальнейших исследований была организована экспедиция в высокогорный район Кыргызской Республики. Во время исследований испытуемые, переместившись с высоты 1670м на высоту 3750м, находились там и подвергались воздействию факторов высокогорья в течение трех часов. При этом были исследованы адаптивные эффекты отобранных, на основании предыдущих исследований, комбинации препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, их совместного приема и гипоксена.

4.2.1. Организация исследований при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье

Исследования выполнены с участием 35 мужчин - добровольцев (мужчины в возрасте 21 - 35 лет). Исследования проведены методом двойного слепого контроля при формировании групп, в случайном порядке. Испытуемые прибывали в базовый лагерь на высоту 1670 м над уровнем моря, где и находились 30 суток. Первая неделя была отведена на адаптацию к условиям

среднегорья. На 7 день пребывания в условиях базового лагеря из испытуемых в случайном порядке было сформировано 5 групп, каждая по 7 человек. В течение последующих 5 дней испытуемые проходили фоновое обследование. Для этого у них в 9 часов измеряли показатели функционального состояния организма, забирали пробы мочи и капиллярной крови. При этом исследовали те же показатели, что описаны в разделах главы 4.1. Вначале испытуемые заполняли опросник САН, затем у них исследовали психофизиологическое состояние с использованием портативных устройств, описанных в разделе материалы и методы.

После обследования психофизиологического состояния измеряли параметры центральной гемодинамики, после чего они на велоэргометре выполняли дозированную физическую нагрузку и повторно у них исследовали показатели центральной гемодинамики. Сразу после описанного выше обследования у них забирали пробы мочи и крови.

В последующие 5 дней, после измерения фоновых показателей (13 - 17 дни пребывания в базовом лагере), проводили исследования с экстренным перемещением добровольцев в высокогорье (высота 3750 м над уровнем моря). Для проведения этого испытания в 7 часов 30 минут добровольцы получали половину дневной дозы исследуемых ЛП или плацебо (2 - ЭБГ – 125 мг, АБФ – 100 мг, комбинацию АБФ с 2 - ЭБГ или гипоксен – 100мг). После этого на автомашине их перевозили по необустроенной серпантинной грунтовой дороге из базового лагеря на высоту 3750 м над уровнем моря.

Сразу по прибытии на место испытуемые получали вторую половину дозы исследуемых ЛС или плацебо. Через 3 часа после прибытия в высокогорный лагерь проводили их обследование в том же объеме и порядке, как и при снятии фоновых данных. По завершении обследования испытуемые транспортировались обратно в базовый лагерь.

4.2.2. Исследование адаптивных изменений в психофизиологическом состоянии человека и возможности его фармакологической коррекции при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье.

В результате проведенных исследований установлено, что экстренный подъем на высоту 3750 метров существенного влияния на общее субъективное состояние не оказывал, отмечалась только тенденция к снижению времени половинного удержания (табл. 4.2.2.1).

Таблица 4.2.2.1 Изменения субъективного состояния и силовых показателей в течение трехчасового воздействия высокогорной (3750 м) гипоксии и их коррекция исследуемыми препаратами ($M \pm \sigma$)

Показатели	Плацебо (№=7)		Гипоксен (№=7)	
	1670m	3750m	1670m	3750m
Самочувствие (бал)	5.086 ± 1.139	5.000 ± 0.707	4.986 ± 0.722	5.000 ± 0.726
Активность (бал)	4.871 ± 0.967	4.586 ± 0.784	4.786 ± 0.339	5.243 ± 0.673
Настроение (бал)	4.786 ± 0.803	5.029 ± 0.741	5.157 ± 0.629	5.471 ± 0.618
Максимальная сила сжатия(кг)	50.29 ± 10.55	51.00 ± 11.93	48.29 ± 3.77	47.57 ± 5.53
Время половинного удержания	105.9 ± 21.45	92.14 ± 17.60	128.0 ± 16.67	91.86 ± 21.19*

Прием гипоксена на уровне выраженной тенденции по сравнению с среднегорьем приводил к улучшению субъективного самочувствия, о чем свидетельствует увеличение показателей активности самочувствия и настроения (табл. 4.2.2.1). При этом также имело место снижения времени половинного удержания. Эти изменения были статистически достоверны по сравнению с таковыми на уровне среднегорья.

Раздельный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом не приводил к существенным изменениям в субъективном состоянии, за исключением тенденции к снижению самочувствия и увеличения максимальной силы сжатия (продолжение табл. 4.2.2.1). Комбинированный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом приводил к ухудшению показателей субъективного состояния, причем снижение самочувствия было достоверным. В сторону снижения на уровне тенденции отмечалось и изменения исследованных силовых показателей.

Продолжение таблицы 4.2.2.1

Исследуемые показатели	2 - ЭБГ		АБФ		АБФ + 2 – ЭБГ	
	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м
Самочувствие (бал)	5.314 ±0.636	4.875 ±0.971	5.314 ±1.316	5.043 ±1.559	5.557 ±0.735	4.714 ±0.674 *
Активность (бал)	4.728 ±1.255	4.763 ±0.717	4.500 ±0.586	4.671 ±1.095	4.729 ±0.650	4.343 ±0.719
Настроение (бал)	5.086 ±0.815	5.163 ±0.845	5.486 ±0.871	5.500 ±1.049	5.457 ±0.716	5.086 ±0.636
Максимальная сила сжатия(кг)	49.57 ±12.65	53.50 ±12.08	49.29 ±19.40	49.43 ± 8.06	52.29 ±10.29	49.43 ±6.08
Время половинного удержания	77.71 ±42.09	71.00 ±41.23	119.0 ±35.46	84.43 ±30.18	84.29 ±29.26	75.71 ±34.43

Психофизиологическое состояние при подъеме в высокогорья характеризовалось статистически достоверным улучшением систем координации (судя по тесту РДО), на уровне тенденции улучшением внимания (судя по тесту распределение внимания). Остальные исследованные показатели существенно не изменялись по сравнению с таковыми на уровне среднегорья (табл. 4.2.2.2).

Таблица 4.2.2.2 - Динамика психофизиологических показателей в течение трехчасового воздействия компенсированной (3750 м) гипоксии и их коррекция исследуемыми препаратами (M ±б)

Показатели	Плацебо (№=7)		Гипоксен (№=7)	
	1670m	3750m	1670m	3750m
Критическая частота световых мельканий (Гц)	27.29 ± 1.38	27.00 ± 1.83	27.43 ± 2.37	27.14 ± 1.57
Время простой двигательной реакции (мс)	231.4 ± 44.29	241.7 ± 27.22	237.1 ± 14.39	273.6 ± 34.24*
Реакция выбора (мс)	424.6 ± 52.45	424.6 ± 23.10	405.9 ± 44.33	401.6 ± 58.53
Реакция на движущийся объект (абс)	6.757 ± 2.598	4.386 ± 1.307*	6.500 ± 1.998	4.343 ± 0.800*
Распределение внимания (мс)	371.1 ± 46.51	360.0 ± 48.34	376.0 ± 52.81	382.6 ± 38.02

Прием гипоксена приводил к статистически достоверному ухудшению систем сенсомоторного реагирования и на уровне тенденции снижал способности выполнять сложные операторские функции, о чем свидетельствует возрастание времени выполнения теста РасВ (табл. 4.2.2.2).

Прием 2 – ЭБГ-а приводил к ухудшению функциональной активности систем сенсомоторной координации, систем, обеспечивающих выполнение сложных операторских функций, а также систем внимания, о чем свидетельствует на уровне выраженной тенденции ухудшение таких показателей, как реакция выбора и РасВ (продолжение табл. 4.2.2.2).

Прием АБФ-а также на уровне тенденции ухудшал все исследованные показатели, за исключением систем сенсомоторной координации (тест РДО) (продолжение табл. 4.2.2.2), которые имели тенденцию к улучшению.

Продолжение таблицы 4.2.2.2

Исследуемые показатели	2 - ЭБГ (№=7)		АБФ(№=7)		АБФ + 2 – ЭБГ (№=7)	
	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м
Критическая частота световых мельканий (Гц)	26.71 ± 1.38	26.63 ±1.51	26.00 ±1.55	26.14 ±1.07	27.57 ±0.98	27.43 ±1.27
Время простой двигательной реакции (мс)	227.3 ±29.15	247.4 ±32.73	278.9 ±30.92	268.7 ±47.52	214.3 ±52.56	210.0 ±26.39
Реакция выбора (мс)	389.4 ±48.86	459.9 ±70.52	387.0 ±36.63	436.4 ±93.27	391.7 ±46.43	398.9 ±51.07
Реакция на движущийся объект (абс)	5.750 ±1.966	5.175 ±1.484	6.843 ±1.542	4.729 ±1.527	5.043 ±1.491	3.414 ±0.615*
Распределение внимания (мс)	353.4 ±64.60	369.3 ±52.80	389.4 ±70.53	410.3 ±98.87	321.6 ±65.61	333.0 ±35.86

Примечание: * звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих исходных (высота 1670 м).

Сочетанный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом приводил к тому, что психофизиологические показатели, за исключением системы сенсомоторной координации (тест РДО), которая статистически достоверно улучшалась по сравнению с плацебо, существенно не изменялись (продолжение табл. 4.2.2.2).

Таким образом, полученные данные по изменению самочувствия и психофизиологического состояния испытуемых свидетельствуют о том, что условия факторов высокогорья приводят к изменению функционального состояния систем сенсомоторной координации.

Коррекция этих изменений бемитилом приводит к восстановлению до исходного уровня этой системы, но при этом отмечается снижение статической выносливости. Прием АБФ-а повышает уровень бодрствования, что приводит к восстановлению до исходного уровня субъективного состояния и способствует формированию стойкой тенденции к восстановлению системы, обеспечивающей сенсомоторную координацию. Совместный прием этих двух ЛП приводил к снижению субъективного самочувствия, но при этом на психофизиологические показатели выраженного влияния не оказывал. Прием гипоксена приводил к некоторому улучшению субъективного самочувствия, но при этом выражено расстраивал функциональное состояние систем сенсомоторного реагирования и статическую выносливость.

По степени эффективности сохранения психофизиологического состояния на исходном уровне в первые часы воздействия компенсированной гипоксии исследуемые препараты можно распределить в следующем порядке: комбинацию АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом, АБФ, 2 - ЭБГ и гипоксен.

4.2.3. Исследование адаптивных изменений в сердечно - сосудистой системе человека и возможности их фармакологической коррекции при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье.

В результате проведенных исследований центральной гемодинамики установлено, что при приеме плацебо в первые часы пребывания в условиях высокогорья статистически достоверных изменений не отмечается (табл. 4.2.3.1). Имелась тенденция к снижению системного АД, возрастание ЧСС и как следствие на уровне тенденции повышение МО и снижение ОПС. Прием гипоксена существенно не изменил динамику и выраженность изменений исследуемых показателей центральной гемодинамики по сравнению с группой плацебо.

Таблица 4.2.3.2 - Изменения центральной гемодинамики в течение трехчасового воздействия компенсированной (3750 м) гипоксии и ее коррекция гипоксеном ($M \pm b$)

Исследуемые показатели	Плацебо (N=7)		Гипоксен (N=7)	
	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м
АДС (мм.рт.ст.)	108.41 \pm 5.94	103.00 \pm 9.54	117.29 \pm 19.01	111.73 \pm 12.22
АДД (мм.рт.ст.)	57.29 \pm 17.92	52.43 \pm 22.23	63.43 \pm 16.26	60.71 \pm 9.03
ЧСС (уд/мин)	70.29 \pm 9.27	85.85 \pm 12.45	67.43 \pm 6.48	80.86 \pm 18.43
Ударный объем (мл)	73.14 \pm 21.87	73.94 \pm 14.19	72.87 \pm 28.73	77.89 \pm 25.22
Минутный объем (мл)	5253.0 \pm 1996.9	6272.9 \pm 2180.6	4905.3 \pm 2129.7	6452.1 \pm 2984.8
ОПС(дин/с/см ²)	1494.3 \pm 858.5	1050.0 \pm 367.2	1661.7 \pm 678.8	1292.0 \pm 690.2

Прием 2 - ЭБГ-а способствовал стабилизации до уровня среднегорья исследуемых показателей центральной гемодинамики, что выражалось в некотором повышении по сравнению с группой плацебо ОПС и снижении ЧСС и как следствие МО (табл. 4.2.3.3). В группе, принимающей АБФ изменения в показателях центральной гемодинамики, по сравнению с показателями среднегорья, соответствовали таковым группы, принимающей 2 - ЭБГ.

Комбинированный прием исследуемых препаратов, по сравнению с группой плацебо, также не оказывал существенного влияния на систолическое артериальное давление, при этом несколько повышалось АДД и ЧСС. В отличии от группы плацебо в этой группе практически на уровне среднегорья сохранился МО.

Таблица. 4.2.3.3 - Коррекция изменений центральной гемодинамики при трехчасовом воздействии высокогорной (3750 м) гипоксии препаратами АБФ и 2 - ЭБГ и их комбинацией (М ± б)

Исследуемые показатели	2 - ЭБГ (№=7)		АБФ (№=7)		АБФ+ 2 - ЭБГ (№=7)	
	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м
АДС(мм.рт.ст.)	110.00 +6.110	104.88 +10.97	111.71 +10.95	105.00 +14.84	111.43 +12.82	106.29 +12.79
АДД(мм.рт.ст.)	67.57 +10.55	66.63 +9.257	65.43 +17.89	65.57 +12.58	69.43 +7.83	70.14 +7.67
ЧСС(уд./мин.)	84.14 +17.95	78.25 +13.78	74.57 +17.06	72.14 +15.64	64.86 +11.52	73.00 +7.85
Ударный объем (мл)	66.83 +12.04	59.40 +19.50	83.64 +34.08	74.17 +23.39	77.81 +25.11	67.51 +14.61
Минутный объем (мл)	5611.9 +2019.1	4789.0 +1228.7	6044.9 +2302.5	5239.6 +1605.8	5045.4 +1973.4	4947.1 +1308.0
ОПС(дин/с/см2)	1345.0 +393.51	1498.9 +340.2	1354.3 +603.5	1427.1 +495.9	1602.1 +588.4	1475.6 +298.9

После дозированной физической нагрузки на велоэргометре изменения в показателях центральной гемодинамики в группе, принимавшей плацебо, характеризовались статистически достоверным возрастанием ЧСС, АДС, по сравнению с уровнем до нагрузки и снижением АДД (табл. 4.2.3.4). При этом компенсаторно увеличивался МО и снижалось ОПС. Через 30 минут отдыха эти показатели практически восстанавливались до исходного уровня.

Таблица 4.2.3.4 - Изменения центральной гемодинамики при дозированной физической нагрузки в условиях трехчасового воздействия высокогорной гипоксии (3750 м) и ее коррекция исследуемыми препаратами (М ± б)

Исследуемые показатели	Плацебо (№=7)		Гипоксен (№=7)	
	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки
АДС (мм.рт.ст.)	136.29 ± 12.09*	97.57 ± 5.88	154.57 ± 15.25*	114.43 ± 10.91
АДД (мм.рт.ст.)	35.57 ± 15.90*	60.57 ± 12.55	46.00 ± 17.04	57.57 ± 15.78
ЧСС (уд/мин)	95.14 ± 12.76*	83.86 ± 12.46	82.57 ± 18.22	81.71 ± 14.84
Ударный объем (мл)	74.03 ± 23.36	69.60 ± 18.18	73.79 ± 19.49	68.66 ± 22.67
Минутный объем (мл)	7048.3 ± 2324.6	5815.4 ± 1789.1	6189.3 ± 2661.2	5699.4 ± 2600.6
ОПС(дин/с/см2)	1003.4 ± 340.24	1197.1 ± 512.0	1324.0 ± 406.8	1382.3 ± 627.9

Примечание: * отмечены значения статистически достоверно (P < 0,05) отличающиеся от соответствующих исходных на высоте 3750 м (табл. 4.2.3.42)

В группе, принимавшей препарат гипоксен, сразу после нагрузки отмечалось еще более выраженное, по сравнению с группой плацебо, увеличение АДС, но при этом меньше снижалось АДД и возрастало ЧСС. Это привело к тому, что изменения АДД и ЧСС в отличие от группы плацебо были не достоверны. Остальные исследование показатели сохранились на исходном уровне. Через 30 минут отдыха, в отличие от группы плацебо исследованные показатели центральной гемодинамики существенно не различались от таковым до нагрузки. Прием 2 - ЭБГ-а существенно не влиял на показатели системного АД и ЧСС, по сравнению с этими же показателями в группе, принимавшей плацебо, однако его прием способствовал сохранению на уровне до нагрузки показателей УО, МО и ОПС в этой же группе (табл. 4.2.3.5).

Таблица 4.2.3.5 - Коррекция изменений центральной гемодинамики при дозированной физической нагрузки в условиях трехчасового воздействия высокогорной (3750 м) гипоксии препаратами АБФ , 2 - ЭБГ и их комбинацией (М ±б) (№=7)

Исследуемые показатели	2 - ЭБГ		АБФ		АБФ + 2 - ЭБГ	
	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки
АДС (мм.рт.ст.)	135.43* ±19.59	99.57 ±16.27	139.57* ±11.62	104.14 ±18.31	148.71* ±12.58	106.28 ±9.639
АДД (мм.рт.ст.)	41.57 ±29.55	59.14 ±17.60	35.29 ±20.61	62.86 ±11.68	54.28 ±8.902	66.57 ±10.95
ЧСС (уд./мин.)	97.14* ±16.43	90.57 ±17.27	85.43 ±15.12	82.71 ±16.73	82.86 ±14.70	79.86 ±9.634
Ударный объем (мл)	62.36 ±13.33	59.29 ±8.290	71.77 ±15.16	70.88 ±18.74	90.77* ±19.07	84.11 ±18.24
Минутный объем (мл)	5844.9 ±1689.0	5333.0 ±1129.9	6244.6 ±1963.1	5816.9 ±2302.6	7577.4 ±3550.7	6612.1 ±2145.5
ОПС(дин/с/см2)	1243.0 ±374.78	1224.7 ±279.4	1094.0 ±302.5	1233.4 ±359.8	1225.4 ±439.7	1147.7 ±307.3

Примечание: * звездочкой отмечены значения статистически достоверно (P < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных

Следует отметить, что эти показатели сохранялись такими же и через 30 минут восстановления. Представленные данные свидетельствуют о том, что у данной группы испытуемых при вертикальных перемещениях 2 - ЭБГ оказывал экономизирующий эффект на насосную функцию сердечной мышцы.

При приеме АБФ-а существенных различий в реакции на дозированную физическую нагрузку по сравнению с такими же условиями группы плацебо не отмечалось, за исключением меньшего прироста ЧСС и этот показатель сохранялся практически таким же и через 30 минут после восстановления. Из представленных данных видно, что АБФ оказывал, в целом, сходное с 2 – ЭБГ-ом действие, однако его можно считать, более оптимальным, чем у 2 – ЭБГ-а, так как не отмечалось снижения ударного объема, что имело место в первом случае.

В группе, принимавшей одновременно комбинацию препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, физическая нагрузка приводила к статистически достоверному повышению АДС и УО. Через 30 минут после выполнения дозированной физической нагрузки артериальное давление снижалось, причем в большей степени систолическое. Также уменьшалась ЧСС, что приводило к снижению МО при недостоверном снижении УО, который был на уровне выраженной тенденции выше, чем в группе, принимавшей плацебо.

Из представленных данных видно, что комбинация АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом оказывала более выраженное действие на сердечную мышцу, чем АБФ и 2 - ЭБГ при их раздельном приеме, направленное на усиление ее сократительной способности. Этот эффект в большей степени обеспечивался за счет выраженного инотропного действия. При сравнении с эффектами, полученными при приеме гипоксена можно сделать вывод, что гипоксен в отличие от комбинации АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом не обладает кардиотоническим действием. Такая реакция ССС не оптимальна с позиций оценки утомления миокарда.

По степени эффективности коррекции показателей центральной гемодинамики в первые часы воздействия компенсированной гипоксии исследуемые ЛП можно распределить в следующем порядке: комбинированный прием АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом, гипоксен, АБФ, 2 - ЭБГ.

4.2.4. Исследование экскреции с мочой метаболитов энергетического обмена и ВМК у человека и возможности их фармакологической коррекции при срочном перемещении из среднегорья в высокогорье.

Результаты исследований ЦНС и центральной гемодинамики свидетельствуют о том, что исследуемые ЛП оказывают достаточно выраженное действие на эти системы. Учитывая этот факт, а также то, что в условиях гипоксической гипоксии страдает именно звено обменных процессов, нами было исследовано содержание ряда метаболитов. Так как, забор крови осуществить в полевых условиях не представлялось, возможным было исследование экскреции с мочой ряда биохимических показателей, в той или иной степени, участвующих в системах энергетического обмена. Результаты исследований представлены в таблице 4.2.4.1.

Таблица 4.2.4.1 - Изменения экскреции с мочой некоторых метаболитов энергетического обмена и ВМК при трехчасовом воздействии компенсированной (3750 м) гипоксии и их коррекция гипоксеном ($M \pm \sigma$)

Исследуемые показатели	Плацебо (№=7)		Гипоксен (№=7)	
	Высота 1670 м	Высота 3750м	Высота 1670 м	Высота 3750м
Глюкоза (мг/мин)	0.13 ± 0.09	0.11 ± 0.04	0.23 ± 0.03	0.16 ± 0.05
Креатинин (мг/мин)	2.06 ± 0.53	4.17 ± 0.75	2.03 ± 0.45	1.21 ± 0.68
Холестерин (ммоль/мин)	0.7 ± 0.34	0.3 ± 0.21	0.64 ± 0.33	0.8 ± 0.47
Мочевая кислота (мг/мин)	0.12 ± 0.07	0.28 ± 0.05	0.15 ± 0.11	0.69 ± 0.25
Общий белок (мг/мин)	0.79 ± 0.67	0.41 ± 0.34	0.69 ± 0.16	0.42 ± 0.29
Альбумин (мг/мин)	0.21 ± 0.22	0.17 ± 0.13	0.22 ± 0.24	0.11 ± 0.08
Билирубин (мг/мин)	0.12 ± 0.04	0.16 ± 0.12	0.14 ± 0.22	0.15 ± 0.20
ВМК (мкг/мин)	1.38 ± 0.29	1.30 ± 0.11	1.22 ± 0.14	1.36 ± 0.21

Из данных, представленных в таблице 4.2.4.1 видно, что подъем в высокогорье приводит к усилению потребности организма в углеводах, что сопровождается снижением экскреции глюкозы с мочой. Об интенсификации энергетического обмена свидетельствует и возрастание экскреции с мочой креатинина. Если учесть, что в исследовании приняли участие здоровые добровольцы, то усиление экскреции креатинина является свидетельством интенсификации в работе креатинфосфатной системы энергообмена. Судя по снижению экскреции общего белка и альбуминов можно заключить, что и белковый обмен работает на поставку энергосубстратов. Это косвенно подтверждает и возрастание экскреции с мочой мочевой кислоты. Для регуляции энергообмена необходимы катехоламины. Снижение экскреции продукта их деградации ВМК свидетельствует о возрастании потребности в них, и приводит к уменьшению их распада.

В группе, принимающей гипоксен, как и в группе плацебо, отмечается снижение экскреции глюкозы и белков, а также возрастание экскреции мочевой кислоты. Обличительной особенностью, по сравнению с группой плацебо, является то, что уровень креатинина снижается, а это значит, что эта часть энергообмена за счет действия гипоксена не активируется, но при этом выражено возрастает уровень ВМК. Это возможно обусловлено тем, что гипоксен, регулируя энергообмен, повышает его эффективность и поэтому не требуется дополнительного привлечения катехоламинов и они соответственно начинают более интенсивно деградировать до ВМК.

Прием 2 - ЭБГ-а способствовал статистически достоверному снижению экскреции с мочой глюкозы, что говорит о ее выраженной потребности в организме. При этом экскреция остальных исследованных показателей обмена имела такие же изменения, как и в группе плацебо, однако эти изменения были менее выражены, чем в группе плацебо (продолжение таблицы 4.2.4.1).

Продолжение таблицы 4.2.4.1

Изменения экскреции с мочой некоторых метаболитов энергетического обмена и ВМК при трехчасовом воздействии компенсированной гипоксии и их коррекцией АБФ, 2 - ЭБГ и их комбинацией препаратов АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом и совместным приемом этих препаратов ($M \pm b$) (N=7)

Исследуемые показатели	2 - ЭБГ		АБФ		АБФ + 2-ЭБГ	
	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м	1670 м	3750 м
Глюкоза (мг/мин)	1.21 \pm 1.41	0.38 \pm 0.61*	0.14 \pm 0.14	0.15 \pm 0.11	0.27 \pm 0.47	0.15 \pm 0.13
Креатинин (мг/мин)	2.16 \pm 1.66	2.44 \pm 1.68	2.06 \pm 1.53	4.17 \pm 1.75	2.03 \pm 1.45	1.21 \pm 0.68
Холестерин (ммоль/мин)	0.23 \pm 0.81	0.18 \pm 0.28	0.17 \pm 0.07	0.13 \pm 0.02	0.64 \pm 1.60	0.18 \pm 0.04
Мочевая кислота (мг/мин)	0.16 \pm 0.16	0.19 \pm 0.40	0.12 \pm 0.07	0.28 \pm 0.25	0.15 \pm 0.19	0.69 \pm 1.65
Общий белок (мг/мин)	0.40 \pm 0.44	0.38 \pm 0.74	0.79 \pm 0.67	0.41 \pm 0.34	0.59 \pm 0.16	0.42 \pm 0.29
Альбумин (мг/мин)	0.23 \pm 0.18	0.19 \pm 0.13	0.21 \pm 0.22	0.17 \pm 0.13	0.22 \pm 0.24	0.11 \pm 0.06
Билирубин (мг/мин)	0.10 \pm 0.12	0.09 \pm 0.07	0.18 \pm 0.04	0.10 \pm 0.08	0.14 \pm 0.12	0.13 \pm 0.09
ВМК (мкг/мин)	1.29 \pm 0.17	1.35 \pm 0.13	1.38 \pm 0.29	1.31 \pm 0.11	1.22 \pm 0.14	1.36 \pm 0.21

Примечание:* звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих исходных

Прием АБФ-а приводил к тому, что экскреция с мочой глюкозы существенно не изменилась по сравнению со среднегорьем. Остальные исследованные метаболиты имели такие же изменения их экскреции с мочой, как и в группе плацебо. Комбинированный прием АБФ-а с 2 - ЭБГ- ом приводил к снижению экскреции глюкозы, хотя не так выражено, как при приеме одного 2 - ЭБГ-а. Понижилась экскреция с мочой креатинина. Как и в группе плацебо задействована система белкового обмена.

Представляется возможным принять как один из вариантов следующую трактовку изменений скорости экскреции с мочой исследованных метаболитов, на фоне действия плацебо, в первые часы пребывания в высокогорье после срочного перемещения из среднегорья. Снижение скорости экскреции с мочой глюкозы в этом случае, можно объяснить алиментарным фактором, возможно (хотя и маловероятно) с этим связано уменьшение скорости выделения с мочой

белков. Во всяком случае, увеличение скорости экскреции белка с мочой под влиянием препарата нельзя считать желательным эффектом. Усиление выделения с мочой мочевой кислоты, вероятно, можно объяснить усилением катаболизма пуриновых оснований в гипоксических условиях. Снижение скорости экскреции с мочой холестерина, возможно, связано с разрушением некоторой части эритроцитов за счет активации в рассматриваемых условиях процессов перекисного окисления липидов в мембранах красных кровяных клеток и одновременно текущем процессе накопления в них холестерина как фактора стабилизации указанных мембран [222].

Если исходить из этого, то 2 - ЭБГ в данных условиях, как и следовало ожидать, усиливает метаболизм глюкозы, что, однако слабо влияет на образование креатинфосфата в мышцах. В такой же мере 2 - ЭБГ в данных условиях не корректирует активацию пуринового обмена и возможно, процессов перекисного окисления липидов. Эффект АБФ – а, скорее всего, обусловлен, его мембраностабилизирующими свойствами [185]. За счет этого данный препарат корректирует метаболизм пуриновых оснований, сохраняя высокое содержание в мышцах креатинфосфата как энергодающего соединения. Возможно, АБФ активировать процессы гликогенолиза, но не за счет активации симпатoadреналовой системы.

Комбинированный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом по влиянию на метаболизм сочетает в себе черты действия АБФ-а и 2 – ЭБГ-а,. Возможно, что его выраженное мобилизирующее влияние на физическую работоспособность в гипоксических условиях складывается из позитивного влияния на активность симпато - адреналовой системы и с ее участием на процессы гликогенолиза и интенсификации глюконеогенеза.

Корректирующее действие гипоксена в данном случае связано лишь со снижением уровня спонтанного гемолиза эритроцитов. Однако, такое объяснение эффекта гипоксена на скорость экскреции с мочой билирубина не

совсем согласуется с влиянием этого препарата на скорость экскреции с мочой общего белка.

По степени эффективности коррекции биохимических показателей в первые часы воздействия компенсированной гипоксии исследуемые препараты можно распределить в следующем порядке: комбинированный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, гипоксен, АБФ, 2 - ЭБГ.

Обобщая данные, полученные по всем системам, можно заключить, что наиболее эффективными оказались комбинация препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом и препарат гипоксен. Поэтому эти препараты были использованы в исследовании, когда испытуемые после перемещения находились на высоте 3750 м в течение трех суток.

4.3. Исследование адаптивных процессов и возможности фармакологической коррекции функционального состояния организма человека в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.

По имеющимся литературным данным [65], на первую неделю воздействия высокогорной гипоксии приходится пик напряжения компенсаторных реакций организма. Причем, наиболее критичное время - это первые несколько суток. Для исследования возможности фармакологической регуляции этих процессов нами было проведено исследование в первые и третьи сутки пребывания в условиях высокогорья. Как показано в разделе 4.2. наиболее эффективными корректорами последствий гипоксии были препараты АБФ с 2 - ЭБГ при их комбинации и гипоксен. Их эффекты были исследованы в данной серии, посвященной исследованиям возможностей снижения сроков адаптации к условиям высокогорья.

4.3.1. Организация исследований адаптивных процессов и возможности фармакологической коррекции функционального состояния организма человека в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья

Исследования выполнены с участием 21 мужчин - добровольцев (мужчины в возрасте 21 - 35 лет). Процедура данной серии исследований была такой же, как и в предыдущей экспедиции, описанной в разделе 4.2.1. Отличия заключались в том, что исследуемые оставались на высоте 3750 метров в течение трех суток, причем на вторые и третьи сутки они продолжали принимать исследуемые ЛП (комбинацию АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом и гипоксен). На третьи сутки пребывания на высоте 3750 метров обследования повторяли, и после этого добровольцев перевозили обратно в базовый лагерь.

Для оценки степени адаптации к компенсированной гипоксии в капиллярной крови дополнительно определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, гематокрит и делали мазки крови для клинического анализа состава форменных элементов крови. Такой дизайн исследований был обусловлено тем, что изменение гематологических параметров, как показано ранее [214, 223], является надежным критерием адаптации к воздействию осложняющих факторов, включая высокогорную гипоксию.

4.3.2. Исследование адаптации психофизиологических функций и возможности их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания к условиям высокогорья.

В результате проведенных исследований установлено, что пребывание в условиях высокогорной гипоксии в течение первых трех часов существенного влияния на субъективное состояние и силовые показатели не оказывает (табл. 4.3.2.1). Однако, наряду с этим отмечается тенденция к увеличению в первые три часа пребывания в условиях высокогорной гипоксии времени удержания половины максимального усилия при кистевой динамометрии .

На третьи сутки субъективное состояние и исследованные силовые характеристики также существенно не изменяются. Психофизиологические показатели в группе, принимающей плацебо характеризуются тем, что повышается процент попаданий в цель в тесте РДО, но при этом отмечается тенденция к снижению времени удержания половины максимального усилия (табл. 4.3.2.2).

Одномоментный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом способствовал некоторому снижению процента попаданий в цель, но при этом на таком же уровне повышалась и максимальная сила сжатия.

Прием гипоксена уже впервые часы пребывания в условиях высокогорной гипоксии приводил к большей активации, чем плацебо (табл. 4.3.2.1). Также прием гипоксена в первые часы высокогорной гипоксии приводил к статистически достоверному сужению зоны вокруг цели и тенденции повышения процента попаданий в цель в тесте РДО, некоторому (статистически не достоверному) повышению КЧСМ.

На третьи сутки отмечалось статистически достоверное сужение зоны в тесте РДО и тенденция к снижению КЧСМ.

Таким образом, обобщая полученные данные, следует отметить, что при приеме плацебо в течение трех суток пребывания в условиях высокогорья, субъективно воспринимаемые изменения функционального состояния организма отсутствуют.

Объективно в первые сутки отмечается активация ЦНС и повышение статической выносливости, но на третьи сутки активация несколько снижается, о чем свидетельствует стабилизация на уровне исходных показателей системы сенсомоторного реагирования, а также снижается статическая выносливость. Эти изменения можно расценить как накопление утомления на третьи сутки пребывания в высокогорье.

Таблица 4.3.2.1 - Динамика субъективного состояния и силовых показателей в первые трое суток пребывания в условиях высокогорной (3750 м) гипоксии и ее коррекция исследуемыми препаратами (M ± б)

Исследуемые показатели	Плацебо (№=7)			Комбинация АБФ и 2-ЭБГ (№=7)			Гипоксен (№=7)		
	Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м	
		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки
Самочувствие (балл)	5.757 ±0.802	5.571 ±1.212	5.629 ±0.734	5.871 ±0.678	5.829 ±0.509	6.000 ±0.346	5.729 ±0.574	5.500 ±0.768	5.017 ±1.795
Активность (балл)	4.971 ±1.200	4.843 ±1.409	4.900 ±0.949	4.657 ±0.826	5.643 ±0.550*	5.657 ±0.680*	4.814 ±0.817	5.586 ±0.467	4.450 ±1.638
Настроение (балл)	5.857 ±0.918	5.914 ±0.865	5.157 ±1.072	5.414 ±0.267	5.800 ±0.918	5.757 ±0.870	6.114 ±0.521	6.129 ±0.852	5.433 ±1.226
Максимальная сила сжатия(кг)	48.57 ±4.995	47.14 ±5.551	47.57 ±6.877	44.29 ±6.969	45.29 ±5.283	44.57 ±4.39	50.71 ±6.26	48.43 ±7.81	53.17 ±6.85
Время половинного удержания	116.7 ±30.99	133.7 ±64.44	95.43 ±22.04	109.3 ±60.35	116.3 ±56.89	120.4 ±63.35	90.71 ±20.46	98.43 ±27.94	97.00 ±31.43

Примечание: * звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих исходных (высота 1670 м).

Таблица 4.3.2.2 - Динамика психофизиологического состояния в первые трое суток пребывания в условиях высокогорной (3750 м) гипоксии и ее коррекция комбинацией АБФ с 2 - ЭБГ (M ± б) (N=7)

Исследуемые показатели	Плацебо			Комбинация АБФ с 2 - ЭБГ			Гипоксен		
	Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м	
		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки
КЧСМ (Гц)	24.86 ±3.53	24.14 ±3.02	26.29 ±3.45	25.43 ±2.30	25.29 ±2.98	26.71 ±2.75	25.00 ±1.42	25.71 ±1.98	22.17 ±4.26
Время простой двигательной реакции (мс)	-	129.7 ±30.37	157.3 ±49.20	-	137.6 ±29.83	150.6 ±41.96	-	135.1 ±43.54	124.8 ±21.19
Реакция выбора (мс)	-	160.6 ±39.21	193.0 ±55.70	-	143.0 ±22.38	166.0 ±53.13	-	155.7 ±69.05	152.0 ±22.31
Реакция на движущийся объект (абс)	4.471 ±0.489	3.971 ±1.037	3.850 ±0.302	5.614 ±1.121	4.743 ±1.060	4.029 ±1.380	4.857 ±0.822	3.814 ±0.485*	2.298 ±0.366*
РДО (% попаданий)	5.371 ±2.867	7.143 ±3.363	10.00 ±3.228	7.500 ±2.564	3.243 ±2.743	11.43 ±2.970	3.657 ±4.390	8.357 ±3.671	8.767 ±4.640
Распределение внимания (мс)	-	156.4 ±36.67	160.9 ±39.30	-	153.7 ±23.41	171.9 ±56.64	-	168.6 ±67.32	155.2 ±24.57

Примечание: * звездочкой отмечены значения статистически достоверно (P<0.05) отличающиеся от соответствующих исходных (высота 1670 м).

Трех суточный совместный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом способствовал улучшению самочувствия. При этом психофизиологическое состояние по сравнению с первыми часами пребывания в условиях компенсированной гипоксии существенно не изменилось. На третьи сутки, в отличие от плацебо, сохранялась функциональная активность на уровне первых суток системы, обеспечивающие статическую выносливость и сенсомоторную координацию. Эти данные позволяют сделать осторожный вывод о коррекции исследуемыми препаратами на уровне ЦНС процессов утомления, формирующихся при трехсуточном воздействии условий высокогорья.

Прием гипоксена в течение трех суток приводил к некоторому снижению уровня бодрствования и увеличению времени реагирования. Однако эти изменения выражены не настолько, чтобы расстраивать полностью ОД. На высоком функциональном уровне сохраняются системы сенсомоторной координации, внимание и статическая выносливость, что является несомненным достоинством препарата.

По степени эффективности коррекции психофизиологических показателей в течение первых трех суток воздействия компенсированной гипоксии предпочтение можно отдать гипоксену по сравнению с комбинацией АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом.

4.3.3. Исследование адаптивных изменений в сердечно - сосудистой системе человека и возможности их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.

Исследования изменений центральной гемодинамики при трехсуточном воздействии факторов высокогорья показали, что в течение первых часов пребывания в этих условиях функциональное состояние ССС существенно не изменяется (табл. 4.3.3.1). Эта же тенденция сохраняется и на 3 сутки.

При комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом в течение первых часов пребывания в исследуемых условиях показатели центральной гемодинамики,

как и при приеме плацебо, существенно не изменялись, за исключением АДД, которое статистически достоверно повышалось. На третьи сутки кроме статистически достоверного повышения АДД и тенденции к повышению ЧСС существенных изменений в показателях центральной гемодинамики не отмечалось (табл. 4.3.3.1).

Прием гипоксена в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии существенно не изменял исследуемые показатели центральной гемодинамики по сравнению с группой плацебо. На третьи сутки, в отличие от плацебо и комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, на уровне тенденции его прием способствовал повышению ОПС, снижению МО и ЧСС. Остальные исследуемые гемодинамические показатели стабилизировались на исходном уровне (табл. 4.3.3.3).

Дозированная физическая нагрузка в группе, принимающей плацебо, в первые часы пребывания в условиях высокогорной гипоксии, как и в предыдущей серии исследований, приводила к статистически достоверному повышению АДС и ЧСС. Отдых в течение 30 минут приводил к снижению этих показателей. На третьи сутки изменения после нагрузки были такими же по направленности, но менее выраженными по сравнению с первыми сутками (табл. 4.3.3.2). В группе, принимающей комбинацию АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, отмечалось недостоверное повышение АДС и ЧСС. Через 30 минут отдыха эти показатели восстанавливались до уровня таковых на высоте 1670м. На третьи сутки изменения в исследуемых показателях соответствовали таковым первых суток (табл. 4.3.3.2).

В группе, принимающей гипоксен, дозированная физическая нагрузка в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии, как и в предыдущей серии исследований, приводила к статистически не достоверному повышению АДС и ЧСС. При этом отмечалось только характерное для гипоксена снижение УО.

Таблица 4.3.3.1 - Изменения центральной гемодинамики в течение трехсуточного воздействия высокогорной (3750 м) гипоксии и ее коррекция исследуемыми препаратами (M ± б)

Исследуемые показатели	Плацебо (№=7)			Комбинация АБФ с 2 - ЭБГ(№=7)			Гипоксен (№=7)		
	Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м	
		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки
АДС(мм.рт.ст.)	115.00 ±8.66	120.70 ±7.39	120.00 ±9.57	114.29 ±6.08	116.42 ±4.76	115.71 ±7.32	116.43 ±7.48	122.86 ±8.09	117.50 ±10.84
АДД(мм.рт.ст.)	73.57 ±4.756	80.00 ±8.17	80.71 ±7.32	74.29 ±4.50	81.43 ±6.27*	84.00 ±7.05*	77.86 ±8.09	82.86 ±6.99	80.83 ±10.21
ЧСС(уд./мин.)	77.00 ±12.58	75.86 ±9.51	80.29 ±32.57	79.43 ±10.52	82.57 ±15.01	89.57 ±9.69	84.71 ±9.16	89.71 ±19.96	76.50 ±14.27
Ударный объем (мл)	61.89 ±9.40	61.39 ±8.12	61.86 ±9.86	55.44 ±6.168	59.64 ±9.54	53.86 ±7.55	52.33 ±8.25	53.04 ±8.15	53.48 ±7.49
Минутный объем (мл)	4713.3 ±1779.2	4769.6 ±701.6	5421.0 ±2668.4	4499.4 ±823.95	4878.7 ±1310.6	4797.7 ±867.0	4520.3 ±1426.3	4662.9 ±925.6	3858.5 ±449.8
ОПС(дин/с/см2)	1809.6 ±692.8	1801.1 ±334.4	1722.9 ±682.3	1712.7 ±375.9	1751.0 ±501.8	1750.3 ±161.3	1831.3 ±447.6	1830.1 ±375.0	2049.5 ±195.6

Примечание: * звездочкой отмечены значения статистически достоверно (P < 0.05) отличающиеся от соответствующих исходных (высота 1670 м);

Таблица 4.3.3.2 - Изменения центральной гемодинамики при дозированной физической нагрузке в течение трехсуточного воздействия компенсированной (3750 м) гипоксии и ее коррекция исследуемыми препаратами (М ± б)

Исследуемые показатели	Плацебо 1 сутки		Плацебо 3 сутки		Комбинация АБФ с 2 - ЭБГ 1 сутки	
	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки
АДС (мм.рт.ст.)	144.29 +9.90**	110.00 +8.165*	155.00 ± 8.660**	117.14± 9.51	152.14 +9.39	114.29 +7.319
АДД (мм.рт.ст.)	67.14 ±14.96	77.14 +8.591	71.43 +6.268	80.00 +5.774	67.86 +8.092	80.00 +2.887
ЧСС (уд/мин)	121.1 +23.03**	89.43 +16.72	118.6 +45.65	88.00 +25.00	114.3 +22.36	87.29 +25.60
Ударный объем (мл)	72.13 +28.10	53.53 +13.60	65.91 +38.53	59.16 +15.84	54.64 +10.74	56.81 +17.70
Минутный объем (мл)	9222.6 +5064.4	4796.9 +2351.0	8246.7 +6559.3	5253.0 +2324.2	6011.4 +1890.9	4815.6 +2011.6
ОПС(дин/с/см2)	1284.1 +861.75	1784.9 +809.5	1630.9 +883.42	1732.6 +635.9	1598.4 +572.3	1925.6 +621.4
Исследуемые показатели	Комбинация АБФ с 2 - ЭБГ 3 сутки		Гипоксен 1 сутки		Гипоксен 3 сутки	
	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки	Сразу после нагрузки	Через 30 мин после нагрузки
АДС(мм.рт.ст.)	148.57 +10.69	118.57 +9.76	155.29 +8.098	121.71 +10.11	154.17 +12.01	122.50 ±9.874
АДД(мм.рт.ст.)	71.43 +3.780	75.71 +4.499	70.71 +6.075	79.29 ±1.889	78.33 +8.165	80.00 ±8.944
ЧСС(уд./мин.)	118.0 +25.55	97.14 +13.47	120.6 +12.50	96.71 ±3.98	97.67 +13.38	83.33 ±11.05
Ударный объем (мл)	55.69 ±10.26	54.19 ±10.51	44.94 ±7.496	48.70 ±9.271	63.48 ±24.24	61.33 ±23.95
Минутный объем (мл)	6288.7 ±1629.4	4695.4 ±1037.4	5395.3 ±1348.0	4667.7 ±1151.9	5918.5 ±2191.7	4897.0 ±1387.4
ОПС(дин/с/см2)	1448.6 +326.43	1703.3 +316.9	1687.1 +402.3	1809.1 +515.8	1736.7 +582.8	1806.2 ±239.5

Примечание: * звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих сразу после нагрузки;

** двумя звездочками отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих до нагрузки.

Через 30 минут эти показатели восстанавливались до исходного уровня, причем в отличие от плацебо до этого уровня восстанавливалось и АДС. На третьи сутки пребывания в условиях компенсированной гипоксии и приема гипоксена дозированная физическая нагрузка не приводила к статистически достоверному повышению АДС и ЧСС. Через 30 минут отдыха АДС возвращалось к исходным показателям (табл. 4.3.3.2). Таким образом, обобщая вышеизложенное можно заключить, что при деятельности в условиях высокогорья в гемодинамике отмечается некоторое повышение системного АД. В то же время дозированная физическая нагрузка приводила к выраженному изменению исследуемых показателей, причем даже через 30 минут не наступало стабилизации САД, которое после нагрузки повышалось, а затем выражено снижалось. На третьи сутки пребывания в условиях компенсированной гипоксии после дозированной нагрузки отмечалась некоторая тенденция к сглаживанию реакции ССС на данное воздействие.

Комбинация АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом оказывал некоторое кардиотоническое действие, что выражалось в повышении АДД и увеличении ЧСС. При дозированной физической нагрузке эти изменения были более выражены, причем в отличие от плацебо, на третьи сутки пребывания в условиях компенсированной гипоксии кардиотонический эффект не только не исчезал, а даже несколько возрастал.

При приеме гипоксена также отмечался определенный кардиотонический эффект, только в отличие от комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом он был более выражен на третьи сутки пребывания в условиях высокогорья. Об этом свидетельствуют показатели центральной гемодинамики после дозированной нагрузки, особенностью которых является то, что в отличие от плацебо и комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, в первые сутки отмечается снижение УО, а на третьи сутки этот показатель стабилизируется.

По степени эффективности коррекции показателей центральной гемодинамики в течение первых трех суток воздействия компенсированной гипоксии предпочтение можно отдать гипоксену по сравнению с комбинацией АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом.

4.3.4. Исследование экскреции с мочой метаболитов энергетического обмена и ВМК и возможности их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.

Метаболиты энергетического обмена определяли в кислых водных экстрактах капиллярной крови, как и в серии исследований по выявлению влияния двухнедельного пребывания в условиях скрытой гипоксии. При этом из-за технических трудностей забор крови был возможен только в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии и на третьи сутки.

В результате проведенных исследований установлено, что трехсуточное пребывание в условиях компенсированной гипоксии повышает концентрацию глюкозы, креатинина, холестерина и мочевой кислоты, но при этом снижается концентрация билирубина и скорость экскреции с мочой ВМК (табл.4.3.4.1).

Комбинация АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом на третьи сутки способствовала снижению концентрации глюкозы, креатинина и билирубина, причем уровень билирубина снижался даже ниже, чем при приеме плацебо. Однако при этом концентрация холестерина и мочевой кислоты, а также скорость экскреции с мочой ВМК были выше, чем в первые сутки (табл.4.3.4.1).

Прием гипоксена в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии способствовал еще большему накоплению в крови (по сравнению с плацебо и комбинации АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом глюкозы, креатинина, холестерина и мочевой кислоты, однако скорость экскреции ВМК при этом была несколько ниже, чем при приеме АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом. На третьи сутки концентрация исследуемых метаболитов и уровень экскреции ВМК практически сравнялись с уровнем плацебо (табл.4.3.4.1).

Таблица 4.3.4.1 - Изменения концентрации в крови некоторых метаболитов энергетического обмена и экскреции с мочой ванилилминдальной кислоты при трех суточном воздействии компенсированной (3750 м) гипоксии и их коррекция исследуемыми препаратами (M ± б) (N=7)

Исследуемые показатели	Плацебо (№=7)		Комбинация препаратов АБФ с 2 - ЭБГ (№=7)		Гипоксен (№=7)	
	1 сутки	3 сутки	1 сутки	3 сутки	1 сутки	3 сутки
Глюкоза (мг/дл)	5.53±1.17	5.64±1.84	6.17±3.12	5.41±4.43	6.86±4.64	5.43±3.15
Креатинин (мг/дл)	0.18±0.03	0.20±0.04	0.17±0.05	0.11±0.03	0.23±0.06	0.15±0.04
Холестерин (мкг/дл)	16.9±3.07	18.8±1.47	13.15±2.68	15.0±2.31	18.48±2.14	19.±1.16
Мочевая кислота (мг/дл)	0.161±0.046	0.438±0.071*	0.270±0.093	0.301±0.042	0.321±0.051	0.384±0.065
Билирубин (мг/дл)	0.232±0.026	0.185±0.020	0.247±0.030	0.150±0.018	0.223±0.130	0.201±0.117
ВМК (мкг/мин)	1.133±0.618	0.866±0.595	1.555±0.987	1.585±0.570	1.118±0.418	0.996±0.601

* звездочкой отмечены значения статистически достоверно (P < 0.05) отличающиеся от соответствующих в 1 сутки;

Таким образом, повышение концентрации исследуемых метаболитов в крови свидетельствует об интенсификации систем наработки макроэргов к третьим суткам пребывания в условиях компенсированной гипоксии. Прием ЛП, судя по концентрации исследуемых метаболитов, активизировал этот процесс. На третьи сутки, судя по концентрации большинства исследуемых метаболитов при приеме ЛП, активность обмена макроэргов становится ниже, чем при приеме плацебо, за исключением концентрации холестерина и экскреции ВМК, причем при приеме гипоксена отмечалась выше концентрация холестерина, а при приеме комбинации АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом - экскреция ВМК. Эти данные свидетельствуют об ускорении адаптивных изменений в системах метаболизма при приеме исследуемых препаратов.

По степени эффективности коррекции метаболизма на третьи сутки воздействия компенсированной гипоксии предпочтение можно отдать комбинированному приему АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом.

4.3.5. Исследование динамики гематокрита и форменных элементов крови у человека и возможность их фармакологической коррекции в первые трое суток пребывания в условиях высокогорья.

Неспецифическая резистентность организма человека, по имеющимся данным [220] является основой, на которой формируются защитные реакции иммунной системы, а также базируются многие гомеостатические показатели. От качества и устойчивости функционирования этой системы зависит успешность адаптации к осложняющим условиям вообще и, к высокогорной гипоксии, в частности. Для этого нами были исследованы некоторые гематологические показатели, позволяющие оценить степень напряжения адаптации: гематокрит, количество эритроцитов, лейкоцитов и формула крови.

Установлено, что в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии в группе плацебо отмечалась тенденция к увеличению тромбоцитов и статистически достоверное увеличение гематокрита

и лейкоцитов, причем увеличение лейкоцитов, в основном, шло за счет нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) и эозинофилов, количество которых в формуле крови статистически достоверно возрастало. Определенный вклад в это увеличение вносили и лимфоциты, количество которых в исследуемых условиях на уровне тенденции повышалось. Из всех форменных элементов крови только количество базофилов на уровне выраженной тенденции снижалось. Повышение гематокрита обусловлено статистически достоверным увеличением объема эритроцитов, тогда как их количество впервые часы воздействия компенсированной гипоксии сохранялись на исходном уровне.

На третьи сутки такая тенденция направленности изменений сохранилась, за исключением тромбоцитов, количество которых стабилизировалось на исходном уровне. При этом статистически достоверное увеличение лейкоцитов в основном обусловлено увеличением сегментоядерных нейтрофилов. Повышение количества палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов было на уровне тенденции. Как и в первые сутки статистически достоверно выше исходного был гематокрит, однако, в отличие от первых суток, его повышение обусловлено не увеличением объема эритроцитов, который стабилизировался до исходного состояния, а статистически достоверным возрастанием их количества (табл. 4.3.5.1).

Комбинация АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом способствовала, по сравнению с группой плацебо, повышению на уровне тенденции количества моноцитов, статистически достоверному увеличению сегментоядерных нейтрофилов и снижению на уровне тенденции базофилов и тромбоцитов. На третьи сутки изменений по сравнению с группой плацебо практически не было, за исключением стабилизации на исходном уровне лимфоцитов (табл. 4.3.5.1).

Гематологическая реакция при приеме олифена имела некоторые отличия от таковой при приеме комбинации АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом и плацебо.

Таблица 4.3.5.1 - Динамика форменных элементов крови в течение трехсуточного воздействия высокогорной (3750 м) гипоксии и их коррекция исследуемыми препаратами (М ± б)

Исследуемые показатели	Плацебо (№=7)			АБФ + 2 - ЭБГ (№=7)			Гипоксен (№=7)		
	Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м		Высота 1670 м	Высота 3750 м	
		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки		1 сутки	3 сутки
Тромбоциты 9 (х 10 /л)	208.6 ±17.73	220.7 ±10.97	219.3 ±16.44	210.0 ±29.30	210.0 ±23.63	216.4 ±21.55	223.6 ±28.97	219.3 ±25.24	215.0 ±22.58
Палочкоядер.нейтрофилы 9 (х 10 /л)	0.099 ±0.037	0.321 ±0.201*	0.833 ±0.948	0.230 ±0.172	0.483 ±0.556	0.571 ±0.318*	0.100 ±0.056	0.413 ±0.369*	0.792 ±0.647*
Сегментоядер.нейтрофилы 9 (х 10 /л)	3.890 ±0.914	5.663 ±1.185*	7.010 ±1.728*	4.226 ±1.227	7.031 ±2.520*	5.961 ±1.459*	4.213 ±2.067	5.389 ±2.377	7.057 ±2.211*
Эозинофилы 9(х 10 /л)	0.150 ±0.067	0.333 ±0.130*	0.279 ±0.169	0.540 ±0.428	0.704 ±0.267	0.657 ±0.375	0.233 ±0.161	0.209 ±0.119	0.410 ±0.321
Базофилы 9(х 10 /л)	0.093 ±0.082	0.054 ±0.044	0.066 ±0.056	0.036 ±0.031	0.010 ±0.000*	0.020 ±0.027	0.050 ±0.041	0.017 ±0.019	0.053 ±0.037
Лимфоциты 9 (х 10 /л)	2.543 ±0.739	3.407 ±1.518	4.179 ±2.234	2.197 ±0.768	3.399 ±1.401	2.467 ±1.035	2.670 ±1.136	3.736 ±1.352	3.830 ±1.453
Моноциты 9 (х 10 /л)	0.350 ±0.148	0.424 ±0.262	0.494 ±0.459	0.364 ±0.267	0.529 ±0.236	0.399 ±0.192	0.400 ±0.114	0.296 ±0.090	0.685 ±0.169
Лейкоциты 9(х 10 /л)	6.886 ±1.478	10.14 ±2.226*	12.80 ±4.740*	7.229 ±2.243	12.10 ±4.323*	10.08 ±1.728*	6.400 ±1.366	10.63 ±3.182*	12.78 ±3.643*
Эритроциты 12 (х 10 /л)	4.480 ±0.360	4.429 ±0.411	5.200 ±0.265*	4.421 ±0.263	4.414 ±0.212	5.529 ±0.734*	4.423 ±0.264	4.814 ±0.372*	5.567 ±0.622*
Гематокрит (%)	38.43 ±2.879	41.43 ±1.813*	44.57 ±1.134*	38.43 ±3.359	43.29 ±4.192*	48.71 ±2.812*	37.86 ±4.741	42.71 ±2.564*	46.83 ±2.639*
Объем эритроцитов (мкм)	85.40 ±8.765	94.09 ±7.790*	85.87 ±4.130	87.13 ±8.460	97.91 ±6.620*	90.03 ±17.11	85.63 ±10.01	89.34 ±7.630	86.80 ±11.91

Примечание: * звездочкой отмечены значения статистически достоверно ($P < 0.05$) отличающиеся от соответствующих исходных (высота 1670 м)

В первые часы пребывания в условиях высокогорья отмечалось, как и при приеме плацебо, статистически достоверное увеличение количества лейкоцитов и гематокрита. Однако увеличение гематокрита было обусловлено, в отличие от плацебо, статистически достоверным увеличением количества эритроцитов, а не их объемом. В лейкоцитарном ростке, несмотря на статистически достоверный прирост общего числа лейкоцитов, отмечалось, в отличие от плацебо, снижение на уровне тенденции количества практически всех форменных элементов, за исключением базофилов, количество которых от плацебо практически не отличалось.

На третьи сутки количество эритроцитов было такое же, как и в группе плацебо. Статистически достоверно возрастало количество лейкоцитов, но при этом их состав отличался. Статистически достоверно увеличилось число палочкоядерных нейтрофилов, а количество базофилов стабилизировалось на исходном уровне. Остальные показатели крови изменялись также как и в группе плацебо (табл. 4.3.5.1).

Таким образом, первые часы пребывания в высокогорье характеризуются выраженным увеличением количества элементов белого ростка крови. Это в первые часы трудно связать только с прямой стимуляцией процессов лейкопоэза, а скорее всего, обусловлено их выходом из депо кроветворных органов. Это подтверждает и соотношение форменных элементов, которое существенно не изменяется.

Совместный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом усиливал эту реакцию, в результате чего возрастало количество форменных элементов крови за счет увеличения клеток, ответственных за иммунные реакции (лимфоцитов и моноцитов). Это согласуется с данными об иммуностимулирующих свойствах АБФ-а и 2 – ЭБГ-а [163]. Гипоксен уже в первые часы способствует, судя по статистически достоверному приросту эритроцитов, либо активации эритроидного ростка крови, либо выходу эритроцитов из депо. Судя, по отсутствию изменений в объеме эритроцитов, этот ЛП также способствует стабилизации клеточных мембран.

На третьи сутки особенностью группы, принимавшей совместно АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, является восстановление до исходного уровня количества лимфоцитов и снижение прироста общего количества лейкоцитов, что может свидетельствовать о переходе адаптивной реакции у этих исследуемых в завершающую стадию. Эти данные подтверждают гипотезу об ускорении компенсаторных реакций на воздействие факторов высокогорья совместным приемом АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом. Корректирующее воздействие этих ЛП направлено на лейкоцитарный росток, тогда как красная кровь вела себя, как и в группе плацебо.

Изменения гематологических показателей в группе, принимавшей гипоксен, на третьи сутки пребывания в условиях гипоксии свидетельствуют об отсутствии по сравнению с плацебо существенного влияния этого ЛП на адаптивные реакции лейкоцитарного пула крови человека.

По степени эффективности коррекции гематологических показателей, при воздействии экстремальных факторов высокогорья предпочтение какому либо одному ЛП отдать трудно. Оба препарата по разным путям оптимизируют данные адаптивные реакции.

4.4. Заключение по 4 главе

Проведенная серия исследований по изучению механизмов фармакологической коррекции адаптивных реакций на модели воздействия комплекса экстремальных факторов высокогорья позволила вскрыть пути реализации корректорных эффектов ЛП, отобранных на предыдущем этапе исследования.

Прием 2 – ЭБГ-а в условиях высокогорья приводит к усилению метаболизма глюкозы. Этим определяются его корректорные эффекты на уровне энергетического обмена. Способность этого препарата ускорять наработку короткоживущих ферментов цикла Кребса способствует ускорению наработки макроэргов и снижению уровня недоокисленных

продуктов углеводного обмена, что в свою очередь оптимизирует сократительную функцию сердечной мышцы в первые часы воздействия компенсированной гипоксии. Данные по физической нагрузке в этих условиях свидетельствуют об отсутствии ухудшения насосной функции сердечной мышцы.

Спектр фармакологической активности АБФ-а несколько отличается от такового у 2 – ЭБГ-а. Наличие ранее описанных мембранопротекторных свойств [185] обуславливает снижение экскреции с мочой общего белка и билирубина при приеме этого ЛП. В первом случае это связано с уменьшением проницаемости почечного фильтра, во втором - с предупреждением спонтанного гемолиза. Эти данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [130].

Стабилизация мембран позитивно отражается на функции ССС. В отличие от плацебо, ЧСС в группе, принимающей АБФ, снижается, но при этом УО сохраняется на исходном уровне. Это, как и в случае с приемом 2 – ЭБГ-а, судя по отсутствию различий в показателях центральной гемодинамики после физической нагрузки по сравнению с плацебо, можно трактовать как улучшение функции сердечной мышцы. Энергосохраняющие и мембраностабилизирующие эффекты АБФ-а и его оптимизирующее действие на центральную гемодинамику обеспечивают улучшение ряда психофизиологических показателей по сравнению с плацебо и способствуют сохранению статической выносливости.

Комбинированный прием АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом приводит не только к суммации эффектов этих ЛП, но и к появлению новых свойств. Эти ЛП наряду со стабилизацией энергетического обмена повышают активность и САС. Это по имеющимся данным связано с мобилизующими свойствами моноаминов на аденилатциклазный механизм [225].

Улучшение энергетического обеспечения клетки отражается и на улучшении функции систем, являющихся ключевыми в комплексе компенсаторных реакций на гипоксию. Характерной особенностью

совместного приема АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом является усиление естественной реакции на осложняющее воздействие, вызывающее изменения в системе крови. Уже в первые часы воздействия факторов высокогорья усиливается естественная реакция организма, направленная как по лейкоцитарному, так и по эритроидному росткам крови. На 3 сутки, когда в группе плацебо отмечается пик компенсаторных реакций, в группе, принимавшей АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, уже отмечалась стабилизация вышеописанных показателей крови. Со стороны центральной гемодинамики оптимизация выражается в появлении кардиотонического эффекта, усиливающегося после физической нагрузки. Следует отметить, что кардиотонический эффект идет по пути усиления УО, что энергетически наиболее выгодно, по сравнению с увеличением ЧСС.

Данные, полученные в группе, принимавшей гипоксен, свидетельствуют о выраженных мембраностабилизирующих свойствах этого ЛП. Причем эти свойства более выражены, чем у комбинации АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом. На уровне энергетического обмена клетки эффект этого ЛП выражается в интенсификации обмена в первые сутки воздействия и стабилизации его к 3 суткам. Выраженные мембранопротекторные свойства способствуют сохранению объема эритроцитов практически на исходном уровне, но при этом, в отличие от совместного приема АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом, идет увеличение количества эритроцитов, что в целом приводит, как и при приеме этих ЛП, к возрастанию гематокрита. Эти изменения вызывают оптимизацию функций ССС. Как и при приеме АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом, у гипоксена отмечается наличие кардиотонического действия. Однако в первые часы воздействия оно реализуется за счет увеличения ЧСС и только на 3 сутки отмечается тенденция к оптимизации этой реакции по пути усиления УО.

Такие же закономерности наблюдаются в функциональном состоянии ЦНС. В первые часы воздействия отмечается субъективное ощущение активации, улучшается настроение, однако объективно имеет место

ухудшение функции системы сенсомоторного реагирования и статической выносливости. На 3 сутки субъективно отмечается ухудшение самочувствия и снижения уровня бодрствования, что в свою очередь способствует восстановлению до исходного уровня функциональной активности исследуемых психофизиологических показателей.

Обобщая изложенные в этой главе данные, можно заключить, что в условиях среднегорья, где ведущим неблагоприятным фактором является скрытая гипоксия, каких либо выраженных изменений в функциональном состоянии организма не отмечается, соответственно не выявляется существенных эффектов и от комбинированного приема АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом. Это согласуется с имеющимися литературными данными по фармакологии ЛП с метаболическим типом действия, где показано, что у таких ЛП эффекты появляются в случаях выраженных воздействий гипоксии [9]. Однако даже при столь мягких осложняющих воздействиях при приеме АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом отмечается тенденция к повышению как качества деятельности в целом, так и некоторых психофизиологических показателей в период после интенсивной служебной деятельности.

При воздействии компенсированной гипоксии и других экстремальных факторов высокогорья функциональное состояние и работоспособность человека уже существенно отличаются от таковых в среднегорье, что приводит к выявлению фармакологических эффектов исследуемых ЛП и на этой основе позволяет проанализировать возможности коррекции адаптивных реакций организма.

По имеющимся литературным данным [148, 207, 226], инструментом для выявления этих закономерностей является корреляционный анализ. Как отмечено, в предыдущей главе напряжение адаптивных процессов тесно связано с возрастанием изменчивости физиологических, гематологических и биохимических показателей. Это сопровождается возрастанием коэффициентов корреляций. По завершении этих процессов коэффициенты

корреляций снова снижаются. Это и является объективным критерием выявления перехода организма на новый уровень функционирования.

Такой подход был использован при анализе данных этой главы для оценки завершенности адаптивных процессов в течение трех суток пребывания добровольцев в условиях высокогорья и выявления степени воздействия на эти процессы принимаемых ими препаратов. В качестве критерия была рассмотрена матрица коэффициентов корреляций между всеми исследованными психофизиологическими, гемодинамическими, биохимическими и гематологическими показателями как при приеме плацебо во все исследуемые сроки, так и при приеме комбинации АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом и гипоксена. При этом было подсчитано количество пар исследуемых признаков, у которых коэффициенты корреляций R были равны или более 0.75, так как с этого уровня коэффициенты корреляций были статистически достоверны.

В результате этого анализа было установлено, что пребывание в условиях высокогорья уже в течение нескольких часов повышает количество корреляций $R > 0,75$ до 115,3%, а на третьи сутки до 123%.

Совместный прием АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом в первые часы повышает количество корреляций с $R > 0,75$ до 145%, а на третьи сутки этот показатель снижается и составляет 130% от исходного. При приеме гипоксена эти показатели составляют 122,2% и 118,3% соответственно (рис. 4.4.1).

На рис. 4.4.1 видно, что в течение трех суток в группе плацебо, судя по постоянно возрастающему количеству корреляционных пар $R > 0,75$, перелома к стабилизации адаптивных процессов не наступает. Прием препаратов в первые сутки способствует увеличению, по сравнению с плацебо, количества корреляционных пар с $R > 0,75$. На третьи сутки отмечается их снижение. Такое сравнение позволяет сделать вывод, о том, что исследуемые препараты укорачивают процессы адаптации за счет активации их уже в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии.

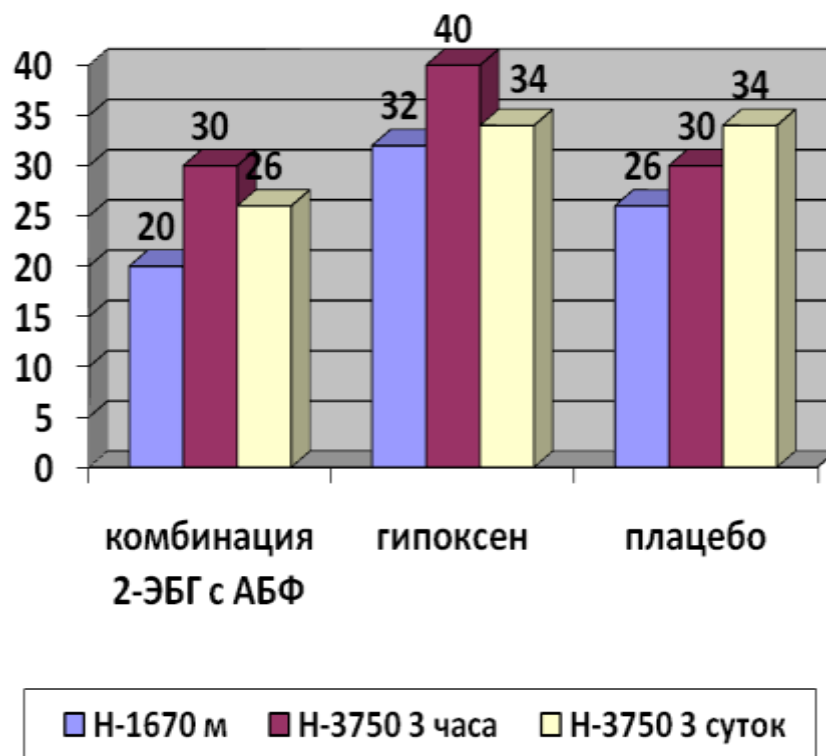


Рис. 4.4.1. Общее количество корреляционных пар с $R > 0.75$ по всем исследованным системам

Для выявления систем, участвующих в адаптивных реакциях, были рассмотрены отдельно корреляционные матрицы по основным системам ответственным за адаптацию к условиям высокогорья. Полученные данные корреляционного анализа показали, что роль ЦНС в этих процессах менее значима по сравнению с системами метаболизма и системы крови. Это отмечается и при анализе отдельно взятых показателей, описанных выше. Так, субъективное состояние сохраняется на исходном уровне, психофизиологические показатели свидетельствуют об активации ЦНС в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии, но только на уровне тенденции. Со стороны центральной гемодинамики отмечаются достоверно выраженные изменения при физических нагрузках, где и проявляются корректорные эффекты исследуемых ЛП, заключающиеся в появлении кардиотонического действия.

При анализе коэффициентов корреляций, характеризующих системы крови и метаболизма, было выявлено, что в группе плацебо к третьим суткам их количество увеличиваются. Это свидетельствует об участии этих систем в адаптивных процессах. Для выявления вклада каждого ЛП в регуляцию этих систем их корреляционные матрицы были рассмотрены для каждой системы отдельно (рис.4.4.2). Такой подход позволил установить, что исследуемые биохимические показатели при приеме комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом во все исследуемые сроки вообще не образуют корреляционных связей $R > 0,75$. В то же время при приеме гипоксена в первые сутки их больше, чем при плацебо, а на третьи сутки, как и при совместном приеме АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, они отсутствуют. Это позволяет заключить, что АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом полностью корректирует исследуемые биохимические показатели.

Гипоксен в первые сутки активизирует системы энергетических метаболитов, а на третьи сутки наступает адаптация этих систем.

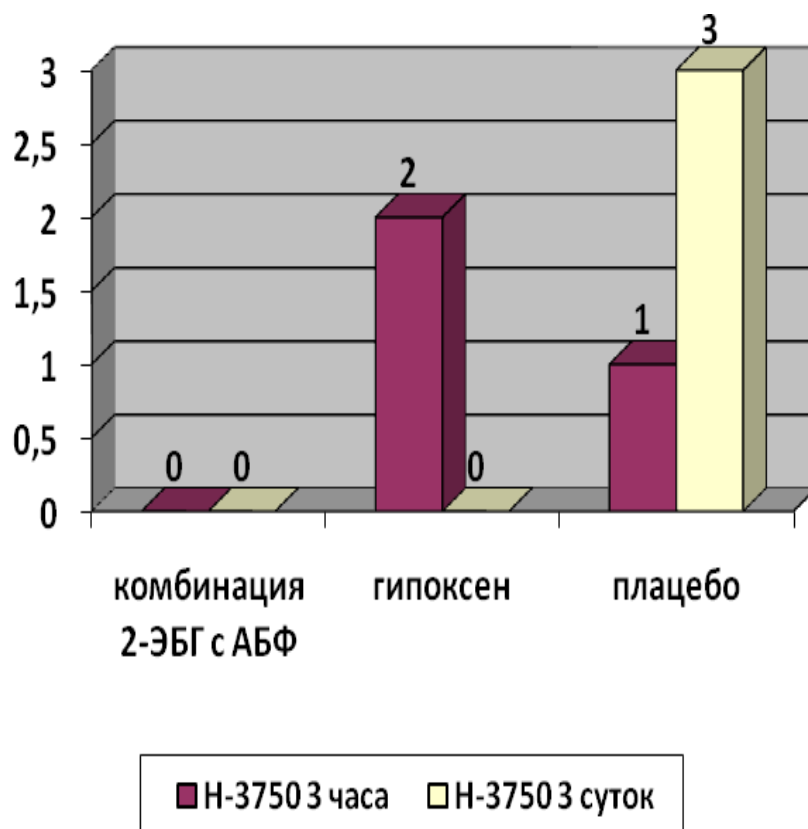


Рис. 4.4.2. Количество корреляционных пар с $R > 0,75$ по исследованным метаболитам

На систему крови оба препарата влияют в равной степени и отражают те же закономерности, что и приведенные на рисунке 4.4.1, т.е. сжимают сроки адаптации (рис.4.4.3).

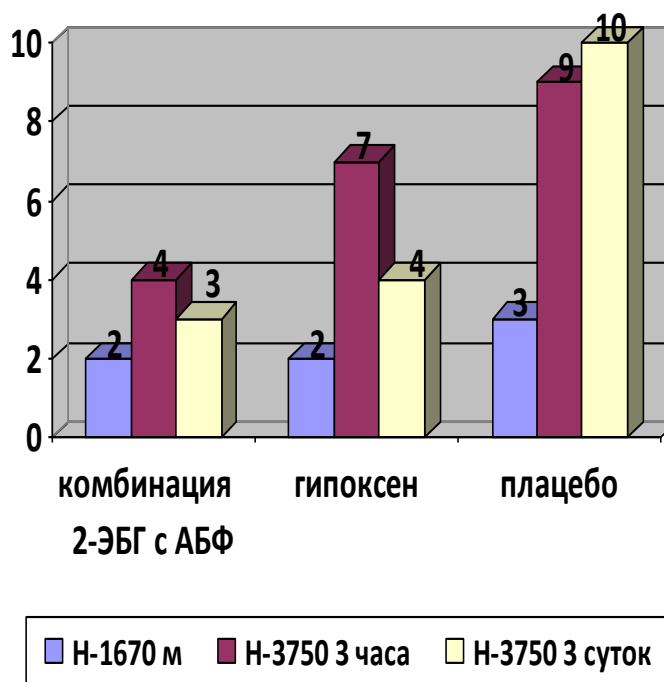


Рис. 4.4.3. Количество корреляционных пар с $R > 0,75$ по гематологии

При этом комбинация АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом реализует этот эффект через активацию неспецифической резистентности организма, а гипоксен через увеличения транспортной функции крови за счет стабилизации клеточных мембран эритроцитов и повышения их количества.

Таким образом, по способности корректировать адаптивные процессы на первое место можно поставить комбинацию АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, а на второе гипоксен.

ГЛАВА 5

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ У ШАХТЕРОВ ВЫСОКОГОРНОГО РУДНИКА ПРИ ВАХТОВОМ МЕТОДЕ ОРГАНИЗАЦИИ ТРУДА

Освоение новых регионов, потенциальных источников полезных ископаемых, является сегодня одной из актуальных задач современности и лежит в основе развития реального сектора экономики страны. В условиях высокогорья стационарные формы организации труда не приемлемы в связи с невозможностью постоянного проживания человека в этих условиях.

Единственно приемлемым способом организации производства по добыче сырья является вахтовая форма организации труда [227]. Однако, к существующим экстремальным факторам (пониженное парциальное давление кислорода и углекислого газа во вдыхаемом воздухе, низкие температуры, десинхронозы при работе в ночную смену, запыленность, вибрация и недостаток солнечного света) на работников шахт расположенных в условиях необжитого высокогорья, воздействует ряд дополнительных факторов (вертикальные перемещения из средне - и низкогорья в высокогорье и обратно, нарушение привычного стереотипа жизни с оторванностью от места постоянного проживания, изменение характера питания и т.д.), которые вносят и дополнительные нагрузки на организм человека, в том числе на системы адаптации.

По имеющимся литературным данным [228] этот комплекс факторов растягивает процессы адаптации более чем на две недели. Это нередко приводит к формированию состояний дезадаптации, вплоть до появления специфических форм патологии, что определяет необходимость поиска методов их профилактики, включая и фармакологические.

Следует отметить, что в настоящее время ряд разработок зарубежных исследователей, посвященных профилактике и терапии острой горной болезни (см. литературный обзор) основаны на представлении о важной роли задержки воды и электролитов в организме в патогенезе высокогорного отека легких и мозга. Вследствие этого были исследованы возможности применения мочегонных средств - блокаторов карбангидразы, которые, кроме того, уменьшают явления дыхательного алкалоза, а также исследованы возможности различных салуретиков.

Однако проблема задержки воды напрямую связана с работой ССС. Показано, что одним из важных патогенетических механизмов развития проявлений горной болезни является ухудшение насосной функции сердца, особенно развитие левожелудочковой недостаточности, что также ведет к застойным явлениям в легких, в т. ч. к отеку. Вследствие этого, естественным является включение в арсенал ЛС, применяемых для профилактики и терапии горной болезни некатехоламиновых, негликозидных кардиостимуляторов. Однако, эти вопросы не разработаны, неизвестно, как будут действовать данные ЛП в условиях высокогорья. Установлено [10], что известные психотропные ЛС в условиях высокогорья могут вызывать прострессорный эффект (по язвообразованию в слизистой оболочке желудка). Тем более они не приемлемы, если речь идет о выполнении специалистом своих профессиональных обязанностей, особенно в условиях высоких рисков (высокогорная добыча полезных ископаемых). Поэтому, с позиции изыскания ЛС, повышающих работоспособность в данных условиях такой подход не совсем приемлем.

Если рассматривать кардиостимуляторы, в качестве средств, ускоряющих процессы адаптации к высокогорной гипоксии и физическим нагрузкам в этих условиях, то, как показали экспериментальные исследования [229], такие ЛП должны обеспечивать кардиотоническое действие за счет повышения эффективности наработки макроэргов. Вследствие этого, в настоящем блоке работ для исследований взяты ЛП,

показавшие высокую эффективность на процессы адаптации в условиях высокогорной гипоксии АБФ-а и 2 – ЭБГ-а, их комбинацию. Все эти ЛП, исходя из их фармакодинамики, могут оказывать позитивное кардиотропное действие в осложненных условиях. Следует еще раз вспомнить, что соединения, сходные по структуре с бромантаном (см. литературный обзор) способны задерживать ионы калия внутри кардиомиоцитов, что в условиях задержки натрия в организме в условиях высокогорья должно оказывать позитивное регулирующее кардиотропное действие.

5.1. Организация исследований

Наблюдения были проведены в двух экспедициях: в январе (зима), и в июле (лето) на высокогорном руднике Кумтор (высота 3600 - 4200 м над уровнем моря). Такой дизайн исследования был взят с тем, что исключить вклад климатического фактора в процессы адаптации к работе на руднике [230]. Наблюдения выполнены с участием 58 мужчин - добровольцев (мужчины в возрасте 22 - 45 лет). В исследования были взяты добровольцы, работающие на высокогорном руднике проходчиками и бурильщиками по вахтовому методу организации труда в режиме 15 дней работы по 12 часов на высокогорном руднике и 15 дней отдыха в низкогорье или в среднегорье.

Все добровольцы перед проведением исследований дали устное информированное согласие на участия в данных исследованиях. По прибытии на рудник и перед проведением исследований испытуемые проходили медицинское обследование. По результатам медицинского обследования все были признаны практически здоровыми и допущены к работе. За один день до начала вахты на руднике был проведен предварительный отбор добровольцев. При отборе в пул исследуемых включали лиц, родившихся и проживающих до времени проведения исследования в низкогорных и среднегорных районах Кыргызстана (от 760 м до 1700 м над уровнем моря.). Национальный состав включал в себя

кыргызов, русских, украинцев и татар. Исследования проведены методом двойного слепого контроля, при формировании группы в случайном порядке.

Для оценки функционального состояния и способности выполнять производственные задачи методический арсенал был взят таким, чтобы оценить функциональное состояние шахтеров, и в частности, тесты позволяющие исследовать адаптацию основных предикторов профессиональной деятельности к факторам труда на шахте, а также показатели центральной гемодинамики.

Психофизиологическое состояние при проведении исследований в зимней серии оценивали по времени простой реакции на свет и звук, РДО, сложной сенсомоторной реакции, а также по КЧСМ. Состояние ССС оценивали по показателям центральной гемодинамики и, в частности, по величине АДС, АДД и ЧСС. Для оценки возможности адаптации к физическим нагрузкам была взята дозированная физическая нагрузка. В качестве тест - нагрузки была взята работа на велоэргометре по следующей схеме. Первая нагрузка определялась из расчёта 1 Вт на 1 кг массы исследуемого. В течение 5 минут испытуемый на велоэргометре выполнял физическую нагрузку со скоростью педалирования 60 оборотов в минуту. После первой нагрузки испытуемому представлялся 3-х минутный отдых. В это время измеряли показатели АДС, АДД, ЧСС и ВПДР на свет и звук. Затем во время второй нагрузки испытуемым давалось на 50 Вт нагрузки больше, чем при первой, но при этом скорость педалирования сохранялась, как и при первой нагрузке. После второй физической нагрузки испытуемым представлялся 30 минутный отдых. Сразу после второй нагрузки и через 30 минут отдыха измерения исследуемых показателей (АДС, АДД, ЧСС и ВПДР на свет и звук) повторяли.

Оценку функционального состояния проводили на 1 - 2 сутки, 7 - 8 сутки и на 13 - 14 сутки. ЛП принимали три раза только в день проведения исследования. Прием осуществляли за час до проведения исследований.

Такой подход позволил оценить степень коррекции адаптивных сдвигов исследуемыми ЛП в течение вахты.

В летней серии исследований было сформировано 3 группы по 6 человек в каждой. Всего в исследованиях приняло участие 18 человек. Первая группа принимала плацебо, вторая 2 – ЭБГ, и третья комбинацию АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом.

В зимней серии исследований было сформировано 6 групп. В 1 - ую и 2 - группу вошло по 7 человек, в 3 - ю и 4 - группу вошло по 9 человек в каждую и 5-ую и 6 - группу вошло 3 человека в контрольной и 5 человек в опытной группах. Всего в исследование в данной серии было взято 40 человека. Шахтеры во 2 и 6 группах принимали комбинацию АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, а в 4 группе принимали 2 – ЭБГ. Каждая группа, принимающая ЛП, имела группу контроля: 1 группа было контрольной для 2 группы, 3 для 4, а 5 для 6. В контрольных группах исследуемые принимали плацебо. Доза принимаемых препаратов в обеих сериях исследований составила: 2 - ЭБГ - 125 мг, комбинация препаратов - 2 - ЭБГ 125 мг + АБФ 100 мг и Плацебо - 100 мг.

5.2. Динамика адаптивных реакций горнорабочих в течение вахтовой смены и их коррекция исследуемыми препаратами

Для оценки адаптивных реакций ЦНС и ССС на комплекс факторов высокогорных рудников были взяты данные по функциональному состоянию шахтеров полученные за летнюю и зимнюю серии исследований. Группа плацебо составила 25 человек, принимавших 2 - ЭБГ 15 человек и комбинацию АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом 18 человек. Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с расчетом средней величины показателя по группе и средней квадратичной отклонений. Достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента.

Аналізу были подвергнуты системы сенсомоторного реагирования (ВПДР на свет и звук, РВ, сенсомоторной координации (РДО) с оценкой остановок до цели, после цели и по абсолютной величине), и также уровень бодрствования (КЧСМ). Полученные результаты по оценке психофизиологического состояния горняков по исследованным тестам представлены в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1 Динамика психофизиологического состояния горнорабочих в течение вахтовой смены и его коррекция исследуемыми препаратами

ЛП	Показатель\ День тестирования	1-2 день	7-8 день	13-14 день
Плацебо (№25)	ВПРД (на свет), мс	256,2 ± 31,7	243,0 ± 36,2*	244,8 ± 27,6
	ВПДР (на звук), мс	223,8 ± 39,1	203,2 ± 25,9*	213,5 ± 34,1
	РДО (до 0) у.е.	9,07 ± 3,98	7,68 ± 3,10	5,66 ± 2,03*
	РДО (после 0) у.е.	6,51 ± 1,44	7,11 ± 2,73	5,19 ± 1,32*
	РДО (абс) у.е.	7,33 ± 1,54	7,45 ± 2,37	5,52 ± 1,38*
	Реакция выбора, мс	211,3 ± 47,1	196,6 ± 51,2	204,8 ± 99,1
	КЧСМ, гц	29,4 ± 2,22	30,1 ± 4,16	30,1 ± 0,77
2 - ЭБГ (№15)	ВПРД (на свет), мс	261,3 ± 33,8	233,3 ± 19,3*	251,0 ± 31,5
	ВПДР (на звук), мс	214,7 ± 37,9	215,0 ± 28,2	213,7 ± 37,0
	РДО (до 0) у.е.	9,37 ± 2,95	6,32 ± 3,04*	3,64 ± 1,64* **
	РДО (после 0) у.е.	8,94 ± 2,50**	6,01 ± 1,62*	4,27 ± 1,81*
	РДО (абс) у.е.	9,31 ± 2,52**	6,30 ± 2,07*	4,02 ± 1,50* **
	Реакция выбора, мс	229,1 ± 83,3	225,2 ± 96,7	172,0 ± 62,9
	КЧСМ, гц	28,6 ± 2,19	30,6 ± 1,24	30,0 ± 0,50
Комбинация 2 – ЭБГ с АБФ (№18)	ВПРД (на свет), мс	260,3 ± 38,9	239,4 ± 16,4*	245,4 ± 33,7
	ВПДР (на звук), мс	215,6 ± 29,2	191,4 ± 21,9*	204,2 ± 15,3
	РДО (до 0) у.е.	7,19 ± 3,50	5,31 ± 2,48**	3,43 ± 1,21* **
	РДО (после 0) у.е.	5,18 ± 2,01	4,69 ± 1,81**	3,73 ± 0,86* **
	РДО (абс) у.е.	5,76 ± 2,19**	4,92 ± 1,79**	3,74 ± 0,78* **
	Реакция выбора, мс	193,4 ± 23,4	155,6 ± 30,8* **	181,1 ± 33,3
	КЧСМ, гц	28,4 ± 1,99	29,9 ± 1,68	29,7 ± 0,76

Примечание: * отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих исходных;

** отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих плацебо;

При рассмотрении полученных результатов в группе плацебо видно, что через неделю пребывания на вахте показатели работы систем сенсомоторного реагирования существенно изменяются, о чем свидетельствует статистически достоверное сокращения ВПДР на свет и звук, а также на уровне выраженной тенденции снижается время

реагирования в тесте РВ. Отмечается динамика и в системе сенсомоторной координации, о чем позволяет заключить тенденция к сужению зоны попадания вокруг цели. Следует отметить, что описанные изменения не связаны с общей активацией. Об этом свидетельствует отсутствие изменений в тесте КЧСМ и равные зоны отклонений от цели в тесте РДО. Эти данные позволяют заключить о напряжении адаптивных систем в ЦНС в первую неделю пребывания на вахте и позитивным сдвигом в системах адаптации к комплексу факторов, характерных для труда на высокогорной шахте.

Через две недели пребывания на вахте время сенсомоторного реагирования несколько возросло, но при этом статистически достоверно сужалась зона попадания во вокруг цели в тесте РДО, при этом уровень бодрствования (судя по тесту КЧСМ) существенно не отличался от первых двух (1 и 7 сутки) измерений. Эти данные свидетельствуют о том, что системы сенсомоторной координации наиболее оптимальное состояние приобретают к концу 2 недели вахты. Некоторое повышение времени сенсомоторного реагирования свидетельствует о снижении уровня стресса, активирующего эту систему, однако нельзя исключить и накопление усталости за две недели профессиональной деятельности.

Прием 2 – ЭБГ-а, в первые сутки пребывания на вахте, по сравнению с группой плацебо, приводил к некоторому повышению времени реагирования и расширению зоны попадания в цель в тесте РДО в области после нуля (по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо), а также способствовал расширению по абсолютной величине этого показателя. Эти изменения, с учетом некоторого снижения уровня КЧСМ, по сравнению с плацебо, свидетельствуют о депримирующем действии 2 – ЭБГ-а, в первые сутки пребывания в условиях высокогорья. Через неделю в системе сенсомоторного реагирования, по сравнению с соответствующими показателями в группе плацебо, отмечаются изменения характерные для группы плацебо, однако они менее выражены. В тесте РДО статистически достоверно сужается зона попадания в цель. При этом уровень

бодрствования (судя по величине КЧСМ) практически не отличается от группы плацебо.

Через 2 недели при приеме 2 - ЭБГ-а в исследованных системах продолжается наметившаяся на первой недели тенденция изменения исследованных психофизиологических показателей, причем, если работа систем сенсомоторного реагирования изменяется на уровне тенденции. А показатели системы сенсомоторной координации статистически достоверно улучшаются, как по сравнению с группой плацебо, так и по сравнению с исходным состоянием. При этом уровень бодрствования, по сравнению с плацебо, судя по величине КЧСМ, не изменяется.

Таким образом, из полученных показателей видно, что 2 - ЭБГ обладает некоторым депримирующим действием, что приводит к не достоверному возрастанию времени реагирования, однако при этом отмечается статистически достоверное улучшение сенсомоторной координации. Уровень бодрствования, несмотря на некоторые депримирующие действия, существенно не изменялся.

Комбинированный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом уже в 1 сутки пребывания в условиях высокогорья по сравнению с группой плацебо приводил к сокращению времени реагирования и статистически достоверному сужению зоны попаданий в цель. Через неделю комбинированный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом приводил к статистически достоверному снижению времени реагирования в системе сенсомоторного реагирования и сужению зоны вокруг цели в системе сенсомоторной координации. При этом уровень бодрствования не отличался от плацебо и группы принимавшей 2 - ЭБГ. Через 2 недели эти изменения сохранились.

Наряду с уровнем реагирования ЦНС, второй системой, вносящий существенный вклад в обеспечение высокой работоспособности, является ССС [231]. Для оценки участия этой системы в адаптации к условиям горного труда в высокогорье нами были оценены показатели системного АД

(АДС, АДД) и ЧСС. Результаты полученных исследований представлены в таблице 5.2.2.

Таблица 5.2.2 - Динамика системного артериального давления и частоты сердечных сокращений у горнорабочих в течение вахтовой смены и их коррекция исследуемыми препаратами

Препарат	Показатель\ День тестирования	1 - 2 день	7 - 8 день	13 - 14 день
Плацебо (№25)	АДС, мм рт ст	122,0 ± 17,0	120,8 ± 17,4	118,0 ± 14,5
	АДД, мм рт ст	83,5 ± 14,3	79,1 ± 16,8	78,5 ± 12,1
	ЧСС, уд. мин	91,0 ± 15,8	87,1 ± 11,14	83,8 ± 15,1
2 – ЭБГ (№15)	АДС, мм рт ст	115,7 ± 16,6	110,5 ± 14,3**	118,3 ± 10,8
	АДД, мм рт ст	70,1 ± 18,8**	66,3 ± 16,5**	68,8 ± 11,7**
	ЧСС, уд. мин	79,5 ± 10,7**	80,3 ± 10,6**	80,2 ± 9,0
Комбинация препаратов АБФ с 2 - ЭБГ (№18)	АДС, мм рт ст	120,7 ± 19,4	122,7 ± 14,6	117,5 ± 10,2
	АДД, мм рт ст	79,1 ± 13,9	76,6 ± 14,8	73,3 ± 16,8
	ЧСС, уд. мин	84,4 ± 13,8	83,5 ± 11,3	78,9 ± 10,7

Примечание: * отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих исходных;

** отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих плацебо;

Судя по полученным данным, адаптация к условиям высокогорья сопровождается некоторым снижением АДД и ЧСС, о чем свидетельствуют эти показатели через 7 дней после прибытия по сравнению с первыми сутками пребывания на вахте в группе, принимавшей плацебо. Через две недели эта тенденция изменений показателей ССС сохранилась, однако эти изменения были статистически не достоверны по сравнению с первыми сутками.

Прием 2 – ЭБГ-а в 1 сутки пребывания в условиях высокогорья приводил к выраженной тенденции снижения АДС, а также статистически достоверному снижению АДД и ЧСС. На 7 сутки эти показатели имели ту же тенденцию изменений, но они при этом были более выраженными. Через 2 недели отмечалась стабилизация АДС и ЧСС, но АДД было статистически достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Комбинированный прием АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом во все исследованные сроки способствовал стабилизации исследуемых показателей центральной гемодинамики в сравнении с группой плацебо и исходными показателями.

5.3. Возможности адаптивных реакций горнорабочих в течение вахтовой смены на фоне дозированной физической нагрузки и их коррекция исследуемыми препаратами

С учетом полученных данных по влиянию исследуемых ЛП на психофизиологическое состояние шахтеров и преобладании в профессиональной деятельности шахтеров физических нагрузок, актуальным является оценить возможности коррекции систем адаптации к воздействию комплекса неблагоприятных факторов, включая и фактор физических нагрузок. С этой целью, как отмечено выше, была взята тестовая физическая нагрузка. При этом для оценки адаптации ЦНС к такому комплексу факторов были взяты тесты, которые позволили бы в короткий промежуток времени оценить психофизиологическое состояние, и были предикторами качества профессиональной деятельности. В качестве тестовой системы, отвечающей этим требованиям, была взята система сенсомоторного реагирования на свет и звук (ВПДР на свет и звук). Полученные данные представлены в таблице 5.3.1.

В группе плацебо в первые сутки пребывания в условиях высокогорья при выполнении тестовой физической нагрузки отмечается сокращение времени реагирования на свет. Наибольшее снижение времени реагирования на свет отмечается после второй нагрузки. Такая реакция обусловлена активацией симпатoadреналовой системы, позволяющей запустить дополнительное образование макроэргов при физической нагрузке. Увеличение объема работы во время второй физической нагрузки приводит соответственно к увеличению расходования макроэргов и потребности в увеличении активности симпатoadреналовой системы..

Таблица 5.3.1. - Динамика сенсомоторной реакции на свет и звук у горнорабочих в течении вахтовой смены при воздействии дозированной физической нагрузки и ее коррекция исследуемыми препаратами

Показатели сутки	ВПДР (свет)			ВПДР (звук)		
	1 - 2	7 - 8	13 - 14	1 - 2	7 - 8	13 - 14
Плацебо (25 человек)						
Исходное	256,2 ± 40,6	243,0 ± 36,2*	244,8 ± 27,6	223,8 ± 39,1	203,2 ± 25,9*	213,5 ± 34,1
1 нагрузка	243,8 ± 36,3	238,6 ± 39,7	244,1 ± 28,9	196,8 ± 19,8	209,2 ± 26,2*	206,8 ± 29,2
2 нагрузка	237,4 ± 31,7	235,2 ± 30,8	237,0 ± 31,0	206,4 ± 26,9	209,4 ± 32,1	209,1 ± 29,8
30 мин отд.	250,2 ± 32,8	247,0 ± 25,8	241,8 ± 25,4	205,8 ± 34,2	209,2 ± 35,3	201,3 ± 23,8
2 - ЭБГ (15 человек)						
Исходное	261,3 ± 33,8	233,3 ± 19,3*	251,0 ± 31,5	214,7 ± 37,9	215,0 ± 28,2	213,7 ± 37,0
1 нагрузка	249,7 ± 31,7	241,3 ± 23,0	239,3 ± 36,5	227,0 ± 25,1**	207,7 ± 33,1*	219,7 ± 33,9
2 нагрузка	252,7 ± 25,6	231,0 ± 27,4*	236,0 ± 34,1*	228,0 ± 25,3**	214,3 ± 36,0	217,7 ± 40,0
30 мин отд.	260,3 ± 34,6	243,0 ± 28,1	253,3 ± 34,1	212,3 ± 28,7	206,7 ± 30,7	204,0 ± 34,3
Комбинация препаратов АБФ с 2 - ЭБГ (18 человек)						
Исходное	260,3 ± 38,9	239,4 ± 16,4*	245,4 ± 33,7	215,6 ± 29,2	191,4 ± 21,9*	204,2 ± 15,3
1 нагрузка	236,4 ± 28,1	227,8 ± 22,4	228,1 ± 27,2	201,4 ± 35,4	198,3 ± 43,4	200,0 ± 20,9
2 нагрузка	234,4 ± 33,1	228,3 ± 32,4	229,6 ± 29,6	209,2 ± 40,3	190,6 ± 25,0* **	207,3 ± 26,2
30 мин отд.	235,8 ± 19,4	228,1 ± 31,4**	230,0 ± 36,3	201,9 ± 31,3	191,1 ± 27,8	196,5 ± 24,7

Примечание: * отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих 1 -2 суток;

** отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих плацебо

Через 30 минут отмечается практически полное восстановление времени реагирования до исходного уровня. Через неделю пребывания на вахте отмечается статистически достоверное сокращение времени реагирования на свет, что свидетельствует о напряжении адаптивных систем и является положительным признаком их работы. При этом видно, что реакция на физическую нагрузку была такая же, как и в первые сутки.

Через две недели пребывания в условиях высокогорья у шахтеров время реагирования на свет, как до нагрузки, так и после первой и второй нагрузок и через 30 минут отдыха практически не изменяется. Это позволяет заключить, что физическая нагрузка к концу второй недели пребывания на вахте у горняков практически не оказывает влияния на этот показатель. Эти данные позволяют заключить, что к концу второй недели пребывания на вахте у шахтеров тестируемая физическая нагрузка не вызывает существенных изменений в реагировании на свет, что свидетельствует о максимальной реализации процессов адаптации к факторам труда, включая и физические нагрузки, на шахте. Время реагирования на звук в первые сутки пребывания на вахте имеет после первой нагрузки такую же тенденцию, как и на свет. Однако после второй нагрузки оно увеличивается и на таком уровне сохраняется и через 30 минут отдыха. Такая реакция времени реагирования на звук позволяет заключить, что эта система не справляется с предложенной нагрузкой и это является признаком дезадаптации.

Через неделю время реагирования на звук, как и в тесте с реакцией на свет статистически достоверно снижается. Однако уже первая физическая нагрузка приводит к статистически достоверному увеличению времени реагирования на звук. Такое же время отмечается и после второй нагрузки, и оно не восстанавливается и через 30 минут. Через две недели реакция на звук существенно не различается как до нагрузки, так и после первой и второй нагрузки и через 30 минут восстановления, что соответствует таковой реакции на свет и может быть оценена как максимальная реализация процессов адаптации.

Прием 2 - ЭБГ-а в первые сутки пребывания на вахте приводил на уровне тенденции к увеличению времени реагирования на свет. Реакция на физическую нагрузку была такая же, как и в группе плацебо.

Через неделю пребывания в условиях высокогорья и выполнении профессиональных обязанностей ВПДР на свет у горняков статистически достоверно сократилось, что свидетельствует о напряжении систем адаптации к комплексу воздействующих факторов. Вторая дозированная физическая нагрузка приводила к статистически достоверному снижению времени реагирования по сравнению с первыми сутками и была такая же, как и в группе плацебо через неделю вахты. Отдых в течение 30 минут приводил к возрастанию времени реагирования. Описанная реакция на физическую нагрузку системы сенсомоторного реагирования практически повторяет таковую в группе плацебо и свидетельствует о незавершенности процессов адаптации в ЦНС.

Через две недели работы в условиях высокогорья реакция системы сенсомоторного реагирования у горняков имела отличительную особенность от группы плацебо, заключающуюся в том, что время до нагрузки и через 30 минут после нагрузки было на уровне тенденции выше, чем в группе плацебо. Это свидетельствует о том, что депримирующее действие 2 – ЭБГ-а, проявляющееся в обычных условиях, проходит при воздействии значимых для организма нагрузок. В тесте сенсомоторного реагирования на звук время реагирования в первые сутки пребывания на вахте было несколько ниже, чем в группе плацебо. Однако, в отличие от группы плацебо, отмечалось увеличение времени реагирования на звук как после первой, так и после второй нагрузок, а через 30 минут отдыха восстанавливалось на до - нагрузочном уровне.

Через неделю пребывания на вахте реакция систем сенсомоторного реагирования на звук имела признаки начинающей адаптации. Об этом позволяет судить статистически достоверное снижение, по сравнению с первыми сутками, времени реагирования после первой нагрузки, однако его

возрастание после второй нагрузки, свидетельствует о недостаточности адаптивных систем.

Через две недели пребывания на руднике Кумтор, у шахтеров после приема 2 – ЭБГ-а существенных различий во времени реагирования до, и после физических нагрузок, а также через 30 минут отдыха не было, что позволяет судить о завершении процессов адаптации.

Прием комбинации ЛП уже в первые сутки характеризовался сокращением времени реагирования на свет, при чем оно не зависело ни от выраженности нагрузки, ни от времени отдыха. Через неделю, как и в группе принимающей 2 - ЭБГ и плацебо статистически достоверно снижалось время реагирования. Нагрузка также приводила к укорочению времени реагирования, но в отличие от плацебо и группы, принимающей 2 - ЭБГ, оно таковым оставалось и после второй нагрузки и через 30 минут отдыха. Такая реакция сохранялась и через две недели пребывания на вахте. Такая же динамика изменений отмечалась и в тесте ВПДР на звук.

Второй рассматриваемой нами системой течения адаптивных процессов у шахтеров высокогорного рудника Кумтор при вахтовой системе организации труда и возможностей фармакологической коррекции по их коррекции является сердечно - сосудистая система, тем более эта система актуальна при физических нагрузках. Вследствие высокой динамичности выполнения тестовой нагрузки в качестве критериев оценки состояния ССС были взяты такие показатели как АДС, АДД и ЧСС. Эти показатели не требуют много времени для их исследования и являются базовыми в оценке состояния адаптивных изменений.

Полученные результаты представлены в таблице 5.3.2. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в первые сутки пребывания на руднике у шахтеров АДС соответствует популяционной норме для условий высокогорья. Первая дозированная физическая нагрузка приводит к его возрастанию, что можно расценить как естественную реакцию организма на выбранное воздействие.

Таблица 5.3.2 - Реакция системного артериального давления и частоты сердечных сокращений у горнорабочих в течении вахтовой смены на дозированную физическую нагрузку и ее коррекция исследуемыми препаратами

Показатели сутки	АДС			АДД			ЧСС		
	1 - 2	7 - 8	13 - 14	1 - 2	7 - 8	13 - 14	1 - 2	7 - 8	13 - 14
Плацебо (25 человек)									
Исходное	122,0 ± 17,0	120,8 ± 17,4	118,0 ± 14,5	83,5 ± 14,3	79,1 ± 16,8	78,5 ± 12,1	91,0 ± 15,8	87,1 ± 11,1	83,8 ± 15,1
1 нагрузка	145,6 ± 14,1	136,4 ± 21,6*	142,0 ± 15,8	70,8 ± 18,9	67,8 ± 18,7	69,2 ± 18,7	121,6 ± 15,3	115,2 ± 20,4	116,5 ± 17,6
2 нагрузка	151,8 ± 23,5	159,4 ± 23,5	152,0 ± 20,6	66,1 ± 28,0	70,3 ± 38,6	56,9 ± 22,9	143,2 ± 24,4	143,3 ± 33,5	131,4 ± 11,1*
30 мин отд.	119,6 ± 17,7	117,4 ± 18,4	117,0 ± 16,1	84,4 ± 14,0	82,6 ± 15,6	79,0 ± 10,7	98,8 ± 13,4	91,6 ± 12,6	87,8 ± 10,0*
2 - ЭБГ (15 человек)									
Исходное	115,7 ± 16,6	110,5 ± 14,3**	118,3 ± 10,8	70,1 ± 18,8**	66,3 ± 16,5**	68,8 ± 11,7**	79,5 ± 10,7**	80,3 ± 10,6**	80,2 ± 10,0
1 нагрузка	139,7 ± 18,8	135,7 ± 19,4	131,4 ± 10,7**	58,7 ± 16,0**	50,9 ± 26,8**	56,3 ± 13,4**	110,9 ± 19,7	90,3 ± 41,4**	110,2 ± 14,9
2 нагрузка	155,5 ± 17,3	156,5 ± 21,6	140,5 ± 15,2**	45,1 ± 34,0**	44,9 ± 38,6**	41,1 ± 20,9**	133,8 ± 24,5	113,0 ± 44,3**	134,9 ± 23,4
30 мин отд.	117,0 ± 12,8	115,8 ± 12,7	113,1 ± 7,3	72,1 ± 14,5**	69,3 ± 11,6**	70,5 ± 13,2**	86,7 ± 12,2**	85,2 ± 6,5**	84,1 ± 11,0
Комбинация препаратов АБФ с 2 - ЭБГ (18 человек)									
Исходное	120,7 ± 19,4	122,7 ± 14,6	117,5 ± 10,2	79,1 ± 13,9	76,6 ± 14,8	73,3 ± 16,8	84,4 ± 13,8	83,5 ± 11,3	78,9 ± 10,7
1 нагрузка	147,8 ± 18,0	138,7 ± 24,6	134,7 ± 11,3*	70,8 ± 26,3	69,7 ± 29,4	62,7 ± 21,4	111,6 ± 11,3**	108,7 ± 26,1	112,9 ± 13,9
2 нагрузка	162,3 ± 27,7	155,3 ± 27,2	149,0 ± 15,9	63,9 ± 31,2	49,1 ± 24,2**	49,9 ± 28,8	137,9 ± 13,1	133,1 ± 30,9	129,4 ± 15,1
30 мин отд.	118,3 ± 17,7	120,2 ± 14,4	115,2 ± 7,9	79,1 ± 14,6	80,5 ± 11,3	68,5 ± 12,2**	89,3 ± 11,4**	85,4 ± 12,3	87,2 ± 13,6

Примечание: * отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих 1 - 2 суток;

** отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих плацебо

Вторая физическая нагрузка значительно, большая по сравнению с первой, приводит к еще большему возрастанию АДС. Отдых в течение 30 минут способствует восстановлению АДС до исходного уровня.

Через неделю отмечается такая же реакция на нагрузку, как и в первые сутки, за исключением того, что АДС после первой нагрузки было статистически достоверно ниже. Однако после второй нагрузки таких изменений не отмечалось.

Через две недели исходное АДС было несколько ниже, чем в первые сутки, однако направленность реакции на нагрузку была, как и в первые сутки. АДД в первые сутки пребывания в условиях рудника после нагрузки выражено снижалось. Вторая нагрузка приводила еще к большему снижению. Отдых в течение 30 минут способствовал восстановлению до исходного уровня этого показателя.

Через неделю изменения гемодинамики носили такой же характер, но по абсолютной величине были несколько ниже. Через две недели исходные АДД снизилось еще в большей степени, но при этом характер реакции на нагрузку не изменился. ЧСС в первые сутки пребывания на вахте была несколько выше средне популяционной нормы (70 – 75 уд. мин). При первой нагрузке отмечалось его увеличение. При второй величина ЧСС была еще больше. Отдых в течение 30 минут не привел к полному восстановлению до исходного уровня до нагрузки. Через неделю ЧСС до нагрузки несколько снизилось, однако при нагрузке, особенно после второй нагрузке она соответствовала первым суткам. Следует отметить, что восстановление ЧСС после 30 минутного отдыха было более выраженным и уже приближалось к показателям до нагрузки. Через две недели ЧСС приблизилась к популяционной норме, характерной для условий равнины. При этом реакция на нагрузки также была мене выраженной, а после второй нагрузки и восстановления была статистически достоверно ниже, чем в первые сутки.

Таким образом, рассматривая динамику изменений адаптивной реакции ССС, следует отметить, что через неделю пребывания в условиях

высокогорья, при выполнении профессиональных обязанностей у горняков отмечается выраженная тенденция к стабилизации центральной гемодинамики и только к концу второй недели имеют место изменения, позволяющие оценить их как наступление адаптации к исследуемым факторам.

Прием 2 – ЭБГ-а в первые сутки за час до нагрузки приводил к некоторому снижению АДС. Через неделю после приема 2 – ЭБГ-а отмечалось статистически достоверное снижение АДС, однако после дозированных нагрузок, как после первой, так и после второй, оно соответствовало таковому в группе плацебо. Через две недели прием 2 - ЭБГ способствовал менее выраженной реакции на нагрузку, чем в 1 и 7 сутки и его прирост на тестовые нагрузки был статистически достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Прием 2 – ЭБГ-а через час приводил к статистически достоверному снижению АДД. Первая нагрузка еще больше его снижало. И наиболее выражено его снижение отмечалось после второй нагрузки. Отдых в течение 30 минут способствовал его восстановлению на уровне до нагрузки. Отличительной особенностью 2 – ЭБГ-а является то, что такие изменения имели место и после первой и после второй недель пребывания на вахте.

Наряду с рассмотренными показателями прием 2 – ЭБГ-а способствовал и снижению ЧСС. Исходно эти изменения были статистически достоверно ниже, чем в группе плацебо. После первой и второй нагрузок прирост ЧСС был ниже, чем в группе плацебо. Однако эти различия были статистически не достоверны. Через 30 минут отдыха ЧСС снижалась, но исходного уровня не достигла, однако была все же статистически достоверно ниже, чем в группе плацебо. Через 7 дней величина ЧСС соответствовала первому дню, но при этом отмечался низкий прирост ее после первой и второй нагрузок. Через две недели изменения в показателях центральной гемодинамики соответствовали первому дню.

Прием комбинации исследуемых ЛП существенно не повлияла на исследуемые показатели центральной гемодинамики по сравнению с группой принимающей 2 - ЭБГ. Как и при приеме 2 – ЭБГ-а отмечалось менее выраженная реакция на нагрузку к концу второй недели пребывания в условиях рудника по всем исследованным показателям гемодинамики.

5.4. Заключение по 5 главе

В условиях реальной производственной среды использовался комплексный методический подход, позволяющий оценить основные предикторы качества профессиональной деятельности. Однако в него включены далеко не все методики, позволяющие оценить функциональное состояние важнейших физиологических систем. В частности, не использовались методики оценки показателей внешнего дыхания, кислотно - щелочного равновесия крови, газотранспортной функции крови и т.д.

Естественно, хорошо было бы использовать эти методы, если бы это было организационно возможно в тех экстремальных (в т.ч. и для экспериментаторов) условиях. Поэтому, как указывалось в разделе 5.1, были отобраны наиболее необходимые методики, которые позволяют оценить такие важные, с точки зрения качества профессиональной деятельности в условиях высокогорья, системы организма человека как центральная нервная и сердечно сосудистая системы и выбрать для исследования те методики, которые могли быть выполнены в данных условиях. Эти обстоятельства учтены при конспективном изложении полученных результатов.

Для обобщения полученных результатов, и наглядности имеющих место адаптивных изменений, и представленные по каждой методике данные обобщены по системам (сенсомоторного реагирования - ВПДР на свет и звук). А также реакция выбора или сложная сенсомоторная реакция, сенсомоторной координации - РДО с отклонением до цели, после цели и по

абсолютному показателю (оценка состояния тормозных систем) и общий уровень бодрствования - (КЧСМ).

Обобщая полученные данные можно заключить, что адаптивные изменения в ЦНС не сопровождаются повышением уровня бодрствования во все исследованные сроки и прием ЛП не оказывал существенного влияния на этот показатель (таблица 5.4.1).

Таблица 5.4.1 - Динамика психофизиологического состояния горнорабочих в течение вахты.

Препарат	Исследуемая система	1 - 2 сутки	7 - 8 сутки	13 - 14 сутки
Плацебо	Сенсомоторного реагирования		++	+
	Сенсомоторной координации		+	+++
	Уровень бодрствования		±	±
2 - ЭБГ	Сенсомоторного реагирования	-	±	±
	Сенсомоторной координации	--	++	+++
	Уровень бодрствования	±	±	±
Комбинация препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом	Сенсомоторного реагирования	+	++	++
	Сенсомоторной координации	++	+++	+++
	Уровень бодрствования	±	±	±

Примечание: сравнения в группе плацебо проведены с 1 сутками пребывания на вахте; сравнения в группах, принимающих ЛП, проведены с соответствующими показателями группы плацебо; ± изменений нет; + тенденция к улучшению исследуемого показателя; ++ выраженная тенденция к улучшению исследуемого показателя; +++ статистически достоверное ($P < 0,05$) улучшение исследуемого показателя; - тенденция к ухудшению исследуемого показателя; -- выраженная тенденция к ухудшению исследуемого показателя; --- статистически достоверное ($P < 0,05$) ухудшение исследуемого показателя.

Такие изменения, скорее всего, связаны с тем, что активация САС, сопровождающаяся увеличением уровня катехоламинов [232] в исследуемых условиях не приводит к избытку циркуляции катехоламинов в крови.

Образующиеся катехоламины в основном идут на регуляцию наработки макроэргов в клетке, поэтому система сенсомоторного реагирования к концу первой недели пребывания на вахте характеризуется только некоторым укорочением времени реагирования. Эта тенденция отмечалась и к концу вахты.

Более сложная в организации система сенсомоторной координации, требует большего времени для адаптации и наиболее оптимальных параметров она достигает только к концу второй недели пребывания на вахте. Эти данные позволяют заключить, что только к концу вахты психофизиологическое состояние горняков адаптируется к комплексу факторов профессиональной деятельности, однако здесь следует учитывать и нарастание усталости, накапливающееся за вахту.

Прием 2 – ЭБГ-а в первые сутки пребывания в условиях профессиональной деятельности шахтеров приводит к ухудшению функциональной активности исследуемых систем сенсомоторной координации и реагирования. На 7 и 14 сутки направленность изменений в исследуемых системах соответствовали группе плацебо. При этом изменения в системе сенсомоторной координации были статистически достоверно лучше к 14 суткам.

Прием комбинации исследуемых препаратов способствовал оптимальному изменению психофизиологического состояния горняков уже с первых суток пребывания на вахте. Статистически достоверные изменения положительной направленности уже достигали через 7 суток и был таковым на протяжении всей вахтовой смены.

Таким образом, наиболее выраженное адаптивное действие на психофизиологическое состояние оказывает комбинация исследуемых препаратов, позволяющая уже в первые сутки обеспечить положительные адаптивные сдвиги. При приеме 2 – ЭБГ-а адаптивные изменения менее выражены, а некоторое депримирующее действие, характерное для этого препарата [117, 130, 139], оказывает в первые сутки отрицательное действие

на психофизиологическое состояние, однако с позиции обеспечения высокой эффективности профессиональной деятельности эти изменения не следует рассматривать как отрицательные.

Имеющиеся литературные данные [217] об индукции 2 – ЭБГ-а наработки короткоживущих ферментов цикла Кребса позволяют трактовать полученные нами изменения в психофизиологическом состоянии как реакцию организма на экстренную мобилизацию систем по наработки макроэргов и соответственно того количества катехоламинов, которое циркулирует в крови не хватает для воздействия на медиаторные системы, обеспечивающие психофизиологические функции. АБФ, как психостимулятор, позволяет нивелировать эти эффекты, а его способность стабилизировать мембраны митохондрии [183] повышает эффективность в работе исследуемых нами систем. В целом это выражается в оптимизации функционального состояния систем сенсомоторного реагирования и координации уже с первых суток и к 7 суткам прием этого комплекса препаратов позволяет добиться его оптимального состояния с очки зрения обеспечения высокого качества профессиональной деятельности.

Наряду с ЦНС, в обеспечении высокого качества профессиональной деятельности в условиях высокогорья, как показано выше, принимает участие ССС. Оценка ее изменений на качественном уровне, позволяющая охватить адаптивные процессы, представлена в таблице 5.4.2.

Адаптивные изменения ССС к условиям труда на высокогорной шахте характеризовались некоторой депрессией системного артериального давления и ЧСС. Через две недели пребывания в условиях высокогорья эти изменения были более выраженными. Отмеченные изменения центральной гемодинамики имели место и у пациентов с сердечно - сосудистой патологией, находящихся в условиях высокогорья [229]. Эти данные позволяют заключить, что полной адаптации к условиям труда на высокогорном руднике в ССС не наступает.

Таблица 5.4.2 - Динамика показателей центральной гемодинамики у горнорабочих в течение вахты.

Препарат	Исследуемые показатели	1 - 2 сутки	7 - 8 сутки	13 - 14 сутки
Плацебо	АДС		↑↓	↓
	АДД		↓	↓
	ЧСС		↓	↓↓
2 - ЭБГ	АДС	↓↓	↓↓↓	↑↓
	АДД	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	ЧСС	↑↑↑	↑↑↑	↑
Комбинация препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом	АДС	↑↓	↑↓	↑↓
	АДД	↑↓	↑↓	↑↓
	ЧСС	↑	↑	↑

Примечание: Сравнения в группе плацебо проведены с 1 сутками пребывания на вахте; Сравнения в группах, принимающих препараты, проведены с соответствующими показателями группы плацебо; ↑↓ изменений нет; ↑ тенденция к повышению исследуемого показателя; ↑ ↑ выраженная тенденция к повышению исследуемого показателя; ↑ ↑ ↑ статистически достоверное ($P < 0,05$) повышение исследуемого показателя; ↓ тенденция к снижению исследуемого показателя; ↓ ↓ выраженная тенденция к снижению исследуемого показателя; ↓ ↓ ↓ статистически достоверное ($P < 0,05$) снижение исследуемого показателя;

Прием 2 – ЭБГ-а усиливал на уровне статистически достоверных изменений снижение системного АД, однако уже с первых суток эти изменения компенсировались статистически достоверным повышением ЧСС и только к концу второй недели ЧСС стабилизировалось. Эти изменения в совокупности со стабилизацией АДС позволяет заключить о завершении процессов адаптации ССС.

Прием комбинации исследуемых ЛП способствовал сохранению показателей системного АД, что обеспечивалось во все исследованные сроки увеличение ЧСС.

Обобщая полученные результаты в показателях центральной гемодинамики, можно заключить, что к концу второй недели пребывания в условиях высокогорья и выполнении профессиональных обязанностей не наступает полной адаптации ССС горнорабочих. При этом, возможно, накапливающееся утомление вносит отрицательный вклад в исследуемые

нами показатели. В целом это отражается в депрессии всех исследуемых гемодинамических показателей к концу вахты.

Учитывая изменения в обоих, рассмотренных системах, можно заключить, что адаптация психофизиологического состояния и ССС к комплексу факторов высокогорья, характерных для труда горняков, к концу второй недели формируется, но не в полном объеме. Прием 2 - ЭБГ способствовал к концу второй недели более выраженному формированию адаптивных изменений, как со стороны психофизиологического состояния, так и сердечно - сосудистой системы. Комбинированный прием препаратов уже в первые сутки, способствовал формированию адаптивных изменений в ЦНС и ССС, а к 7 суткам пребывания на вахте, полученные изменения позволяют судить о наступлении адаптации к комплексу исследуемых факторов.

Включение в методический комплекс исследований шахтеров высокогорного рудника дозированной физической нагрузки, позволило оценить адаптивные процессы в исследованных нами системах с учетом одного из ведущих негативных факторов горного труда - физических нагрузок. Выполнение тестовых нагрузок существенно ухудшало состояние исследованных нами показателей, функциональной активности ЦНС и только к концу второй недели отмечалась их частичная стабилизация на физическую нагрузку.

Анализ результатов тестирования, полученных в группе принимающих 2 - ЭБГ, свидетельствуют о том, что 2 - ЭБГ оказывает некоторое депримирующее действие на системы сенсомоторного реагирования. Через неделю показатели реагирования на свет соответствуют группе плацебо. Существенного преимущества в системах сенсомоторного реагирования на комплекс факторов высокогорья, осложненный дозированной физической нагрузкой, по сравнению с плацебо, не отмечается.

При приеме комбинации исследуемых ЛП, уже в первые сутки отмечается включение адаптивных систем. Через неделю пребывания на

вахте у горняков, при приеме комбинации ЛП наступает адаптация системы реагирования к высокогорью и дозированная физическая нагрузка становится для организма исследуемых не значима. Об этом свидетельствует отсутствие изменений во времени реагирования на дозированную физическую нагрузку (рис. 5.4.1 и 5.4.2).

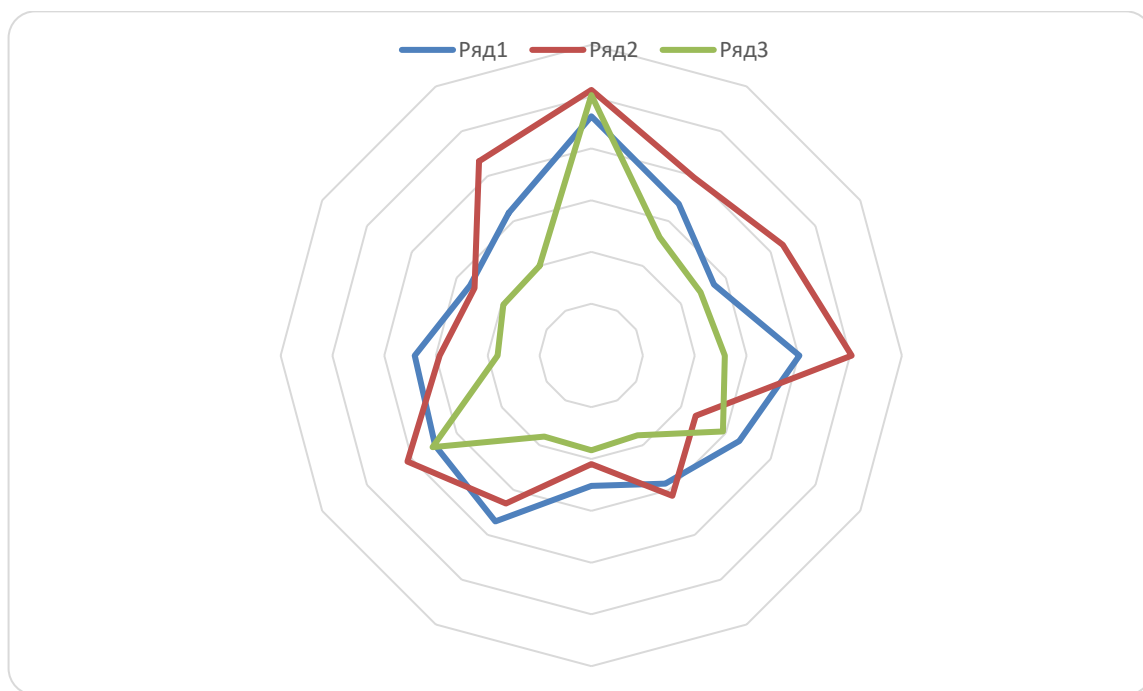


Рис. 5.4.1. Состояние систем сенсомоторного реагирования на свет у шахтеров рудника Кумтор и ее реакция на физическую нагрузку в течении вахты

Ряд 1 – плацебо, ряд 2 – 2 - этилтиобензимидазола гидробромид (2 - ЭБГ), ряд 3 – комбинация препаратов АБФ-а с 2 –ЭБГ-ом.

По осям:

- 1 – 1 день ВПДР до нагрузки;
- 2 – 1 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 3 – 1 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 4 – 1 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 5 – 7 день ВПДР до нагрузки;
- 6 – 7 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 7 – 7 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 8 – 7 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 9 – 14 день ВПДР до нагрузки;
- 10 – 14 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 11 – 14 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 12 – 14 день ВПДР после 30 минут отдыха.

* отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих 1 -2 суток;

** отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих плацебо

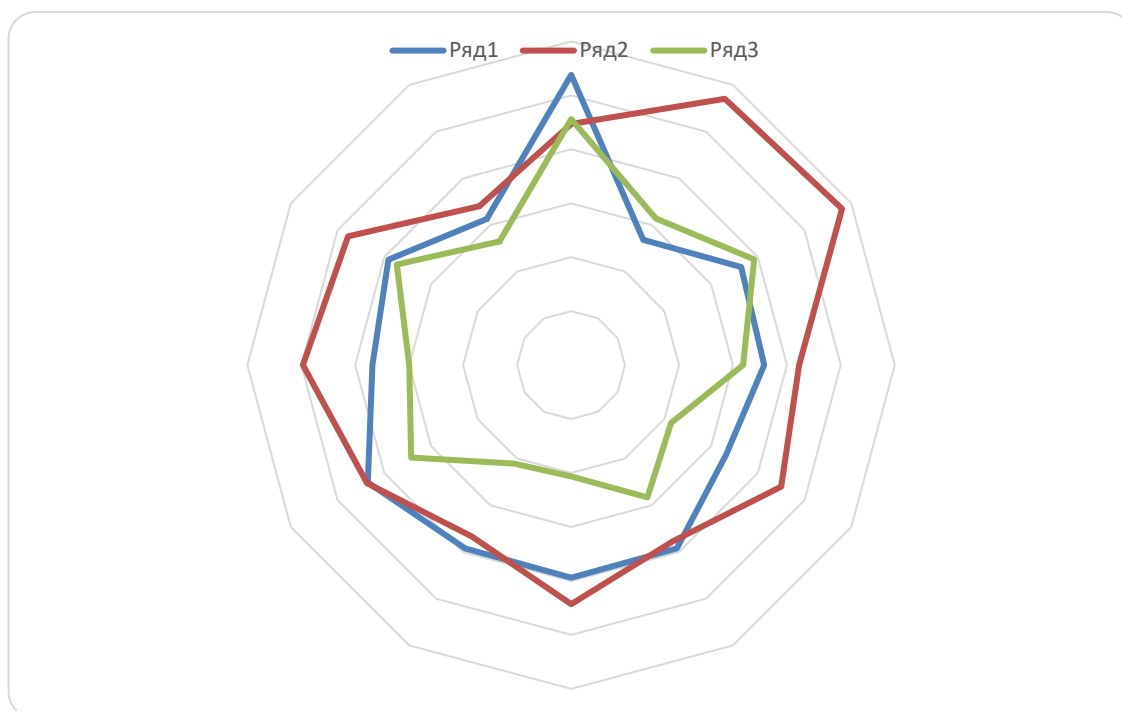


Рис. 5.4.2. Состояние системы сенсомоторного реагирования на звук у шахтеров рудника Кумтор и ее реакция на физическую нагрузку в течении вахты

Ряд 1 – плацебо, ряд 2 – 2 - этилтиобензимидазола гидробромид (2 - ЭБГ), ряд 3 – комбинация препаратов АБФ-а с 2 –ЭБГ-ом.

По осям:

- 1 – 1 день ВПДР до нагрузки;
- 2 – 1 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 3 – 1 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 4 – 1 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 5 – 7 день ВПДР до нагрузки;
- 6 – 7 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 7 – 7 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 8 – 7 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 9 – 14 день ВПДР до нагрузки;
- 10 – 14 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 11 – 14 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 12 – 14 день ВПДР после 30 минут отдыха.

* отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих 1 -2 суток;

** отмечены значения статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих плацебо

В частности, физическая нагрузка приводила к укорочению времени реагирования, но при этом существенно не изменялась ни после второй нагрузки, ни после 30 минут отдыха. Через 7 дней этот показатель был статистически достоверно ниже, чем в первые сутки и в группе плацебо.

При этом, судя по отсутствию различия во времени реагирования до нагрузки, после первой и второй нагрузок, а также через 30 минут отдыха, можно заключить о полной адаптации этой системы уже на 7 сутки пребывания на вахте. Такая же реакция отмечалась и через две недели пребывания горняков на вахте.

Обобщая полученные данные по реакции ССС на дозированную физическую нагрузку в условиях высокогорного рудника Кумтор, можно заключить, что адаптивные изменения в центральной гемодинамике начинаются через неделю пребывания в условиях выполнения горняками своих профессиональных обязанностей. Наиболее выражены они к концу второй недели. Однако эти изменения не позволяют говорить о завершении процессов адаптации к комплексу исследуемых факторов, осложненных нагрузкой.

Прием 2 – ЭБГ-а за час до тестирования способствует более выраженным изменениям исследуемых показателей, причем по ряду показателей эти изменения начинаются уже в первые сутки пребывания на руднике (реакция АДД и ЧСС на нагрузку). Прием комбинации АБФ - а с 2 – ЭБГ-ом практически повторял спектр активности по исследуемым показателям 2 – ЭБГ-а. Однако не отмечалось выраженного снижения АДД, что имело место после приема 2 - ЭБГ, как до нагрузки, так и в условиях дозированной физической нагрузки.

Исходя из представленных данных, можно заключить, что исследуемые ЛП (2 - ЭБГ и комбинация АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом) имеют близкий адаптационный потенциал, который уже начинает реализовываться к 7 суткам. При этом включение АБФ-а позволяет предупредить снижение исследуемых показателей центральной гемодинамики и обеспечить их выраженность на уровне, необходимом для эффективного выполнения горняками своих профессиональных обязанностей.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований в условиях реального производства свидетельствуют о том, что в процессе

работы у горняков адаптация к комплексу факторов, включая высокогорье и физические нагрузки, наступают к концу второй недели, однако в этот период уже начинают накапливаться элементы усталости, что отрицательно отражается на адаптивных процессах.

Прием 2 – ЭБГ-а повышает эффективность адаптивных систем, но его основной эффект, направленный на мобилизацию систем наработки макроэргов на организменном уровне, отражается в виде некоторого депрессивного действия. Включение АБФ - а корректирует эти неблагоприятные с точки зрения качества профессиональной деятельности эффекты 2 - ЭБГ-а и обеспечивает уже в первые сутки позитивные сдвиги в адаптивных системах, а к 7 суткам отмечается наиболее полная их адаптация к факторам труда.

ВЫВОДЫ

1. ЛП с адренергическим действием существенно изменяют активность САС, что в свою очередь приводит к изменению функционального состояния систем обеспечивающих высокое качество профессиональной деятельности - центральной гемодинамики и психофизиологического состояния. ЛП обладающие холинэргической активностью, а также ингибиторы ГАМК - трансферазы не приводят к существенным изменениям в функциональной активности систем, обеспечивающих высокое качество операторской деятельности. Бензодиазепиновые транквилизаторы существенно ухудшают предикторы качества операторской деятельности, но при этом, в отличие от препаратов, оказывающих влияние на САС, эти ухудшения не связаны с ее активностью.
2. Препараты, обладающие метаболическим типом действия, в отличие от препаратов, реализующих свой эффект на уровне медиаторных систем, не оказывают выраженного действия на активность ЦНС. Однако регуляция метаболизма в клетке позволяет предупредить развивающееся утомление и улучшить, как простые (сенсомоторная координация), так и более сложные (оперативная память) функции ЦНС. Эти свойства наиболее выражены при комбинированном приеме АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, а также при приеме одного АБФ-а.
3. Краткосрочное (1 сутки) пребывание человека в условиях высокогорья не приводит к существенным изменениям его субъективного самочувствия, психофизиологического состояния, показателей центральной гемодинамики и исследуемых биохимических показателей углеводного, липидного и белкового обмена. Однако дополнительные физические нагрузки в этих условиях приводят к ухудшению исследованных показателей, особенно центральной

гемодинамики. Прием препаратов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом способствует их стабилизации.

4. Анализ функционального состояния систем, обеспечивающих высокое качество профессиональной деятельности в условиях 3-х суточного пребывания в высокогорье, свидетельствует о том, что тяжесть адаптивных процессов в большей степени ложится на системы энергетического обеспечения и систему крови. При этом установлено, что к 3 суткам пребывания в условиях высокогорья у здорового человека не отмечается направленности к завершению адаптивных процессов.
5. Прием актопротекторов и антигипоксантов в течение трех суток пребывания в условиях высокогорной гипоксии позволяет к 3 суткам уже обеспечить направленность адаптивных изменений в сторону завершения. При этом наиболее выражен эффект был при приеме актопротекторов АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом, причем на уровне метаболических систем комбинированный прием этих препараты обеспечивает наиболее выраженную положительную реакцию адаптации, что выражается в отсутствии изменений в этих системах даже в первые часы пребывания человека в условиях высокогорья.
6. Исследования адаптивных процессов в организме горняков, работающих в условиях высокогорной шахты, свидетельствуют о том, что адаптация психофизиологического состояния и сердечно - сосудистой системы наступает только к концу вахты, но накапливающееся при этом утомление не позволяет полностью завершиться процессам адаптации. Совместный прием АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом позволяет ускорять процессы адаптации уже с первых суток пребывания на шахте, а к седьмым суткам обеспечить полную адаптацию к комплексу исследуемых факторов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты оценки влияния препаратов на основные предикторы качества деятельности операторского типа позволяют рекомендовать их специалистам, выполняющим свои профессиональные обязанности с учетом спектра их фармакологической активности, учитывая особенность каждой группы препаратов, в частности:

- препараты бензодиазепинового ряда существенно ухудшают качество профессиональной деятельности, могут быть назначены только в тех случаях, если профессиональная деятельность конкретного работника не связана с выполнением точных действий и быстрого реагирования (водители, диспетчеры, специалисты, работающие во вредных условиях труда и т.д.);
- назначение центральных дофаминolitikов (галоперидол) в связи с их влиянием на сенсорные компоненты противопоказано специалистам, у которых в основе профессиональной деятельности лежат сенсорные компоненты (операторы на пультах управлений, акустики, музыканты и т.д.);
- препараты класса блокаторов β - адренорецепторов (пропранолол), изменяющих характер простых моторных компонентов противопоказаны у специалистов, чья деятельность связана с быстротой реакции на сигнал, но показаны у специалистов, чья деятельность требует высокой точности выполнения операций (хирурги, стрелки и т.д.);
- препараты с центральным адренопозитивным действием, в частности мезокарба, повышают эффективность деятельности операторского типа, однако имеют такой отрицательный компонент, как ухудшения сенсомоторной координации и тонкой моторной деятельности, поэтому

они противопоказаны специалистам управляющих процессами на расстоянии (операторы дистанционного управления);

- препараты, регулирующие метаболические процессы энергообразования и стабилизирующие клеточные мембраны (комбинация АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом) показаны при длительной деятельности операторского типа с компонентами психо-эмоционального напряжения, так как позволяют предупредить накапливающееся утомление, что позволяет длительно сохранить работоспособность и снизить риски аварийных и нештатных ситуаций в условиях реальной производственной деятельности.

2. Полученные данные о выраженных корректорных эффектах комбинации АБФ-а с 2 – ЭБГ-ом позволяют рекомендовать прием этих препаратов при срочной адаптации к условиям высокогорья, в частности:

- специалистам высокогорных шахт, по два приема в сутки, с первых по пятые сутки пребывания на вахте;
- шоферам, планирующим поездки через высокогорные перевалы, следует принимать за 2 - 3 часа до въезда в зону высокогорья;
- геологам, пастухам, туристам при подъеме в высокогорье следует принимать ЛП за 2 - 3 часа до подъема в горы и в течение первых 5 суток.

3. С целью профилактики дезадаптивных состояний у специалистов, выполняющих свои профессиональные обязанности в условиях высокогорья, министерствам труда и здравоохранения, целесообразно разработать программу внедрения фармакологических методов в практику охраны труда. Для чего необходимо запланировать и финансировать исследования по разработке методов использования фармакологической поддержки специалистов, вынужденных выполнять свои производственные обязанности в условиях высокогорья, внести изменения и дополнения в законодательно - нормативную базу по охране труда,

определяющие необходимость работодателя обеспечить соответствующий контингент такими препаратами.

4. Для практической реализации и бесперебойных поставок необходимых препаратов на базе Межотраслевого учебно - научного центра биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии нужно создать подразделение для комплектования необходимых упаковок, и организация их поставок на нуждающиеся предприятия. А также организацию экспортных поставок в страны, имеющие горные регионы (Боливия, Чили, Непал, горные районы Китая, Индии, Пакистана и т.д.), что позволит привлечь в академию дополнительное финансирование.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Об охране труда [Электронный ресурс]: закон Кырг. Респ. от 1 авг. 2003 г. № 167 (В ред. законов Кыргызской Республики от 17 апр. 2009 г. № 127; 31 окт. 2014 г. № 149; 26 июля 2016 № 142. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/1293>. – Загл. с экрана.
2. Патологические основы авиационной и космической фармакологии [Текст] / П.В. Васильев, В.Е. Белай, Г.Д. Глод, А.Н. Разумеев // Проблемы космической биологии. – М., 1971. – Т. 17. – С. 10–82.
3. Коростовцева, Н.В. Повышение устойчивости к гипоксии [Текст] / Н.В. Коростовцева. – Л.: Медицина, 1976. – 168 с.
4. Фармакологическая коррекция утомления [Текст] / Ю.Г. Бобков, В.М. Виноградов, В.Ф. Катков и др. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
5. Морозов И.С., Зурдинов А.Э., Нанаева М.Т., Сытина Л.И., Незнамов Г.Г. Методические рекомендации по применению психотропных средств для фармакотерапии стресс - реакций у лиц, работающих вахтовым методом в условиях высокогорья [Текст] / И.С. Морозов, А.Э. Зурдинов, М.Т. Нанаева и др. – Фрунзе: Изд-во АН КиргССР, 1990. – 12 с.
6. Олифен – активатор клеточных факторов неспецифической защиты [Текст] / Е.В. Костюшов, Н.А. Чебан, Д.В. Балин, Д.Ю. Мадай // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб., 1994. – Вып. 1. – С. 49.
7. Об охране здоровья граждан в Кыргызской Республике [Текст]: закон Кырг. Респ. от 9 янв. 2005 г. № 6 // Норматив. акты Кырг. Респ. – 2005. – № 4. – С. 10–34.
8. Кораблев, М.В. Противогипоксические средства [Текст] / М.В. Кораблев, П.И. Лукиенко. – Мн.: Беларусь, 1976. – 128 с.
9. Гипоксия [Текст] / Н.И. Лосев, Н.Н. Боголепов, Г.С. Бурд и др. // Большая медицинская энциклопедия. – М., 1977. – Т. 5. – С. 1471–1507.

10. Патологическая физиология [Текст] / под ред.: А.Д. Адо, Л.М. Ишимовой. – М.: Медицина, 1973. – 535 с.
11. Чарный, А.М. Патифизиология гипоксических состояний [Текст] / А.М. Чарный. – М.: Медгиз, 1961. – 343 с.
12. Ван Лир, Э. Гипоксия [Текст] / Э. Ван Лир. – М.: Медицина, 1967. – 367 с.
13. Авиационная медицина [Текст] / ред.: Н.М. Рудный, В.И. Копанев. – Л.: ВМА, 1984. – 384 с.
14. Физиология подводного плавания и аварийно-спасательного дела [Текст] / под ред. И.А. Сапова; Воен.-мед. акад. им. Кирова. – Л.: [б. и.], 1972. – 448 с.
15. Джайлобаев, А.Д. Функция аппарата кровообращения и внешнего дыхания в условиях высокогорной гипоксии [Текст] / А.Д. Джайлобаев // Вопросы кардиологии в условиях высокогорья. – Фрунзе, 1965. – Т. 36. – С. 3–7.
16. Миррахимов, М.М. Очерки о влиянии горного климата Средней Азии на организм [Текст] / М.М. Миррахимов. – Фрунзе: Кыргызстан, 1964. – 212 с.
17. Миррахимов, М.М. Сердечно – сосудистая система в условиях высокогорья [Текст] / М.М. Миррахимов. – Л.: Медицина, 1968. – 158 с.
18. Comportamento della pressione arteriosa a riposo e da sforzo in normotesi e ipertesi sottoposti a ipossia acuta da media quota [Text] / D. D'Este, R. Mantovan, A. Martino, F.D. Este // G. ital. cardiol. – 1991. – Vol. 21, N 6. – P. 643–649.
19. Penaloza, D. Experimental right bundle branch block in the normal human heart [Text] / D. Penaloza, R. Gamboa, F. Sime // Am. J. Cardiol. – 1961. – Vol. 8, N 6. – P. 767–779.
20. Variazioni della pressione arteriosa e del tono adrenergico durante soggiorno montano di bassa quota [Text] / P. Palatini, R. Businaro, G. Berton et al. // G. ital. cardiol. – 1989. – Vol. 19, N 5. – P. 456–461.

21. Барбашова, З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы [Текст] / З.И. Барбашова. – Л.: Изд-во АН СССР, 1960 – 213 с.
22. Колчинская, А.З. Недостаток кислорода и возраст [Текст] / А.З. Колчинская. – Киев: Наук. думка, 1964. – 336 с.
23. Газенко, О.Г. Экспертная оценка высотной устойчивости кандидатов в состав экспедиции «Эверест – 82» [Текст] / О.Г. Газенко, Е.Б. Гиппенрейтер, В.Б. Малкин // Адаптация и резистентность организма в условиях гор: сб. науч. тр. – Киев, 1986. – С. 124–137.
24. Истамбекова, Д.Н. Хроническая пневмония в горных условиях [Текст] / Д.Н. Истамбекова. – Л.: Медицина, 1979. – 182 с.
25. Миррахимов, М.М. К вопросу о фазности процесса адаптации к условиям высокогорья и ее устойчивость [Текст] / М.М. Миррахимов // Физиологические механизмы адаптации человека к природным факторам среды. – Новосибирск, 1967. – С. 106–110.
26. Миррахимов, М.М. Физиологические исследования человека на высотах Тянь-Шаня и Памира [Текст] / М.М. Миррахимов // Адаптация человека. – Л., 1972. – С. 94–112.
27. Миррахимов, М.М. Биологические и физиологические особенности коренных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира [Текст] / М.М. Миррахимов // Ресурсы биосферы (итоги советских исследований по МБП). – Л., 1976. – Вып. 3. – С. 81–98.
28. Миррахимов, М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом [Текст] / М.М. Миррахимов. – Л.: Медицина, 1977. – 208 с.
29. Миррахимов, М.М. Некоторые практические вопросы нормирования труда рабочих в условиях горной местности [Текст] / М.М. Миррахимов, Б.С. Мамбеталиев // Здоровоохранение Киргизии. – 1978. – № 3. – С. 18–23.
30. Миррахимов, М.М. Горная медицина [Текст] / М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг. – Фрунзе: Кыргызстан, 1978. – 184 с.
31. Миррахимов, М.М. Физиологические механизмы приспособления системы саморегуляции дыхания к кратковременному воздействию

- высокогорной гипоксии [Текст] / М.М. Миррахимов, Т.Ф. Калько, И.С. Бреслав // Физиология человека. – 1981. – Т. 7, № 4. – С. 623–628.
32. Миррахимов, М.М. Предисловие редактора перевода [Текст] / М.М. Миррахимов // Биология жителей высокогорья. – М., 1981. – С. 3–8.
33. Миррахимов, М.М. Прогностические аспекты трудовой деятельности в условиях высокогорья [Текст] / М.М. Миррахимов, А.А. Айдаралиев, А.Л. Максимов. – Фрунзе: Илим, 1983. – 160 с.
34. Сиротинин, Н.Н. Життя на висотах та хвороба висоти [Текст] / Н.Н. Сиротинин. – Київ: Вид-во АН УССР, 1939. – 225 с.
35. Сиротинин, Н.Н. Состояние высшей нервной деятельности при гипоксии [Текст] / Н.Н. Сиротин // Мед. журн. – Киев, 1950. – Вып.1 – С. 14–20. – Укр.
36. Berghold, F. Aspekte der Hoheran passung und der akuten Adaptations storungen beim Bergsport in extremen Hohenlagen [Text] / F. Berghold, K. Pallasman // Deutsche Zeitschrift fur Sportmedizin. – 1981. – Vol. 8. – P. 237–244.
37. Hultgren, H.N. High altitude pulmonary edema: current concepts [Text] / H.N. Hultgren // Annu. Rev. Med. – 1996. – Vol. 47. – P. 267-284.
38. Hypoxia, High Altitude and the Heart [Text]: 1st Conf. on Cardiovascular Disease, Snowmass-at-Aspen, Aspen, Colo, January 1970 / ed. by J.H.K. Vogel. – Basel; Munchen; Paris; New York, 1970. – 31 p. – (Advances in Cardiology; Vol. 5).
39. Hurtago, A. Animals in high altitudes: Resident man [Text] / A. Hurtago // Handbook of Physiology. Sect. 4: Adaptation to the environment. – Washington, 1964. – P. 843–859.
40. West, J.B. Highest inhabitants in de world [Text] / J.B. West // Nature. – 1986. – Vol. 324, N 6097. – P. 517.
41. Кудайбердиев, З.М. Работоспособность человека в горах [Текст] / З.М. Кудайбердиев, Г.Ф. Шмидт. – Л.: Медицина, 1982. – 128 с.

42. Echocardiographic assessment of left ventricular function and wall motion at high altitude in normal subjects [Text] / K. Hirata, T. Ban, Y. Jinnouchi, S. Kubo // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68, issue 17. – P. 1692 – 1697.
43. Высокотгорный тромбгеморрагический синдром, сроки формирования, течение, особенности патогенеза [Текст] / А.Г. Рачков, И.К. Каримова, А.Д. Ниязалиева, А.М. Молдошев. – Бишкек: Кырг. гос. мед. ин-т, 1991. – 22 с.
44. Grover, R.F. Limitation of aerobic working capacity at high altitude [Text] / R.F. Grover // *Advances in Cardiology.* – Basel; Munchen; Paris; NewYork, 1970. – Vol. 5: Hypoxia, High Altitude and the Heart. – P. 11–16.
45. West, J.B. High altitude pulmonary edema is caused by stress failure of pulmonary capillaries [Text] / J.B. West, O. Mathieu- Costello // *Int. J. Sports Med.* – 1992. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 54–58.
46. Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia [Text] / J.P. Richalet, A. Hornych, C. Rathat et al. // *Respir. Physiol.* – 1991. – Vol. 85, N 2. – P. 205–215.
47. Rorie, D. Effects of hypo xia on norepinephrine release and metabolism in dog pulmonary artery [Text] / D. Rorie, G. Tyce // *J. Appl. Physiol.* – 1983. – Vol. 55, N. 3. – P. 750–758.
48. Increased arterial pressure after acclimatization to 4300 m: possible role of norepinephrine [Text] / J.T. Reeves, R.S. Mazzeo, E.E. Wolfel, A.J. Young // *Int. J. Sports. Med.* – 1992. – Vol. 13, suppl. 1. – P. 18–21.
49. Hypoxia-induced ANP secretion in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema [Text] / A. Kawashima, K. Kubo, Y. Matsuzawa et al. // *Respir. Physiol.* – 1992. – Vol. 89, N 3. – P. 309–317.
50. Effects of slow ascent to 4559 m on fluid homeostasis [Text] / P. Bartsch, N. Pfluger, M. Audetat et al. // *Aviat. Space Environ. Med.* – 1991. – Vol. 62, N 2. – P. 105–110.

51. Rosenberg, M.E. Altitude-dependent changes of directional hearing in mountaineers [Text] / M.E. Rosenberg, A.J. Pollard // Br. J. Sports. Med. – 1992. – Vol. 26, N 3. – P. 161–165.
52. Variable radio morphologic data of high altitude pulmonary edema. Features from 60 patients [Text] / P. Vock, M.H. Brutsche, A. Nanzer, P. Bartsch // Chest. – 1991. – Vol. 100, N 5. – P. 1306–1311.
53. Naeije, R. Pulmonary circulation in hypoxia [Text] / R. Naeije // Int. J. Sports. Med. – 1992. – Vol. 13, suppl. 1. – P. 27–30.
54. Lassen, N.A. Increase of cerebral blood flow at high altitude: its possible relation to AMS [Text] / N.A. Lassen // Int. J. Sports. Med. – 1992. – Vol. 13, suppl. 1. – P. 47–48.
55. Петров, И.Р. Кислородное голодание головного мозга (экспериментальный материал) [Текст] / И.Р. Петров. – Л.: Медгиз, 1949. – 210 с.
56. Петров, И.Р. Роль центральной нервной системы, аденогипофиза и коры надпочечников при кислородной недостаточности [Текст] / И.Р. Петров. – М.: Медицина, 1967. – 205 с.
57. Cahoon, R.L. Effect of acute exposure to altitude on time estimation [Text] / R.L. Cahoon // J. Physiol. – 1967. – Vol. 66, N 2. – P. 321–324.
58. Влияние флюктуирующего перепада высот на психофизиологические функции водителей в горах [Текст] / Э.И. Кузюта, Г.С. Воронова, К.С. Молдогазиева, Р.Т. Курманалиева // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: тез. докл. 4 Всесоюз. Съезда патофизиологов. – Кишинев, 1989. – Т. 2. – С. 609.
59. Kida, M. Cognitive performance and event-related brain potentials under simulated high altitudes [Text] / M. Kida, A. Imai // J. Appl. Physiol. – 1983. – Vol. 74, N 4. – P. 1735–1741.
60. Айдаралиев, А.А. Физиологические механизмы адаптации и пути повышения резистентности организма к гипоксии [Текст] / А.А. Айдаралиев. – Фрунзе: Илим, 1978. – 190 с.

61. Лукиенко, П.И. Влияние аминокислот на устойчивость организма к действию факторов разрядки атмосферы, гермокамеры и ускорения [Текст] / П.И. Лукиенко, М.В. Кораблев // Космическая биология и авиакосмическая медицина: тез. докл. 24-й Всесоюз. конф. – Калуга, 1972. – Т. 1. – С. 136–139.
62. Физиология человека в условиях высокогорья: Руководство по физиологии [Текст] / под ред. О.Г. Газенко. – М.: Наука, 1987. – 519 с.
63. Schlaepfer, T.E. Paradoxical effect of hypoxia and altitude on human visual perception [Text] / T.E. Schlaepfer, P. Bartsch, N.U. Fisch // Clin. Sci. – 1992. – Vol. 83, N 5. – P. 633–636.
64. Лихницкая, И.И. Влияние высокогорья на работоспособность горнорабочих Средней Азии и Центрального Казахстана: (Вопросы адаптации к производственному труду) [Текст] / И.И. Лихницкая, Б.С. Мамбеталиев, В.Л. Шкулов. – Фрунзе: Кыргызстан, 1977. – 164 с.
65. Мамбеталиев, Б.С. Влияние адаптации к производственному труду на кардиореспираторную систему и работоспособность горцев [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.С. Мамбеталиев. – Киев, 1982. – 44 с.
66. Проблемы адаптации к горам [Текст]: сб. / под ред. Б.Т. Турусбекова. – Фрунзе: КГМИ, 1971. – 208 с. – (Сб. науч. тр. / Кирг. гос. мед. ин-т; Т. 69).
67. Лихницкая, И.И. Гигиена труда и функциональный прогноз при профзаболеваниях на Крайнем Севере [Текст] / И.И. Лихницкая, В.Л. Шкулов // Эколого-гигиенические и клинические вопросы жизнедеятельности человека в условиях Севера. – Новосибирск, 1981. – С. 66–67.
68. Мамбеталиев, Б.С. Физиологические механизмы адаптации организма человека к производственной деятельности со средним физическим напряжением в условиях среднегорья Тянь-Шаня [Текст] / Б.С. Мамбеталиев // Тез. докл. VI. Всесоюз. конф. по экол. физиологии. – Сыктывкар, 1982. – С. 178.

69. Мамбеталиев, Б.С. Производственный труд в горах [Текст] / Б.С. Мамбеталиев. – Бишкек: Илим, 1993. – 183 с.
70. Мамбеталиев, Б.С. К гигиенической оценке условий труда горнорабочих на карьере Ак-Тюзского рудника [Текст] / Б.С. Мамбеталиев, Л.А. Бурабаева // Сборник науч. тр. Каф. социал. гигиены и организации здравоохранения / Кирг. гос. мед. ин-т. – Фрунзе, 1975. – Т. 94: Актуальные вопросы здравоохранения и здоровья населения. – С. 75–79.
71. Мамбеталиев, Б.С. Характеристика состояния кровообращения и дыхания во время труда с разной степенью физического напряжения в условиях производственной среды у жителей высокогорья Тянь-Шаня [Текст] / Б.С. Мамбеталиев // Гигиена труда. – 1978. – № 5. – С. 49–52.
72. Медико-биологические проблемы вахтового труда в условиях Тюменского Севера [Текст]: науч. тр. / под ред.: В.А. Матюхина, П.В. Дунаева. – Новосибирск, 1977. – 93 с.
73. Матюхин, В.А. Итоги перспективы развития медико-биологических исследований вахтовых форм труда [Текст] / В.А. Матюхин // Всесоюзная конф. «Медико-биологические проблемы экспедиционно-вахтовой организации труда»: тез. науч. сообщ. – Тюмень, 1980. – С. 3–4.
74. Матюхин, В.А. Программа «Вахта» – итоги и перспективы развития медико-биологических исследований вахтовых форм труда [Текст] / В.А. Матюхин // Бюл. СО АМН СССР, 1982. – № 1. – С. 3–10.
75. Матюхин, В.А. Физиология перемещений человека и вахтовый труд [Текст] / В.А. Матюхин, С.Г. Кривошеков, Д.В. Демин. – Новосибирск: Наука, 1986. – 197 с.
76. О научно-практических аспектах физиологических исследований при экспедиционно-вахтовых формах труда [Текст] / С.Г. Кривошеков, Г.М. Диверт, Г.М. Домахина, В.Ф. Осипов // Бюл. СО АМН СССР. – 1982. – № 1. – С. 29–34.

77. Кривощеков, С.Г. Динамика кровообращения в условиях экспедиционно-вахтового труда [Текст] / С.Г. Кривощеков, Ю.А. Татауров // Физиология человека – 1984. – Т. 10, № 1. – С. 86–93.
78. Кривощеков, С.Г. Особенности регуляции физиологических функций при адаптации к экспедиционно-вахтовому труду [Текст] / С.Г. Кривощеков, Г.М. Домахина, Г.М. Диверт // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1984. – № 4. – С. 15–19.
79. Сравнительный анализ годовой вахтовой динамики трудовых показателей двух различных режимов труда и отдыха при буровых работах в условиях Среднего Приобья [Текст] / С.Г. Кривощеков, Г.М. Домахина, А.И. Головин и др. // Медико-биологические аспекты вахтовой и экспедиционно-вахтовой организации труда. – Новосибирск, 1983. – С. 69–74.
80. Кривощеков, С.Г. Итоги и актуальные задачи на современном этапе работы по медико-биологической программе «Вахта» [Текст] / С.Г. Кривощеков, В.В. Осипович // Физиологические и медицинские вопросы нетрадиционных форм производственной деятельности человека: сб. науч. тр. – Тюмень, 1991 – Ч. 1. – С. 3–18.
81. Кривощеков, С.Г. Высокогорная адаптация и физическая работоспособность [Текст] / С.Г. Кривощеков, Т.В. Нешумова, А.Л. Разуменкова // Физиология человека – 1992. – Т. 18, № 1. – С. 64-69.
82. Диверг, Г.М. Индивидуально – типологические особенности реакции сердечно – сосудистой системы на локальное охлаждение у работающих по экспедиционно-вахтовому методу [Текст] / Г.М. Диверг, Г.М. Домахина, С.Г. Кривощеков // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1989. – № 10. – С. 25–27.
83. Додин, В.З. Почему фирмам выгодно заботиться о вахтовиках? [Текст] / В.З. Додин // ЭКО. – 1984. – № 1. – С. 157–164.
84. Dickinson, J.C. Severe acute mountain sickness [Text] / J.C. Dickinson // Postgrad. med. J. – 1979. – Vol. 55. – P. 454–458.

85. Резник, В.Л. Гигиена труда в нефтяной промышленности Казахстана [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Л. Резник. – Алма-Ата, 1990. – 39 с.
86. Колпаков, В.В. Медико-биологические проблемы нетрадиционных форм производственной деятельности, механизмы компенсации и восстановления физиологических функций [Текст] / В.В. Колпаков // Физиологические и медицинские вопросы нетрадиционных форм производственной деятельности человека: сб. науч. тр. – Тюмень, 1991. – Ч. 1. – С. 9–17.
87. Стенько, Ю. М. Особенности временного экспериментального режима труда и отдыха персонала Минцветмет СССР, работающего по эксплуатационно-вахтовому методу в условиях среднегорья Киргизской ССР [Текст] / Ю.М. Стенько. – Фрунзе: [б. и.], 1989. – 14 с.
88. Davies, D.G. Human problems in Shift work [Text] / D.G. Davies // Iron and Steel Inst. – 1971. – Vol. 209, N 2. – P. 114–120.
89. Folharol, S. Individual differences in the circadian response to a weekly rotating shift system [Text] / S. Folharol, T.H. Monk // Night and shift work Biol. and social aspects: proc. 5- th Int. Symp., (Raunen 1980). – Oxford et al., 1981. – P. 367–374.
90. Hildebrandt, G. Chronobiologische Grundlagen der Leistungsfähigkeit und Chronohygiene [Text] / G. Hildebrandt // Biol. Rhythmen und Arbeit. – Wien; New York, 1976. – N 1. – P. 76–79.
91. Hildebrandt, G. The time structure of adaptation [Text] / G. Hildebrandt // Inter. J. Chronobiol. – 1981. – Vol. 7, N 7. – P. 254.
92. The pathological consequences of Shift work in retired workers [Text] / C. Michel-Briand, I.L. Chopard, A. Guiolea et al. // Night and shift work: Biological and social aspects / ed.: A. Reinberg, N. Vieux, P. Andlauer. – Oxford, 1981. – P. 399–407. 88.

93. Nayar, H.S. Normo or hypobaric hypoxic tests [Text] / H.S. Nayar // Symposium on problems of High Armed Forces Medical College Poonor I, 16-th to 19-th feb. 1965. – AMS Printing Press, 1965. – P. 58.
94. Nayar, H.S. High altitude physiology; a review of two decades research [Text] / H.S. Nayar // Ann. Nat. Akad. med. Sci. (India). – 1983. – Vol. 19, N 4. – P. 199–215.
95. Алипов, Д.А. Акклиматизация и тренировка спортсменов в условиях среднегорья [Текст] / Д.А. Алипов, А.Ф. Бойко, Ф.П. Суслов. – М.: [б. и.], 1965. – 95 с.
96. Гольдберг, П.Н. Медико-социальные проблемы вахтового труда в высокогорье [Текст] / П.Н. Гольдберг // Фундаментальные и прикладные аспекты горной медицины: тр. / Центр. науч. исслед. лаб. – Бишкек, 1992. – С. 93–101.
97. Максимов, А.Л. Высокогорная вахта и вопросы классификации [Текст] / А.Л. Максимов // Проблемы оценки и прогнозирования функциональных состояний организма в прикладной физиологии: тез. докл. III Всесоюз. симп. – Фрунзе, 1988. – С. 128.
98. Мойкин, Ю.В. Психофизиологические основы профилактики перенапряжения [Текст] / Ю.В. Мойкин, А.И. Николов, В.И. Тхоревский, Л.Е. Милков. – М.: Медицина, 1987 – 254 с.
99. Особенности гемодинамики и суточной ритмики сердца у людей, работающих в режиме ежедневной среднегорной вахты [Текст] / А.Л. Максимов, Т.Б. Черноок, П.П. Падюков и др. // Физиология человека. – 1990. – Т.16, № 5. – С. 167–169.
100. Acclimatization in shift workers at high altitude: Cardiopulmonary measurement [Text] / D.E. Brow, R.M. Lau, S.A. Terler, E.L. Robinson // Human Biology. – 1987. – Vol. 59, N 3. – P. 394–405.
101. Хижняк, Л.И. Газотранспортная система человека при вахтовом режиме труда в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.И. Хижняк. – Фрунзе, 1990. – 23 с.

102. Агаджанян, Н.А. Биоритм, спорт, здоровье [Текст] / Н.А. Агаджанян, А.Н. Шабатура. – М.: Физкультура и спорт, 1989. – 199 с.
103. Губин, Г.Д. Здоровье и нетрадиционные формы трудовой деятельности [Текст] / Г.Д. Губин // Физиологические и медицинские вопросы нетрадиционных форм производственной деятельности человека: сб. науч. тр. – Тюмень, 1991 – С. 21–25.
104. Медико - гигиенические мероприятия по организации сменного труда с учетом циркадных ритмов [Текст] / А. Зайбт, И. Танненхауэр, Х.У. Шуриг, Ю. Ренер // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1989. – № 10. – С. 10–13.
105. Кальниш, В.В. Сравнительный анализ работоспособности оперативного персонала электростанции в условиях 8 и 12 часовой продолжительности рабочих смен [Текст] / В.В. Кальниш, Н.И. Сытник, С.А. Яковина // Гигиена и санитария. – 1991. – № 7. – С. 34-38.
106. Степанова, С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации [Текст] / С.И. Степанова; отв. ред. Б.С. Алякринский. – М.: Наука, 1986. – 239 с.
107. Ward, M.R. Mountain medicine: a Clinical study of Cold and high altitude [Text] / M.R. Ward. – London: Grosby Locwood Starlts, 1975. – 376 p.
108. Агаджанян, Н.А. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии [Текст] / Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
109. Панченко, И.П. Восстановление психофизиологических функций и работоспособности операторов ВМФ после хирургических вмешательств с помощью ноотропила и КВЧ-терапии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.П. Панченко. – СПб, 1998. – 24 с.
110. Машковский, М.Д. Лекарственные средства [Текст]: в 2-х ч. / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. – 736 с.

111. Фармакотерапия эректильных дисфункций [Текст] / П.А. Щеплев, С.Н. Нестеров, С.А. Кухаркин и др. // Терапевт. архив. – 1999. – № 10. – С. 76–78.
112. First computerized EEG-effects of yohimbine in man [Text] / P. Etevenson, B. Pidoux, P. Peron-Magnan et all. // EEG in Drug Research / ed. W.H. Herrmann. – Stuttgart; New-York, 1982. – P. 541–553.
113. Валуева, Л.Н. Коррекция сиднокарбом побочного действия транквилизаторов бензодиазепинового ряда [Текст] / Л.Н. Валуева, Н.М. Тожанова // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1982. – № 8. – С. 1212–1217.
114. Воронина, Т.А. Фармакология соединений бензодиазепинового ряда [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Воронина. – М.: НИИ фармакологии РАМН, 1978. – 47 с.
115. Александровский, Ю.А. Экологические катастрофы и психическое здоровье [Текст] / Ю.А. Александровский // Сов. медицина. – 1991. – N 12. – С. 3–6.
116. Морозов, И.С. Возможности фармакологической коррекции состояния организма и работоспособности человека при действии экстремальных факторов среды обитания и деятельности [Текст] / И.С. Морозов // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. – М., 1990. – С. 228–229.
117. Лукиенко, П.И. Повышение устойчивости мышечной ткани к острой гипоксии с помощью апресина в комбинации с другими веществами [Текст] / П.И. Лукиенко, М.В. Кораблев // Фармакология и токсикология. – 1970. – N 3. – С. 343–345.
118. Carver, R.P. Effect of hypoxia upon physical proficiency, cognitive function and subjective symptomatology [Text] / R.P. Carver, F.R. Winsmann // Percept. and Motor Skills. – 1968. – Vol. 26, N 1. – P. 223–230.

119. Hause, J.L. Performance of simulated military tasks at high altitude [Text] / J.L. Hause, R.G.T. Joy // *Percept. and motor skills.* – 1968. – Vol. 27, N 3. – P. 471–481.
120. Cen, W.J. Sodium nitroprusside in treating acute high-altitude pulmonary edema [Text] / W.J. Cen, S.Q. Cheng, J.M. Li // *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.* – 1991. – Vol. 30, N 7. – P. 412–414, 455–456.
121. Миловский, В.Г. Влияние антигипоксанта олифена на изменения в редокс-системах глутатиона [Текст] / В.Г. Миловский, И.Г. Болдина // *Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы.* – СПб., 1994. – Вып. 1. – С. 67.
122. Экспериментальное исследование некоторых сторон действия олифена при шоке [Текст] / М.П. Логинова, М.В. Ассур, М.А. Швец и др. // *Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы.* – СПб., 1994. – Вып. 1. – С. 59.
123. Применение антигипоксанта олифена при консервировании эритроцитов [Текст] / В.Н. Мельникова, В.Т. Плешаков, И.Н. Дегтерева и др. // *Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы.* – СПб., 1994. – Вып. 1. – С. 65.
124. Пастушенков, Л.В. Фармакологическая характеристика гутимиона [Текст] / Л.В. Пастушенков // *Фармакология и токсикология.* – 1966. – № 6. – С. 725-727.
125. Виноградов, В.М. Антигипоксанты – важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена [Текст] / В.М. Виноградов, А.В. Смирнов // *Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы.* – СПб., 1994. – Вып. 1. – С. 23.
126. Денисенко, П.П. К вопросу о механизме действия апрессина в условиях высокой внешней температуры воздуха и физической нагрузки [Текст] / П.П. Денисенко, М.А. Полякова // *Фармакология и токсикология.* – 1976. – Т. 39, N 3. – С. 290–292.

127. Денисенко, П.П. Влияние новых актопротекторов на резистентность организма при адаптации к гипертермии [Текст] / П.П. Денисенко, М.А. Полякова // Физиологические и клинические проблемы адаптации организма человека и животного к гипертермии, гипоксии и гиподинамии. – М., 1978. – С. 209.
128. Заводская, И.С. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствия [Текст] / И.С. Заводская, Е.В. Морева. – Л.: Медицина, 1981. – 214 с.
129. Содержание катехоламинов в органах крыс в условиях гипертермии и применение некоторых фармакологических средств [Текст] / Л.В. Пастушенков, Ю.Г. Бобков, Р.П. Спивакова, С.С. Гук // Фармакология амидиновых соединений. – Кишинев, 1972. – С. 138–141.
130. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция работоспособности человека в условиях вертикальных перемещений из среднегорья в высокогорье [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / У.К. Кундашев. – М, 1992. – 156 с.
131. Кундашев, У.К. Возможности фармакологической коррекции адаптивных реакций организма человека при краткосрочных перемещениях из среднегорья в высокогорье [Текст] / У.К. Кундашев, Ю.А. Саленко, И.С. Морозов, А.З. Зурдинов, В.Г. Барчуков //Журнал: Экспериментальная и клиническая фармакология. - Москва. - 2014. - том77. - № 9. - С. 70 - 76.
132. Кундашев, У.К. Влияние фармакологических препаратов на динамику психофизиологических процессов людей в условиях высокогорья [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, И.С. Морозов, М.Т. Нанаева, Т.О. Маатов, А.Н. Идрисов // В кн.: Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма (мат.2 Международного симпозиума), т .1. - Чолпон-Ата. - 1995. - С. 34 - 37.

133. Жирнов, Е.Н. Новая комплексная методика оценки действия лекарственных средств на психофизиологическое состояние и качество деятельности операторов [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Жирнов. – М., 1992. – 163 с.
134. Повышение работоспособности и устойчивости к экстремальным воздействиям с помощью актопротекторов и фармакологических рецептур [Текст] / А.В. Смирнов, Е.Б. Шустов, Э.Н. Сумина и др. // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. – М., 1990. – С. 437–438.
135. Смирнов, А.В. Опыт и перспективы применения бемитила – препарата из нового фармакологического класса актопротекторов [Текст] / А.В. Смирнов // Новые лекарственные средства: экспресс-информ. – 1991. – Вып. 7–9. – С. 33–42.
136. Burcs, T.F. Drug use in athletics [Text] / T.F. Burcs // Trends Pharmacol. Sci. – 1981. – Vol. 2. – P. 66–68.
137. Александровский, Ю.А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация [Текст] / Ю.А. Александровский. – М.: Наука, 1981. – 270 с.
138. Применение нового психотропного препарата при лечении астенических нарушений (клинико-фармакологическое исследование) [Текст] / Ю.А. Александровский, Ю.Г. Бобков, Г.Г. Незнамов и др. // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1988. – Т. 88, N 3. – С. 109–115.
139. Применение препарата бемитил в психиатрической практике [Текст]: метод. рек. / И.С. Морозов, Ю.А. Александровский, Г.Г. Незнамов и др. – М.: НИИ общ. и судеб. психиатрии им. В.П. Сербского, 1987. – 15 с.
140. Двалишвили, Э.Г. Использование бемитила как средства восстановления спортивной работоспособности при игре в женский баскетбол [Текст] / Э.Г. Двалишвили // Экспериментальная физиология, гигиена – средства индивидуальной защиты человека. – М., 1990. – С. 397–398.

141. Применение бемитила для повышения физической работоспособности на ранних этапах адаптации к высокогорью [Текст] / А.С. Лосев, В.П. Махновский, И.С. Морозов, А.С. Шаназаров // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. – М., 1990. – С. 420–421.
142. Шаназаров А.С., Байходжаев М.С., Махновский В.П. и др. Эффективность действия бемитила на процессы метаболизма и работоспособность человека в условиях высокогорья [Текст] / А.С. Шаназаров, М.С. Байходжаев, В.П. Махновский и др. // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. – М., 1990. – С. 444–445.
143. Маркелов, П.Б. Исследование возможности повышения тепловой устойчивости и сохранения физической работоспособности человека с помощью бемитила [Текст] / П.Б. Маркелов, Ю.Г. Плетенский, М.А. Соболевский // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. – М., 1980. – С. 89–90.
144. Ажаев, А.Н. Исследование эффективности медикаментозной регуляции неспецифических адаптационных реакций организма человека в условиях перегревания [Текст] / А.Н. Ажаев, Г.Д. Глод, В.А. Пастушенко // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. – М., 1980. – С. 44–45.
145. Дардымов, И.В. Механизмы неспецифической адаптации под влиянием адаптогенов [Текст] / И.В. Дардымов // Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях. – Ашхабад, 1981. – Т. 2. – С. 170–171.
146. Патобиохимия и патогистология перегревания [Текст] / Н.Б. Козлов, Л.И. Забросаева, В.Н. Костюченко и др. – Смоленск, 1978. – Т. 57. – С. 49–53.
147. Максимович, В.А. Изменение реактивности организма на высокую температуру и физическую работу под влиянием дибазола и

- аскорбиновой кислоты [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Максимович. – Донецк, 1964. – 25 с.
148. Максимович, В.А. Эрготермическая устойчивость человека [Текст] / В.А. Максимович. – Киев. Здоров'я, 1985. – 128 с.
149. Нарушения холинергической медиации в условиях гипертермии и их экспериментальная фармакотерапия [Текст] / Р.А. Назаретян, Л.Г. Арутюнян, С.П. Арутюнян, И.М. Симонян // Журн. эксперим. и клин. медицины. – 1976. – Т. 16, N 4. – С. 38–42.
150. Султанов, Ф.Ф. К профилактике и терапии экстремальной острой гипертермии [Текст] / Ф.Ф. Султанов // Здравоохранение Туркменистана. – 1969. – № 5. – С. 5–9.
151. Юнусов, А.Ю. Повышение устойчивости крыс к высокой температуре под влиянием тепловой тренировки и лекарственных препаратов [Текст] / А.Ю. Юнусов, Э.С. Махмудов, Ф.М. Исламгалиева // Косм. биология и медицина. – 1973. – Т. 7, № 1. – С. 21–25.
152. Шаров, А.Н. Влияние перегревания и защитного действия ионола на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга крыс [Текст] / А.Н. Шаров, Ф.М. Махмудов // Нейрохимия. – 1982. – Т. 1, № 3. – С. 269–274.
153. Шепелев, А.Н. Влияние ингибиторов свободнорадикального окисления липидов на тепловую устойчивость животных [Текст] / А.Н. Шепелев // Физиологические и клинические проблемы адаптации организма человека и животного к гипоксии, гипертермии, гиподинамии и неспецифические средства восстановления: материалы 2-го Всесоюз. симп. – М., 1978. – С. 205.
154. Takenaka, Masaharu. Protective Effects of alfa-tocopherol on Warm Ischemic Damages of the Rat Kindey [Text] / Masaharu Takenaka // Med. J. Hiroshima Univ. – 1983. – Vol. 31, N 2. – P. 311–324.
155. 3-оксипиридины - как средство оптимизации процессов перекисного окисления липидов биологических мембран после теплового стресса

- [Текст] / Ю.Н. Белый, И.С. Морозов, В.Г. Барчуков, Н.В. Пузикова // Научно-практическая конф. мед. службы Балт. флота. – Таллин, 1988. – С. 15.
156. Кузнец, Е.И. К проблеме повышения тепловой устойчивости организма [Текст] / Е.И. Кузнец // Гигиена и санитария. – 1962. – № 5. – С.17–21.
157. Фрейдман, С.Л. Влияние аминотиоловых соединений на метаболические процессы в почках при изменении температурного режима организма [Текст] / С.Л. Фрейдман // Тр. Саратов. мед. ин-та. – 1984. – Т. 110/127. – С. 102–104.
158. Островская, Р.У. Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов [Текст] / Р.У. Островская // Антидепрессанты и ноотропы. – Л., 1982. – С. 101–113.
159. Воронина, Т.А. Экспериментальная психофармакология ноотропов [Текст] / Т.А. Воронина // Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). – М., 1989. – С. 8–19.
160. Бобков, Ю.Г. Экспериментальные подходы к оценке нервно-психического утомления и возможности его фармакологической коррекции [Текст] / Ю.Г. Бобков, И.А. Иванова, И.Г. Курочкин // Здоровье и функциональные возможности человека (оценка и прогноз). – М., 1985. – С. 56.
161. Чурсин, И.Г. Руководство по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава вооруженных сил СССР [Текст] / И.Г. Чурсин. – М.: Воен. изд-во, 1989. – 128 с.
162. Морозов, И.С. Фармакология производных аминоадамантиана [Текст] / И.С. Морозов, Б.М. Пятин, И.А. Иванова и соавт. // Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений. - Волгоград, 1992. - 154 с.

163. Пат. 4947668/14 РФ. Применение (адамантил-2)(парабромфенил)амина в качестве иммуностимулирующего средства [Текст] / И.С. Морозов, Н.Г. Арцимович, Т.А. Фадеева и др. – Заявл. 3.01.92.
164. Соломин, М.Ю. Стресс-протекторная активность производных бензоиламиноадамантанов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Соломин. – М., 1992. – 23 с.
165. Inhibition of myocardial K^+ channels by brombenzoylmethyladamantylamine an adamantine derivative [Text] / J. Mészáros, K. Kelemen, R. Markó et all. // European J. of Pharmacol. – 1982. – Vol. 84, iss. 3/4. – P. 151–160.
166. Ефимова, Л.П. Влияние фармакологических средств – корректоров качества операторской деятельности на сердечно-сосудистую и симпатoadреналовую системы [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Л.П. Ефимова. – М., 1990. – 190 с.
167. Румянцева, А.Г. Оценка эффективности корректирующих воздействий на психофизиологическое состояние человека-оператора [Текст] / А.Г. Румянцева // Экстремальная физиология и гигиена средств индивидуальной защиты. – М., 1990. – С. 435–436.
168. Вальдман, А.В. Экспериментальное исследование особенностей эмоцио- и психотропного действия некоторых производных аминоадамантана [Текст] / А.В. Вальдман, М.М. Козловская, С.К. Германе // Эксперим. и клин. фармакотерапия. – 1979. – № 8. – С. 143–154.
169. Германе, С.К. Психотропные эффекты аминоадамантанов и адамантилпеперазинов [Текст] / С.К. Германе, Я.Ю. Полис // Фармакология – здравоохранению. – Л., 1976. – С. 46–47.
170. Ешевиц, К.Т. О влиянии мидантана и ремантадина на биоэлектрическую активность головного мозга [Текст] / К.Т. Ешевиц // Психиатрия, невропатология и нейрохирургия. – Рига, 1974. – Ч. 1. – С. 152–157.

171. Stone, T. Responses of central 233eurons to amantadine: comparison with dopamine and amphetamine [Text] / T. Stone, E.V. Bailey // Brain. Res. – 1975. – Vol. 85. – P. 126–129.
172. Frankenhauser M., Sterky K., Jaerpe G. Psychophysiological relations in habituation to gravitational stress [Text] / Percept. Mot. Skills//. - 1962. - N15. - P. 63 - 72.
173. Wesnes, K. Effect of smoking on rapid information process in g performance [Text] / K. Wesnes, D.M. Warburton // Neuropsychobiology. – 1982. – N 9. – P. 223–229.
174. Кандель, Э.И. Лечение паркинсонизма мидантаном и экскреция катехоламинов [Текст] / Э.И. Кандель, И.С. Ядгоров // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1976. – Т. 76, N 8. – С. 1323–1327.
175. Stromberg C., Mattila M.J. Acute comparisone of clovoxamin and mianserin, alone and in combination with ethanol, on human psychomotor performance [Text] / Pharmacology and Toxycology. // - 1987. - V. 60. - P. 374 - 379.
176. Zimelidine: a review of its pharmacological properties and therapeutics efficacy in depressive illness [Text] / R.C. Hell, P.A. Morley, R.N. Brogden at al. // Drugs. – 1982. – N 24. – P. 169 – 206.
177. Hindmarch, I. Repeated dose comparison of nomifensine, imipramine and placebo on subjective assessments of sleep and objective measures of psychomotor performance [Text] / I. Hindmarch, A.C. Parrott // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1977. – Vol. 4, suppl. 2. – P. 1675–1735.
178. Особенности клинико-фармакологического действия нового антидепрессанта бефола [Текст] / Ю.А. Александровский, Г.Г. Незнамов, И.С. Прохорова и др. // Бефол – новый оригинальный отечественный антидепрессант. – М., 1990. – С. 133–149.
179. Спектр фармакологической активности бефола [Текст] / Т.А. Воронина, Л.Н. Неробкова, Н.В. Маркина и др. // Бефол – новый оригинальный отечественный антидепрессант. – М., 1990. – С. 49–57.

180. Новый отечественный антидепрессант бефол: психофизиологические исследования и нейрохимические аспекты механизма действия [Текст] / М.М. Козловская, Е.Н. Ганкина, О.А. Гольдина и др. // Фармакология и научно-технический прогресс. – М., 1987. – С. 180–181.
181. Психотропные свойства ноотропных веществ с холинергическим компонентом действия при однократном и длительном применении [Текст] / Т.А. Воронина, Т.Л. Гарибова, Ж.А. Сопыев, К.Э. Воронин // Фармакология и токсикология. – 1987. – № 5. – С. 12–15.
182. Иванова, Л.А. Некоторые клинические и психологические особенности действия люсидрила (центрофеноксина) [Текст] / Л.А. Иванова, В.М. Кушнарев, М.З. Дукаревич // Актуальные вопросы психофармакологии. – Кемерово, 1970. – С. 301–306.
183. Малеева, И.П. Стимулирующее действие центрофеноксина на курсантов железнодорожного института [Текст] / И.П. Малеева // Проблемы утомления на железнодорожном транспорте. – Варна, 1973. – С. 211–212.
184. Витолинь, Р.О. Изучение влияния производных адамантилпиперазина и аминокрептана на сердечно-сосудистую систему [Текст] / Р.О. Витолинь, А.А. Кименис // Хим.-фармакол. журн. – 1978. – № 9. – С. 20–22.
185. Морозов, И.С. Фармакологическая регуляция сенсомоторной деятельности в эмоциогенных условиях [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / И.С. Морозов. – М., 1984. – 414 с.
186. Жеглова, В.В. Сохранение работоспособности плавающего состава Военно-морского флота [Текст] / В.В. Жеглова, И.А. Сапова, В.С. Щеголева. – М.: Воен. изд-во, 1990. – 192 с.
187. Витте, Н.К. Тепловой обмен человека и его гигиеническое значение [Текст] / Н.К. Витте. – Киев: Госмедиздат УССР, 1956. – 148 с.
188. Некоторые возможности оценки работоспособности корабельных операторов [Текст] / И.А. Сапов, А.С. Солодков, В.С. Щеголев, В.И.

- Кулешов // Косм. биология и авиакосм. медицина. – 1976. – № 2. – С. 50–54.
189. Белик, В.А. Динамика скрытого периода условных моторных реакций в различные периоды тренировки [Текст] / В.А. Белик // 12 Всесоюзная науч. конф. по физиологии, морфологии, биомеханике и биохимии мышеч. деятельности. – Львов, 1972. – С. 157.
190. Дубравина, З.В. Точность двигательной реакции как показатель функционального состояния центральной нервной системы [Текст] / З.В. Дубравина, Л.Т. Блинова, Л.П. Макарова // Физиология человека. – 1980. – Т. 6, № 6. – С. 1076–1084.
191. Зыков, М.Б. Использование кодирования функций алгебры логики для исследования зрительной памяти у людей [Текст] / М.Б. Зыков // Физиологические механизмы памяти. – Пушкино-на-Оке, 1973. – С. 68–78.
192. Анастаси, А. Психологическое тестирование [Текст] / А. Анастаси. – М.: Психология, 1982. – Кн. 1. – 318 с.
193. Бобков, Ю.Г. Фармакологическая регуляция процессов восстановления после интенсивных мышечных нагрузок [Текст] / Ю.Г. Бобков, А.В. Смирнов // Научные основы и методы повышения спортивной работоспособности. – Киев, 1975. – С. 28–32.
194. Гельфанд, Стенли А. Слух: Введения в психологическую и физиологическую акустику [Текст] / А. Стенли Гельфанд. – М.: Медицина, 1984. – 340 с.
195. Полищук, В.И. Техника и методика реографии и реоплетизмографии [Текст] / В.И. Полищук, Л.Г. Терехова. – М.: Медицина, 1983. – 175 с.
196. Касаткина, В.И. Использование базового автоматизированного медицинского многофункционального комплекса «Медиана» для оценки функционального состояния и работоспособности корабельных специалистов в плавании [Текст]: метод. рек. / В.И. Касаткина, Л.А. Морозова; в/ч 27177–В. – Л.: [б. и.], 1991. – 20 с.

197. Trinder, P. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor [Text] / P. Trinder // Ann. Clin. Biochem. –1969. – Vol. 6. – P. 24.
198. Chaney, A.L. Modified reagents for determination of urea and ammonia [Text] / Chaney, A.L., Marbach E.P. // Clin. Chem. – 1962. – Vol. 8. – P. 131.
199. Jaffe, M.Z. Methods determining creatinine. [Text] / M.Z. Jaffe // Physiol. Chem. – 1986. – Vol. 10. – P. 391–400.
200. Flegg, H.M. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method [Text] / H.M. Flegg // Ann. of clin. biochem. – 1973. – Vol. 10. – P. 79–84.
201. Shirardin, V. Eine vereinfachte Mikromethode zur Bestimmung von Serumalbumin mit Hilfe von Bromkresolgrün [Text] / V. Shirardin, J. Ney // Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. – 1972. – N 10. – P. 338–344.
202. Rand, R.N. A new diazo method for determination of bilirubin [Text] / R.N. Rand, A. Pasqua // Clin.Chem. – 1962. – Vol. 8. – P. 570–578.
203. Методы исследования в профпатологии (биохимическая) [Текст] / под ред.: О.Г. Архиповой, Н.Н. Щацкой, А.С. Семенова и др. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
204. Козлюк, А.С. Иммунологические методы в гигиенических исследованиях [Текст] / А.С. Козлюк, Л.А. Анисимова, И.Г. Шройт. – Кишинев: Штиинца, 1987. – 115 с.
205. Atack, C.V. Individual elution of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from a single, strong cation exchange column, by means of mineral acid-organic solvent mixtures [Text] / C.V. Atack, T. Magnusson // J. Pharm. Pharmac. – 1970. – Vol. 22, N 8. – P. 625–627.
206. Соминский, В.Н. Спектрофлуориметрическое определение катехоламинов и диоксифенилаланина в одном образце [Текст] / В.Н. Соминский, Э.Т. Ткачева, Т.М. Ивкина // Лаборатор. дело. – 1982. – № 1. – С. 11–15.

207. Сепетлиев, Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях [Текст] / Д.А. Сепетлиев. – М.: Медицина, 1968. – 419 с.
208. Денисенко, П.П. Повышение работоспособности фармакологическими средствами медиаторного и немедиаторного действия в обычных и экстремальных условиях [Текст] / П.П. Денисенко // Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности: тез. докл. Всесоюз. науч. конф. 21–23 окт. 1980 г. – М., 1980. – С. 5.
209. Методика изучения влияния лекарственных средств на психофизиологическое состояние и качество деятельности операторов различного профиля с использованием микро-ЭВМ [Текст] / И.С. Морозов, Е.Н. Жирнов, В.Г. Барчуков и др. // Эксперим. и клин. фармакология. – 1992. – Т. 55, № 5. – С 68–70.
210. Новикова, В.С. Методы исследования в физиологии военного труда [Текст]: рук. / В.С. Новикова. – М.: Воениздат, 1993. – 240 с.
211. Романов, В.В. Сердечно - сосудистая система специалистов операторского профиля в процессе их непрерывной работы [Текст] / В.В. Романов // Физиология человека. – 1981. – Т. 7, № 2. – С. 207–213.
212. Лесиовская, Е.Е. Повышение индивидуальной устойчивости организма к комплексу экстремальных воздействий с помощью новых фармакологических средств [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Лесиовская. – СПб., 1993. – 42 с.
213. Васильев, П.В. Фармакология в авиационной медицине [Текст]: справ. авиац. врача / П.В. Васильев, Г.Д. Глод, С.И. Сытник. – М.: Воздуш. транспорт, 1993. – 148 с.
214. Татарина, Е.В. Гематологические критерии гигиенической оценки предварительной тепловой адаптации личного состава морской пехоты [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Татарина; в/ч 27177. – Л.: [б. и.], 1988. – 179 с.

215. Виноградов, В.М. Гипоксия как фармакологическая проблема [Текст] / В.М. Виноградов, О.Ю. Урюпов // Фармакология и токсикология. – 1985. – Т. 48, № 4. – С. 9–20.
216. Глутаминовая кислота: Биохимическое обоснование практического использования [Текст] / [М.С. Волков, А.М. Генкин, Н.Г. Глотов, А.И. Маевский]. – Свердловск: Сред. - Урал. кн. изд-во, 1975. – 119 с.
217. Виноградов, В.М. Использование акцепторов электронов для профилактики и лечения кислородного голодания [Текст] / В.М. Виноградов, Л.В. Пастушенков, С.Ф. Фролов // Изыскание и фармакологическое исследование веществ повышающих устойчивость организма к чрезвычайным воздействиям. – Л., 1980. – С. 111–116.
218. Экспериментальные данные о повышении устойчивости головного мозга к острой тотальной ишемии [Текст] / Е.Ф. Лупец, Э.Л. Титовец, П.А. Власюк и др. // Актуальные вопросы в невропатологии и нейрохирургии. – Минск, 1971. – Вып. 4. – С. 57–64.
219. Иммуно - гематологические нарушения и возможности их коррекции при острой гипобарической гипоксии [Текст] / Л.Ф. Филев, С.Ф. Енохин, Ю.В. Медведев, Р.И. Русинова // Фармакологическая коррекция гипоксидных состояний. – Гродно, 1991. – Ч. 1. – С. 88–89.
220. Александрова, А.Е. Изменение интенсивности анаэробного окисления углеводов под влиянием гутимины [Текст] / А.Е. Александрова // Фармакология и токсикология. – 1972. – Т. 35, № 5. – С. 592–595.
221. Александрова, А.Е. Изменения АТФ-азной активности мозга и эритроцитов при гипоксии и действии гутимины [Текст] / А.Е. Александрова, Л.В. Говорова // Фармакология и токсикология. – 1977. – № 1. – С. 53–55.
222. Ходжамбердиев, И.Б. Липиды эритроцитов как индикатор фаз горной адаптации [Текст] / И.Б. Ходжамбердиев // Фундаментальные и прикладные аспекты горной медицины. – Бишкек, 1992. – Т. 177. – С. 87–90.

223. Барчуков, В.Г. Фармакологическая коррекция состояния организма и работоспособности личного состава ВМФ при кратковременных воздействиях высокой температуры окружающей среды [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / В.Г. Барчуков. – Л., 1989. – 187 с.
224. Сапов, И.А. Неспецифические механизмы адаптации человека [Текст] / И.А. Сапов, В.С. Новиков. – Л.: Наука, 1984. – 146 с.
225. Ажипа, Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций [Текст] / Я.И. Ажипа. – М.: Наука, 1981. – 503 с.
226. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 293 с.
227. Сарычев, А.С. Характеристика адаптивных реакций организма вахтовых рабочих в условиях заполярья [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Сарычев. – Архангельск, 2012. – 36 с.
228. Касымов, О.Т. Функционирование системы организма горнорабочих при современных формах организации труда в условиях различных высот горной местности [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / О.Т. Касымов. – Бишкек, 1995. – 261 с.
229. Муратов, Ж.К. Состояние миокарда и динамика давления крови в полостях желудочков сердца и магистральных сосудах при действии сердечно-сосудистых препаратов в условиях высокогорья [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Ж.К. Муратов. – Бишкек, 2016. – 176 с.
230. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция адаптивных реакций сердечно - сосудистой и центральной нервной системы у рабочих высокогорного рудника при вахтовом методе организации труда [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, И.С. Морозов, В.Г. Барчуков //Журнал: Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - СПб. - 2013. - № 4. - С. 76 - 81.

231. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция деятельности сердечно - сосудистой системы у горнорабочих при вахтовом методе организации труда в условиях высокогорья [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, В.Г. Барчуков //Вестник Кыргызмедакадемии им. И.К. Ахунбаева. - Бишкек. - 2017. - №5 .- С . 67 - 71.
232. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам [Текст] / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенинкова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.