

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МЕДИЦИНЫ ТРУДА ИМ. АКАДЕМИКА Н.Ф. ИЗМЕРОВА»

На правах рукописи



Макаров Артур Феликсович

ГИПОБИОЗ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ  
СОСТОЯНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ  
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

3.2.4. Медицина труда

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
Бухтияров Игорь Валентинович

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Производственный фактор – повышенное парциальное давление кислорода .....	15
1.2. Производственный фактор – пониженное барометрическое давление (гипобария) .....	19
1.3. Производственный фактор - перегрузки при ускорении .....	23
1.4. Предпосылки для формирования нового направления профилактики .....	26
1.5. Гипобиоз .....	30
ГЛАВА 2. ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ. РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНЫХ СТЕНДОВ И МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА ИНДУКЦИИ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА .....	35
2.1. Лабораторный стенд № 1 – калориметрическая камера .....	37
2.2. Лабораторный стенд № 2 – гипербарическая камера .....	40
2.3. Лабораторный стенд № 3 – гипобарическая камера .....	41
2.4. Лабораторный стенд № 4 – центрифуга .....	43
2.5. Индукция искусственного гипобиоза .....	46
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КИСЛОРОДНОГО ОТРАВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩЕГО ПРИ ПОВЫШЕННОМ ПАРЦИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ КИСЛОРОДА .....	53

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЫСОТНОЙ БОЛЕЗНИ, ВОЗНИКАЮЩЕЙ ПРИ ПОНИЖЕННОМ БАРОМЕТРИЧЕСКОМ ДАВЛЕНИИ .....	59
ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ, ВОЗНИКАЮЩЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПЕРЕГРУЗОК ПРИ УСКОРЕНИИ .....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	70
Выводы .....	74
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	75
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	76

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Существует ряд профессий, которые характеризуются условиями труда неразрывно связанными с влиянием на организм физических факторов производственной среды – водолазы, специалисты, осуществляющие работы в высокогорных районах, пилоты летательных аппаратов, космонавты и др. Опасные производственные факторы этих профессий могут приводить к молниеносному развитию острых форм жизнеугрожающих патологических состояний: судорожная форма кислородного отравления при повышенном парциальном давлении кислорода у водолазов, критическая стадия высотной болезни при гипобарии у работников высокогорья, циркуляторная гипоксия при перегрузках у пилотов и космонавтов. Несмотря на существенные различия в механизмах развития и течения этих патологических состояний, они имеют три главных общих признака: нарушение сознания, высокий риск летального исхода, и основной способ лечения – прекращение воздействия опасного производственного фактора.

Возможность своевременного лечения указанных выше жизнеугрожающих патологических состояний часто либо отсутствует, либо ограничена по причине недостижимости пострадавшего, в связи с чем первоочередную значимость приобретает профилактика. Существующие меры профилактики основаны на снижении степени воздействия опасных производственных факторов и представляют собой технические средства индивидуальной защиты, являясь первой линией обороны для специалиста. У водолазов это – использование газовых смесей с уменьшенным содержанием кислорода при проведении длительных и/или глубоководных работ; у специалистов, осуществляющих работы в высокогорных районах – использование кислородного оборудования при появлении первых симптомов высотной болезни; у пилотов и космонавтов – применение противоперегрузочных костюмов для компенсации перераспределения

объема циркулирующей крови, а также использование кислородного оборудования для предотвращения развития гипоксии. Технические средства защиты имеют ограничения, в первую очередь основанные на степени, либо на продолжительности воздействия опасного производственного фактора. Конкретные условия труда могут также лимитировать использование технических средств защиты в вопросах массы, габаритов, объема, сложности и др. При возникновении любой нештатной ситуации, технические средства защиты могут оказаться неэффективны, либо наоборот, в случае их неисправности, сами стать причиной возникновения нештатной ситуации.

Учитывая вышесказанное, возникает необходимость в поиске, обосновании принципа и разработке дополнительного, альтернативного практического подхода для профилактики жизнеугрожающих патологических состояний, связанных с опасными физическими производственными факторами. Дополнительный подход должен быть второй линией обороны для специалиста в случае утраты эффективности технических средств и обеспечивать защиту на уровне организма для сохранения жизни и продления профессионального долголетия. При этом в природе уже существует способ защиты организма при возникновении неблагоприятных условий окружающей среды, известный как гипобиоз, являющийся естественной физиологической реакцией у ряда живых существ в том числе и у млекопитающих. В гипобиозе у организмов происходит снижение уровня метаболизма и значительно увеличивается выживаемость при голоде, засухе, холоде, ионизирующем излучении и других неблагоприятных факторах. У большинства организмов, к которым относится и человек, в норме способность к развитию гипобиоза отсутствует. Тем не менее, известны случаи выживания людей в условиях несовместимых с жизнью, при этом причины этих случаев точно не установлены и часто описаны, как «чудесное спасение», однако, по косвенным признакам, могут быть связаны с изменением уровня метаболизма и развитием гипобиоза.

## **Степень разработанности темы**

Существуют методы индукции искусственного гипобиоза у млекопитающих, в том числе у тех, у кого в норме данная способность отсутствует. Известно, что у лабораторных животных в состоянии искусственного гипобиоза увеличивается выживаемость при воздействии различных неблагоприятных факторов, таких как гипоксия, перегрузки, ионизирующее излучение и др. При этом представляется весьма существенным пробелом отсутствие данных о влиянии искусственного гипобиоза, помимо выживаемости, на развитие, продолжительность манифестации симптомов и разрешение острых форм патологических состояний, связанных с опасными производственными факторами. В связи с вышеизложенным, знание об эффективности искусственного гипобиоза в качестве средства профилактики патологических состояний, таких как кислородное отравление, высотная болезнь и циркуляторная гипоксия, внесет свой вклад в разработку новых оптимальных схем защиты организма от опасных производственных факторов таких как: повышенное парциальное давление кислорода, гипобария и перегрузки при ускорении.

## **Цель исследования**

Научно обосновать возможность применения искусственного гипобиоза в качестве метода защиты от жизнеугрожающих патологических состояний, вызванных физическими факторами производственной среды.

## **Задачи исследования**

- Разработать лабораторные стенды и модифицировать метод индукции искусственного гипобиоза, а также разработать новые и модифицировать существующие экспериментальные модели патологических состояний на биообъектах для проведения исследования;
- Исследовать влияние искусственного гипобиоза на развитие, течение и исход острого кислородного отравления, возникающего при воздействии повышенного парциального давления кислорода;

- Исследовать влияние искусственного гипобииоза на развитие, течение и исход острой высотной болезни, возникающей при воздействии гипобарии;

- Исследовать влияние искусственного гипобииоза на развитие, течение и исход острой циркуляторной гипоксии, возникающей под воздействием перегрузок при ускорении.

### **Научная новизна**

- Впервые экспериментально показана эффективность применения искусственного гипобииоза для профилактики кислородного отравления, а также проведена сравнительная оценка временных параметров развития, течения и исхода судорожной формы кислородного отравления у лабораторных животных в искусственном гипобииозе;

- Экспериментально доказано, что индукция искусственного гипобииоза у лабораторных животных предотвращает возникновение судорог и апноэ при развитии критической стадии высотной болезни в условиях гипобарии;

- Экспериментально установлено, что индукция искусственного гипобииоза у лабораторных животных уменьшает степень проявления симптомов неврологических нарушений, а также время восстановления после развития циркуляторной гипоксии, возникающей под воздействием перегрузок при ускорении.

### **Теоретическая и практическая значимость**

- Экспериментально подтвержденная высокая эффективность искусственного гипобииоза в качестве способа снижения риска развития, степени проявления и времени разрешения таких патологических состояний, как кислородное отравление, высотная болезнь и циркуляторная гипоксия, является фундаментом для создания новых и модификации существующих

схем профилактики, а также позволяет изменить подход к созданию технических средств защиты;

- Результаты, достигнутые в рамках проведенного исследования, являются основой для пересмотра текущих приоритетов в направлениях разработки способов профилактики широкого спектра патологических состояний, не связанных с опасными производственными факторами;
- Низкая трудоемкость и себестоимость индукции искусственного гипобииоза открывает возможность в значительной мере снизить экономическое бремя патологических состояний, связанных как с производственными, так и с другими неблагоприятными факторами;
- По результатам проведенного исследования подготовлены и утверждены методические рекомендации по клинической апробации метода искусственного гипобииоза с применением базовых показателей для профилактики кислородного отравления, высотной болезни, циркуляторной гипоксии.

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач в работе были использованы уникальные лабораторные стенды собственной разработки, а также общепризнанные экспериментальные методы исследования, в т.ч. модифицированные с учетом формулировки поставленных в рамках исследования задач.

В ходе проведения экспериментальных работ соблюдались методические указания и рекомендации.

Во всех экспериментальных работах были использованы здоровые животные, имеющие ветеринарное свидетельство, прошедшие карантин и содержащиеся в полном соответствии с ГОСТ 33215-2014, ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными».

Все экспериментальные работы с лабораторными животными проводились в соответствии с ФЗ № 498 «Об ответственном обращении с животными» после получения одобрения локального комитета по этике ФГБНУ «НИИ МТ» (Протоколы № 16 от 11.11.2015 г., № 1 от 20.01.2021 г., № 1 от 16.02.2022 г.), Европейской конвенцией № 123 «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Исследование выполнено с одобрения и под контролем локального этического комитета ФГБНУ «НИИ МТ».

Анализ полученных результатов проводился с применением современных компьютерных систем и технологий.

Более подробно методы проведения исследования описаны в главах № 2, № 3, № 4 и № 5.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Эффективность индукции искусственного гипобиоза в качестве способа профилактики экспериментально подтверждена на модели судорожной формы кислородного отравления у сирийских хомяков, и проявляется в виде 2,5-кратного снижения продолжительности судорожного периода и 1,5-кратного увеличения времени безопасного пребывания в условиях парциального давления кислорода 0,6 МПа;
- Искусственный гипобиоз предотвращает развитие судорог и апноэ при экспериментальном моделировании критической стадии высотной болезни у сирийских хомяков, а также приводит к более, чем 20-кратному увеличению времени безопасного пребывания в условиях разрежения воздушной среды 20 кПа;
- В искусственном гипобиозе снижается степень проявления симптомов неврологических нарушений при экспериментальном моделировании циркуляторной гипоксии при ускорении у сирийских хомяков, что сопровождается 2,5-кратным уменьшением времени восстановления, а

также 5,5-кратным увеличением времени безопасного пребывания в условиях воздействия перегрузок 70 G с вектором +Gz «голова-таз».

### **Научная специальность**

Направление проведенного исследования соответствует паспорту специальности 3.2.4. «Медицина труда»:

п. 4 «Научные, методологические и практические подходы к сохранению и укреплению здоровья работающих в связи с возникновением новых технологий и условий труда в соответствии с основными направлениями научно-технологического развития Российской Федерации»;

п. 8. «Научное обоснование принципов и разработка практических подходов к сохранению и укреплению здоровья и работоспособности, обеспечению профессионального долголетия и продления жизни, социальной адаптации на рабочем месте, профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, медицинской, социальной и трудовой реабилитации».

### **Личный вклад автора в получение научных результатов**

Автор на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ «НИИ МТ») лично осуществил проектирование, сборку и апробацию лабораторных стендов, разработал план исследования и провел все экспериментальные работы с участием лабораторных животных, включая все подготовительные и основные манипуляции, оценку общего состояния, патологоанатомическое вскрытие и отбор образцов внутренних органов для микроскопического исследования, сбор, систематизацию, обработку и анализ полученных результатов.

### **Вклад соавторов**

В Главе 5 микроскопическое исследование образцов тканей головного мозга, печени и миокарда было проведено Каниболоцким А.А, заведующий

отделением, врач-патологоанатом ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, РФ.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность и обоснованность результатов работы обеспечены использованием современных средств и методов проведения исследований, а также применением поверенных средств измерения, прошедших своевременную калибровку.

Результаты исследований были доложены на:

- II-м Молодежном международный форуме медицинских наук «MedWAYS», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, 26-27 ноября 2013 г.;
- III-й Международной научной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы», Сервис виртуальных конференций Raх Grid, г. Казань, 16 апреля 2014 г.;
- Семинаре «Гибризация и гипобиоз», Фонд перспективных исследований, г. Москва, 2 октября 2014 г.;
- XI-й Международной Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, 17 марта 2016 г.;
- Всероссийской научной конференции «Теоретические и практические аспекты действия естественной и искусственной гипотермии на организм», Дагестанский государственный университет, г. Махачкала, 1-3 октября 2021 г.;
- 4-м Международном Молодёжном Форуме «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ», ФГБНУ «НИИ МТ», г. Светлогорск, 5-7 июля 2022 г.;
- 17-м Российском Национальном Конгрессе с международным участием «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ», ФГБНУ «НИИ МТ», г. Нижний Новгород, 26-29 сентября 2023 г.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда и клинического отдела профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ МТ» (Протокол № 5 от 27.06.2024 г.).

### **Публикации**

Основные результаты диссертации опубликованы в 6 научных статьях, 4 из которых представлены в журналах, входящих в Перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ, в т.ч. 3 из них индексируемых в международной системе цитирования Scopus. По теме диссертации опубликовано 7 тезисов российских и международных конференций.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, главы материалов и методов, результатов и их обсуждения, выводов, списка литературы, включающего 109 источников, в т.ч. 30 зарубежных, 43 опубликованные за последние 5 лет. Диссертация изложена на 88 страницах машинописного текста, иллюстрирована 3 таблицами и 9 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

За известную историю человечества 20 и 21 века характеризуются значительным, невиданным ранее прогрессом, темпы которого продолжают ускоряться. Интенсивно развиваются новые направления, разрабатываются технологии, которые позволяют реализовывать возрастающие потребности людей. Таким образом появляется необходимость в соответствующих специалистах и возникают новые, ранее невозможные профессии. Новизна часто скрывает неизвестные опасности, к которым оказываются уязвимы специалисты преимущественно новых направлений. Наибольшим рискам подвергаются профессионалы, выполняющие работы на передовом рубеже освоения окружающего мира, а именно: на глубине, на высоте и за пределами нашей планеты.

Образовались отрасли: водолазное дело, работы в высокогорных районах, авиация и космонавтика. Хотя истоки их возникновения уходят к временам, когда человечество еще только мечтало о покорении глубин и высот, рождение этих отраслей в качестве профессиональных приходится на начало 20 века [1-7]. В этот период появляются первые профессиональные сообщества и документы, закрепляющие новые отрасли на законодательном уровне. Формируются новые профессии, представляющие эти отрасли: водолазы, целый ряд специалистов, осуществляющих работы в высокогорных районах, пилоты летательных аппаратов, космонавты. Условия труда специалистов данных направлений неразрывно связаны с постоянной опасностью для жизни из-за особенностей трудового процесса, обусловленного физическими факторами производственной среды.

Возникают естественные вопросы о защите работников. Для сохранения их здоровья и работоспособности разрабатывается и внедряется комплекс мер, в т.ч. на законодательном уровне, пересматриваются и дополняются мероприятия в рамках существующих принципов охраны труда [8-13]. Сегодня в Российской Федерации важнейшим документом, детально

регламентирующим положения по обеспечению защиты работников, является Трудовой Кодекс Российской Федерации. Статья 209 содержит 2 важных понятия:

1. «опасный производственный фактор – фактор производственной среды или трудового процесса, воздействие которого может привести к травме или смерти работника» [8];

2. «профессиональный риск – вероятность причинения вреда жизни и (или) здоровью работника в результате воздействия на него вредного и (или) опасного производственного фактора при исполнении им своей трудовой функции с учетом возможной тяжести повреждения здоровья» [8].

Эти основные понятия имеют прямое отношение к водолазам, работникам высокогорья, пилотам летательных аппаратов, космонавтам. Профессиональные риски специалистов этих профессий обусловлены большим набором опасных производственных факторов, некоторые из них могут приводить к молниеносному развитию острых форм патологических состояний с нарушением сознания. Так у водолазов это – кислородное отравление (КО), развивающееся при гипероксии в процессе дыхания смесями, с повышенным парциальным давлением кислорода [1, 14-18]. У специалистов, осуществляющих работы в условиях высокогорья – высотная болезнь (ВБ), возникающая при гипобарической гипоксии во время пребывания в горах [6, 19-22]. Пилоты летательных аппаратов и, в особенности, космонавты в значительной мере подвержены циркуляторной гипоксии (ЦГ), проявляющейся под воздействием перегрузок при ускорении [7, 23-30]. Развитие данных жизнеугрожающих патологических состояний может стать причиной летального исхода [1, 6, 7].

Далее будут рассмотрены опасные физические производственные факторы и патологические состояния, к развитию которых они приводят.

## 1.1. Производственный фактор – повышенное парциальное давление кислорода

Повышенное парциальное давление кислорода является основной причиной развития гипероксии организма. «Гипероксия (hyperoxia; Гипер- + лат. oxugenium кислород) – повышенное содержание кислорода в тканях организма, гипероксия создается с лечебной целью при кислородной терапии; при продолжительной значительной гипероксии развивается кислородное отравление» [32, 33]. Определение термина гипероксия находит противоречия, а также очень размыто, и не даёт понимания, какое значение содержания кислорода считать повышенными. Известно, что физиологичное напряжение кислорода в интерстиции тканей варьируется, в связи с чем степень насыщения организма кислородом определяется по его напряжению в крови и принимается равным в норме 95-100 мм рт.ст. (~13 кПа) [33, 34]. Логично предположить, что повышенным содержанием можно считать напряжение кислорода выше нормы [35]. Однако рядом авторов клинических и экспериментальных исследований установлены свои критерии оценки гипероксии по значению порога напряжения кислорода в артериальной крови: более 100, 110, 120, 150 и даже 300 мм рт.ст. (~13, 15, 16, 20, 40 кПа) [36, 37]. Существуют различные классификации степени гипероксии по напряжению кислорода в артериальной крови [38], но большинством авторов считается, что напряжение ниже 120 мм рт.ст. (~16 кПа) является максимальным безопасным значением, при котором системная токсичность кислорода не наблюдается, диапазон 120-200 мм рт.ст. (~16-27 кПа) является умеренным гипероксическим, диапазон 200-300 мм рт.ст. (~27-40 кПа) является гипероксией, которая может приводить к осложнениям [36]. По мере дальнейшего роста напряжения кислорода в артериальной крови происходит увеличение риска развития системных нарушений, которые могут проявляться в виде КО [39-41]. «Отравление кислородное (intoxicatio; ин- + греч. toxikon яд; Oxugenica кислород) – отравление, развившееся в результате длительного дыхания чистым кислородом; в условиях повышенного давления (более 2 атм.

(~200 кПа)) проявляется эпилептиформными припадками, а при обычном атмосферном давлении — развитием бронхопневмонии и (или) отека легких» [31, 32]. Ряд авторов отождествляет термин «кислородное отравление» с «гипероксией» [14, 42]. Гипероксия не является КО, но является его причиной [15, 16].

КО может возникнуть при дыхании газовой средой с парциальным давлением кислорода более  $0,5 \text{ кгс/см}^2$  (~50 кПа) [14, 41]. Большинство авторов выделяют три формы КО: легочная, судорожная и сосудистая (общетоксическая) [14, 17, 42-44]. Форма и выраженность клинических проявлений КО зависят от многих факторов — парциального давления кислорода, времени экспозиции, индивидуальной восприимчивости, сопутствующих факторов (физическая нагрузка, температура окружающей среды и др.). Как правило, продолжительное дыхание кислородом при давлении до  $2-2,5 \text{ кгс/см}^2$  (~200-250 кПа) приводит к развитию КО преимущественно в легочной форме [14, 18], при этом отдельно выделяют острый тип, развивающийся при давлении кислорода меньше  $0,8 \text{ кгс/см}^2$  (~80 кПа) и первично-хронический тип, развивающийся при давлении более  $0,8 \text{ кгс/см}^2$  (~80 кПа) [14]. При давлении выше  $2,5-3 \text{ кгс/см}^2$  (~250-300 кПа) КО проявляется преимущественно в судорожной форме. Развитие сосудистой формы КО носит индивидуальный характер и обычно наблюдается в диапазоне  $1-4 \text{ кгс/см}^2$  (~100-400 кПа). Все формы КО могут встречаться в любых сочетаниях, в т.ч. все вместе [14, 41, 42]. При парциальном давлении кислорода более  $5 \text{ кгс/см}^2$  (~500 кПа) развивается молниеносная форма КО, приводящая к быстрой потере сознания и гибели [14, 18].

Легочная форма проявляется в виде неприятных, болевых ощущений в области нижних дыхательных путей, отека и снижения жизненной емкости легких, а также характеризуется фиброзными изменениями легочной ткани [41, 45]. Часто наблюдается в клинической практике в виде острого гипероксического повреждения легких у пациентов, находящихся на

искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с применением кислорода в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [36]. Мишенью для кислорода при этой форме КО является непосредственно паренхима легких.

Судорожная форма КО проявляется в основном в виде кратковременного ухудшения самочувствия, оглушения и последующего внезапного появления судорожных приступов с нарушением сознания [15, 16, 18, 44]. Часто встречается в водолазной практике как в любительской, так и в профессиональной. Главные причины возникновения судорожной формы КО: превышение допустимой глубины и/или времени подводного погружения при использовании газовых смесей с повышенным парциальным давлением кислорода; ошибка при выборе газовых смесей из-за человеческого фактора; техническая неисправность дыхательного аппарата регенеративного типа, индивидуальные особенности организма [14-16, 18]. Мишенью для кислорода при этой форме КО является центральная нервная система (ЦНС).

Сосудистая или общетоксическая форма КО характеризуется системным нарушением микроциркуляторного русла. О данной форме КО мало информации. Известно, что она проявляется в виде тотальной вазодилатации, повсеместного отека и множественных кровоизлияний из-за увеличения проницаемости сосудистой стенки. Может приводить к значительному падению артериального давления [15, 16, 41]. Также при развитии сосудистой формы КО может поражаться сетчатка с длительным нарушением зрения [14]. Мишенью для кислорода при этой форме КО являются кровеносные сосуды.

Главным механизмом повреждающего действия КО является окислительный стресс, представляющий собой нарушение функционирования клеток организма активными формами кислорода (АФК) за счёт прямого повреждения клеточных структур [38, 46, 47]. АФК образуются в клетке в норме в ходе процессов окислительного фосфорилирования, их нейтрализация осуществляется имеющейся в организме системой антиоксидантной

защиты [18, 41, 47]. Однако, гипероксия усиливает окислительный стресс и стимулирует образование АФК, что приводит к истощению и угнетению системы антиоксидантной защиты, к еще большему росту уровня АФК, повреждению клеточных структур и апоптозу [18, 47]. Образование АФК и, как следствие, объем повреждений пропорциональны степени гипероксии [14, 37].

Помимо водолазов и пациентов, находящихся на ИВЛ с применением кислорода в ОРИТ, КО в каждой из трёх форм может встречаться в любом направлении, связанном с гипероксией, в т.ч. у работников пожарной охраны, аварийно-спасательной службы, специалистов, осуществляющих работы в условиях высокогорья, также КО может возникнуть при оксигенобаротерапии [18, 35].

Наиболее опасной формой КО, не считая молниеносной, является судорожная форма [14, 18], имеющая самый высокий риск летального исхода, особенно для специалистов отрасли водолазного дела [14, 17, 44] Внезапные судороги и нарушение сознания приводит к потере дееспособности и дальнейшему возможному утоплению. Для водолазов КО является производственно-обусловленным заболеванием, а повышенное давление кислорода, в отличие от всех остальных направлений, – неизбежным опасным производственным фактором [8].

Лечение судорожной формы КО заключается в немедленном прекращении воздействия избыточного кислорода на пострадавшего любыми доступными способами. Единственная патогенетическая терапия включает в себя препараты антиоксидантного действия. Симптоматическая терапия направлена на анальгезию, миорелаксацию и транквилизацию. Чем меньше период между манифестацией симптомов и началом лечения, тем выше эффективность [14].

Профилактика КО у водолазов, независимо от формы, заключается в первую очередь в соблюдении утвержденных на законодательном уровне

регламентов подводных спусков [9], во-вторых – соответствие используемого снаряжения условиям выполнения подводных работ, а также контроль исправности этого снаряжения. Среди эффективных мер можно отметить следующие: ограничение времени проведения подводных работ, использование специальных гипоксических дыхательных газовых смесей, прохождение декомпрессии в наземных комплексах [1]. Упоминается о теоретической возможности использования фармакологических средств для профилактики КО у водолазов [48]. Но регламентированных схем практического применения антиоксидантов для превентивной защиты водолазов от гипероксии не обнаружено. Тем не менее ряд экспериментальных работ на мелких лабораторных животных подтверждает эффективность применения антиоксидантов для снижения повреждающего действия АФК на ткани легких при гипероксии [49-51].

## **1.2. Производственный фактор – пониженное барометрическое давление (гипобария)**

Гипобария – пониженное барометрическое давление. В условиях гипобарии организм начинает испытывать кислородное голодание, проявляющееся в виде гипобарической гипоксии, степень которой пропорциональна высоте нахождения над уровнем моря. У организмов, подвергающихся воздействию гипобарии, может развиваться ВБ. Существуют различные определения термина «высотная болезнь», но общая суть заключается в следующем – это болезненное состояние, представляющее из себя комплекс синдромов и симптомов, и возникающее в результате значительного снижения барометрического давления [6, 19, 52-55]. Характер течения ВБ зависит от многих факторов, но, в первую очередь – от степени снижения барометрического давления и продолжительности экспозиции.

Считается, что ВБ может возникать на высоте от 2200-2500 м [6, 19]. По одной из классификаций выделяют 3 основных формы: острая горная болезнь (ОГБ), высокогорный отек легких (ВОЛ), высокогорных отёк головного мозга

(ВОМ). ОГБ развивается при быстром подъеме на высоту, начиная уже от 2200 м, без прохождения предварительной акклиматизации. Первые симптомы проявляются через 4-6 ч, и включают общее недомогание, тошноту, слабость и др. ВОЛ может развиваться как у подготовленных, так и у не подготовленных специалистов, осуществляющих работы в условиях высокогорья, а также профессиональных гидов при длительном, более суток, пребывании преимущественно на высотах от 3000 м с ростом частоты встречаемости по мере увеличения высоты и скорости восхождения. Данная форма характеризуется отеком легких, нарушением функции дыхания, апноэ. ВОМ мало изучен, но известно, что может проявляться внезапно при длительном пребывании преимущественно на высотах от 4000 м. Проявляется в виде головной боли, рвоты, нарушении сознания и комы [20, 55-59].

Существуют и другие классификации ВБ. Так, например, выделяют стадии гипоксического состояния в зависимости от диапазонов высот [21, 54]. По другой классификации определяют высотные зоны на основании компенсаторных возможностей организма [6]. Независимо от существующих классификаций, большинство авторов считают высоту 6000 м критическим порогом, после которого начинается постепенная декомпенсация с истощением адаптационных механизмов. Время безопасного пребывания значительно ограничено, хотя и носит индивидуальный характер. С этой высоты начинается постепенное ухудшение состояния с последующим развитием критической стадии ВБ, при которой уровень гипоксии может привести к полной декомпенсации организма, асистолии и апноэ. Отдельно выделяют еще одну высотную зону – от 8000 м – зона непереносимости или летальная зона, адаптация организма в которой невозможна. Критическая стадия ВБ, начиная с этой высоты, проявляется в форме высотного обморока – внезапного нарушения сознания, сопровождающегося судорожными приступами [6, 20, 21, 52, 56].

Проявление ВБ зависит от многих факторов: параметров микроклимата, физической активности, градиента изменения высоты в единицу времени, правильности прохождения акклиматизации, тренированности и индивидуальных резервов организма и др. [22]. Все ранее перечисленные временные и высотные характеристики развития форм и стадий ВБ актуальны для условий восхождения без использования кислородного оборудования. Применение кислородного оборудования позволяет находиться на высоте вплоть до 11500 м без каких-либо заметных проявлений со стороны организма [6, 21].

Патогенез ВБ, независимо от формы и стадии, заключается в кислородном голодании организма, в частности ЦНС. Экзогенная гипоксия запускает каскад адаптационных механизмов, таких как: увеличение минутного объема дыхания (МОД), минутного объема кровообращения (МОК), вазодилатация, повышение гематокрита и др. В результате нарастания гипертензии и увеличения проницаемости сосудистой стенки развиваются отеки, нарушается ионный обмен, усугубляющий гипоксию, в следствие чего возникают метаболические нарушения. Несоответствие потребности и возможности доставки кислорода приводит к гибели клеток. Вклад каждого конкретного механизма в общее развитие ВБ у каждого организма значительно варьируется, в зависимости от его индивидуальных особенностей [20-22].

ВБ в разной степени возникает у всех специалистов, осуществляющих работы в высокогорных районах, в т.ч. профессиональных гидов и спортсменов-альпинистов. Наиболее серьезные нарушения наблюдаются у специалистов высокогорья и профессиональных гидов по причине того, что на их долю приходится наибольшая сумма факторов риска – высота, продолжительность и частота восхождений [56, 57, 60-62]. Также ВБ в значительной мере подвержены пилоты летательных аппаратов. ВБ у этих специалистов может возникнуть при нарушении герметичности салона

летательного аппарата, находящегося на большой высоте, либо при нарушении функционирования кислородного оборудования. Пилоты в отличие от работников высокогорья, профессиональных гидов и альпинистов не осуществляют плавный набор высоты с прохождением поэтапной акклиматизации, а мгновенно оказываются под влиянием значительной гипобарии, в следствие чего ВБ у них имеет более острый характер течения с минимальным резервным временем до развития первых симптомов [6, 21].

Наиболее опасной является критическая стадия ВБ, проявляющаяся в виде высотного обморока на высотах более 8 км, для которой характерны: внезапная потеря сознания, судороги, апноэ [6, 19, 21, 56]. Данная стадия ВБ может привести как к прямой, так и к опосредованной гибели, например, от холодовой остановки сердца. Для профессионалов гипобария, приводящая к экзогенной гипобарической гипоксии, является неизбежным опасным физическим производственным фактором.

Основной способ лечения ВБ – прекращение влияния фактора гипобарии на организм [6, 19]. Для пострадавших следует немедленно организовать спуск. В качестве патогенетической терапии показана подача дыхательных смесей с повышенным содержанием кислорода, в т.ч. оксигенобаротерапия. В зависимости от формы ВБ назначают диуретики, препараты для коррекции гемодинамики. Симптоматическая терапия состоит в основном из противовоспалительных и анальгетических средств [6, 21].

Профилактика в первую очередь заключается в обязательном соблюдении правил восхождения [10-11] с прохождением акклиматизации. Акклиматизация может проводиться как в барокомплексах, так и непосредственно при нахождении в горах [57]. Правильность планирования маршрутов с суточным увеличением высоты восхождения не более чем на 300 м позволит снизить риск развития ВБ. Большое значение для профилактики развития гипобарической гипоксии имеет общая тренированность организма [63]. Также по данным ряда работ показана

эффективность применения ацетозоламида и дексаметазона для профилактики ВБ [21, 56, 57]. Упоминается положительный защитный эффект при употреблении некоторых растений, а также продуктов питания, содержащих нитраты [64, 65]. Но главным средством защиты от гипобарической гипоксии является кислород – даже периодическое использование кислородного оборудования позволяет в разы увеличить сопротивляемость организма к ВБ [6, 20, 21, 56, 57].

### **1.3. Производственный фактор - перегрузки при ускорении**

Перегрузка – это условная безразмерная величина, характеризующая кратность увеличения веса объекта (организма) при воздействии на него ускорения под влиянием сил гравитации и инерции. В авиационной медицине перегрузка считается равной отношению силы, действующей на человека, к его массе, т.е. эквивалентна ускорению [66]. Единой утвержденной классификации перегрузок не существует. Согласно данным из различных источников, перегрузки по времени воздействия условно делятся на: ударные – продолжительность воздействия менее 0,3-1 с, кратковременные – 0,3-1 с до 3-15 с, длительно-действующие – продолжительность воздействия более 1-15 с [7, 24]. По другой классификации, на основании скорости нарастания перегрузок, выделяют: медленно-нарастающие – ед./с; быстро-нарастающие – десятки ед./с; ударные – сотни, тысячи ед./с [26, 27]. Классификация перегрузок по вектору ускорения следующая:

1. Линейные:
  - 1) Продольные (+Gz – «голова-таз»; -Gz – «таз-голова»);
  - 2) Поперечные (+Gx – «грудь-спина»; -Gx – «спина- грудь»);
  - 3) Боковые (+Gy – «правый бок-левый бок»; -Gy – «левый бок-правый бок»);
2. Угловые;
3. Радиальные;
4. Кориолиса [7, 28, 29, 66].

Влияние ускорения на человека повсеместно. Ударные перегрузки характерны при аварийных ситуациях, связанных с большинством транспортных средств. Как кратковременные и длительно-действующие, так и медленно-нарастающие и быстро-нарастающие перегрузки обусловлены перемещением человека в пространстве [7]. Но существуют профессиональные отрасли, в частности авиация и космонавтика, для которых перегрузки при ускорении являются неизбежными вредными и опасными производственными факторами [7, 21]. Так на пилотов гражданской и военной авиации могут воздействовать ударные перегрузки во время катапультирования, кратковременные и длительно-действующие перегрузки во время исполнения маневров [7, 30, 66]. У космонавтов ударные перегрузки могут встречаться во время столкновения спускаемой капсулы космического корабля с землей. Но в первую очередь космонавты подвержены значительным длительно-действующим перегрузкам во время набора высоты космического корабля, а также торможения во время спуска с орбиты [25, 66].

Механизмы негативного воздействия перегрузок отличаются в зависимости от длительности и вектора ускорения [66-70]. Так для ударных перегрузок характерны механические повреждения органов и тканей при преодолении порога их прочности, что проявляется в виде кровоизлияний, нарушения структуры опорно-двигательного аппарата, разрывов связок, диспозиции органов и др. Все неударные виды перегрузок характеризуются в первую очередь гемодинамическими изменениями, заключающимися в перераспределении объема крови [23, 66, 67]. Дальнейший патогенез напрямую зависит от вектора ускорения и величины гидростатического давления. Так, ускорение с вектором –  $G_z$  «таз-голова» является наиболее неблагоприятным [7, 23], т.к. даже при малых величинах перегрузки приводят к депонированию крови в области головного мозга, что сопровождается высоким риском кровоизлияния. В то же время устойчивость организма к воздействию перегрузок с вектором  $+G_x$  «грудь-спина» является максимальной [7, 24, 27, 66]. Гемодинамические изменения при длительных

перегрузках реализуются в виде ЦГ, выраженность которой зависит от степени несоответствия потребности тканей в кислороде и его доставке. Наиболее важным негативным последствием длительных перегрузок является необратимое изменение структуры ЦНС, возникающего в следствие кислородного голодания тканей [7, 23, 66]. Так, при ускорении с вектором +Gz «голова-таз» риск развития ишемии головного мозга с потерей сознания максимален.

Основным критерием при определении переносимости перегрузок у человека является сохранение сознания [23, 68, 69]. Длительно-действующей перегрузки величиной 2-3 ед. с вектором +Gz достаточно для нарушения зрения, а 5-6 ед. – для падения до 0 мм рт.ст. гидростатического суммарного давления на уровне головы, что приводит к потере сознания в течение 10 с [7, 23, 26, 66, 67]. Однако, предел переносимости перегрузок для каждого человека отличается и зависит, не только от вектора и продолжительности, но и от множества других факторов, например, таких как: масса, возраст, тренированность, индивидуальные адаптационные возможности организма и др. Также на переносимость значительно влияют температура, влажность и состав дыхательной среды [27, 66].

Лечение последствия перегрузок зависит от формы патологического состояния. Воздействие ударных типов ускорения приводит к нарушениям, имеющих характер травмы, требующих доставки пострадавшего в лечебное учреждение для проведения диагностики и специализированного лечения, в т.ч. немедленного размещения в ОРИТ, в зависимости от тяжести состояния. При воздействии длительных линейных типов ускорения, сопровождающихся развитием гемодинамических нарушений, лечение, в первую очередь, заключается в изоляции пострадавшего от опасного производственного фактора и подачи в область дыхания смеси с повышенным содержанием кислорода, что может быть затруднительно. Далее необходим медицинский

осмотр и, при необходимости, доставка пострадавшего в лечебное учреждение [66-70].

Для профессионалов, чьи условия труда связаны с воздействием ускорений большое значение имеет профилактика. Механизмы влияния перегрузок хорошо изучены, разработаны комплексы превентивных защитных мер, включающие нормирование условий труда пилотов гражданской и военной авиации и космонавтов, систему медицинского обеспечения полетов, тренировочные мероприятия для увеличения переносимости перегрузок, а также технические средства индивидуальной защиты. В системах катапультирования создаются ударные ускорения, не превышающие величину, безопасную для организма. А существующие противоперегрузочные системы позволяют компенсировать гемодинамические изменения и в совокупности с кислородным оборудованием значительно повышать порог развития ЦГ у пилотов при длительно-действующих ускорениях [66-70].

И, хотя для человека экспериментально определены величины перегрузок, которые приводят к гемодинамическим изменениям с потерей сознания [23, 30, 66, 68, 69], остается неизвестной безопасная продолжительность развившейся ЦГ в условиях ускорения. Даже после пересечения порога устойчивости воздействие перегрузки может продолжаться. Сохраняющаяся гипоксия при этом оказывает непрерывное негативное влияние, приводя к нарушениям ЦНС, в т.ч. необратимым. Продолжительность ишемии является критическим фактором, оказывающим непосредственное влияние на вероятность дальнейшего восстановления ЦНС [23, 68].

#### **1.4. Предпосылки для формирования нового направления профилактики**

Из перечисленных выше жизнеугрожающих патологических состояний, следует выделить следующие: судорожная форма КО, критическая стадия ВБ

и ЦГ. Несмотря на существенные различия в механизмах их развития и течения, данные патологические состояния имеют три главных общих признака:

1. нарушение сознания;
2. высокий риск мгновенного летального исхода;
3. прекращение воздействия опасного производственного фактора – основной способ эффективного лечения.

Нарушение сознания приводит к частичному, либо полному отсутствию дееспособности, в связи с чем работник оказывается практически полностью беззащитен перед факторами окружающей среды, что может повлечь за собой причинение вреда жизни. Нарушение сознания у водолаза при судорожной форме КО, при отсутствии помощи извне может привести к утоплению и гибели [14, 15]. Потеря сознания у профессионала в горах при развитии критической стадии ВБ с высокой вероятностью будет являться причиной переохлаждения и смерти от холодовой остановки сердца [6, 56]. Развитие ЦГ с потерей сознания у пилота летательного аппарата при сильном изменении градиента ускорения может явиться причиной аварии с летальным исходом [27, 66]. А продолжительная ЦГ у космонавта может привести к значительным необратимым изменениям головного мозга с развитием ишемической энцефалопатии [67-70]. К сожалению, учитывая особенность условий труда данных специалистов, возможность своевременного лечения часто либо отсутствует, либо ограничена по причине недоступности пострадавшего.

Первоочередную значимость для защиты работников этих профессий от опасных производственных факторов имеют профилактические средства и мероприятия, которые основаны на ограждении работника от производственного фактора с помощью оптимизации трудового процесса и применения технических средств индивидуальной защиты [6-15].

Существующие меры профилактики имеют высокую эффективность и в значительной степени увеличивают порог переносимости повышенного давления кислорода, гипобарии, перегрузок. При этом главный вклад в сохранение здоровья работника непосредственно на рабочем месте вносят технические средства индивидуальной защиты, которые, выступая в роли первой линии обороны, напрямую отгораживают организм от факторов окружающей среды.

Для увеличения эффективности и надежности технические средства защиты подвергаются оптимизации и модификации с учётом ограничений, зависящих от условий труда. Так, оборудование не должно быть громоздким, тяжелым, слишком сложным для использования. Однако, насколько надежными и эффективными бы ни были технические средства индивидуальной защиты, их возможности лимитированы. Возникновение любой нештатной ситуации может привести к нарушению адекватного функционирования самого технического средства индивидуальной защиты или ресурс технического средства защиты может быть исчерпан до прекращения воздействия опасного производственного фактора. Также справедливо и обратное утверждение – нарушение адекватного функционирования самого технического средства индивидуальной защиты может явиться причиной возникновения нештатной ситуации и прямого воздействия опасного производственного фактора на работника [7, 14, 15, 17, 20].

В таком случае задействуется вторая линия обороны, в качестве которой выступает сам организм, а именно – его адаптационные и приспособительные механизмы. Существует ряд симптоматических лекарственных препаратов, увеличивающих потенциал сопротивляемости организма [7, 14, 15, 17-22, 64, 65]. Но, к сожалению, сталкиваясь с прямым воздействием опасных производственных факторов, организм не может эффективно им противостоять даже с существующей фармакологической поддержкой ввиду

того, что в ходе своего эволюционного развития ему не приходилось сталкиваться с подобным воздействием в той мере, в которой с ним приходится сталкиваться профессионалам.

Однако, в ходе эволюционного развития у ряда живых существ, в том числе и у млекопитающих, был выработан универсальный механизм защиты организма при возникновении ряда неблагоприятных факторов окружающей среды таких как: голод, засуха, холод. Данный механизм известен как естественный гипобиоз [71-73]. Он основан на снижении уровня метаболизма. Благодаря этому механизму, организм переходит в режим энергосбережения, находясь в ожидании завершения периода действия неблагоприятных факторов окружающей среды [71-73]. У организмов способных к нему, естественный гипобиоз является неотъемлемой частью жизни, прочно закрепившись в качестве механизма с высокой эффективностью.

К сожалению, у большинства организмов, к которым относится и человек, в норме способность к развитию гипобиоза отсутствует. Однако, известны случаи выживания людей в условиях несовместимых с жизнью [73-76], при этом причины этих случаев точно не установлены и часто описаны, как «чудесное спасение», и, вероятно, могут быть связаны со снижением уровня метаболизма. Также существуют способы индукции гипометаболических состояний у человека, например, подавление основного обмена у людей, практикующих йогу или аналогичные практики [73-76], некоторые случаи экстремального переохлаждения без каких-либо последствий [73-77], применение «искусственной комы» с гипотермией [77-81]. Описано также патологическое состояние – летаргический сон [82-85], но каких-либо достоверных доказательств снижения уровня метаболизма в этом состоянии не существует.

Способ индукции аналога естественного гипобиоза у человека в доступных источниках не описан. Однако существуют ряд экспериментальных исследований по введению в состояние подобное спячке

тех животных, у которых, как и у человека, такая способность в норме не наблюдается [72-77].

Далее будут рассмотрены способы индукции искусственного гипобиоза и защитные свойства гипобиоза на организм.

### **1.5. Гипобиоз**

Согласно большой советской энциклопедии, «термин гипобиоз применяется как обобщённый для обозначения различных по своей природе явлений, характеризующихся снижением уровня обмена веществ и общей активности: гипотермии, спячки, диапаузы, покоящихся стадий развития и т.п.» [86]. Обращаясь к терминологии, можно встретить различные определения: анабиоз – возвращение к жизни, гипобиоз – угнетение жизни, криптобиоз – скрытая жизнь, состояния покоя и др. Но все эти определения являются обобщающими понятиями для состояний, характеризующихся снижением уровня метаболизма [86].

По одной из классификаций, гипобиоз является первой стадией развития гипометаболического состояния. Гипобиоз в рамках данной классификации характеризуется наименьшей степенью угнетения основного обмена. Следующая стадия, известная, как мезобиоз, подразумевает более значительное снижение уровня метаболизма. И заключительная стадия – анабиоз – является состоянием с практически полным отсутствием метаболической активности. При этом какие-либо абсолютные критерии, по которым возможно определить границы между этими стадиями в рамках данной классификации, не описаны [72-75].

Единой утвержденной классификации гипометаболических состояний на данный момент не существует. В первую очередь гипобиоз следует разделять на естественный, возникающий у ряда организмов в норме при наступлении неблагоприятного периода, и искусственный, индуцируемый у организмов, не обладающих данным механизмом в норме [72, 73, 76].

Для естественного гипобиоза существует исторически устоявшаяся терминология, на основании которой условно выделяют две основные классификации этих состояний: по характеру протекания и по триггерному фактору [71, 73-75].

Классификация по характеру протекания:

- Торпор – кратковременная или суточная спячка при неблагоприятных условиях среды;
- Гибернация – сезонная зимняя спячка при низких температурах;
- Эстивация – сезонная летняя спячка во время засухи;
- Брумация – оцепенение у холоднокровных при низких температурах;
- Диапауза – генетически запрограммированная задержка развития.

Классификация по триггерному фактору:

- Ангидробиоз – отсутствие необходимого количества влаги;
- Аноксибиоз – отсутствие необходимого количества кислорода;
- Хемобиоз – наличие какого-либо токсина в критической концентрации;
- Криобиоз – критически низкое значение окружающей температуры;
- Осмобиоз – существенно нарушенная концентрация раствора.

Защитный эффект естественного гипобиоза основан на снижении основного обмена. В зависимости от типа механизмы развития гипобиоза отличаются и на данный момент недостаточно изучены. Известно, что в состоянии естественного гипобиоза возрастает содержание митохондриальных и цитозольных противоапоптотических факторов (преимущественно в головном мозге и сердце) [87].

Для искусственного гипобиоза на данный момент какой-либо классификации не существует. Способы индукции искусственного гипобиоза у лабораторных животных кардинально отличаются.

По ряду исследований ингаляции сероводорода ( $H_2S$ ) лабораторным мышам в субтоксичных дозах может приводить к снижению уровня метаболизма [88-90]. Однако, аналогичные экспериментальные работы по индукции искусственного гипобиоза ингаляциями  $H_2S$  у крупных лабораторных животных эффекта либо не имеют, либо он значительно менее выражен [89]. Предположительно, механизм развития гипометаболического состояния связан со способностью  $H_2S$  влиять на дыхательную цепь переноса электронов, в частности ингибировать цитохром-С оксидазу [90].

Одним из направлений является изучение влияния 5'-аденозинмонофосфата (5'-АМФ) на уровень метаболизма [91, 92]. При парентеральном введении 5'-АМФ снижается потребление кислорода без снижения температуры не только у мышей, но также у крыс. Последующее снижение температуры происходит пассивно, что приводит к дополнительному снижению уровня метаболизма [91, 92].

Обнаружено, что ингибирование NO-синтазы приводит к снижению потребления кислорода у крыс, а при дополнительном остром гипоксическом воздействии приводит к пассивному падению ректальной температуры [93].

Известен способ индукции искусственного гипобиоза у крыс, основанный на сочетании 3 факторов: гипоксия, гиперкапния, гипотермия. Ректальная температура у лабораторных животных при этом способе снижается вплоть до  $14\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ЧСС снижается до 60 уд./мин [94-96].

Другой способ с изменением газового состава дыхательной среды, в т.ч. под избыточным атмосферным давлением показал высокую степень снижения потребления кислорода у крыс до 3,2 раз. В качестве газов использовались аргон, криптон, ксенон [97-99].

Описан способ достижения гипобиоза у различных незимоспящих животных, при котором осуществляется энтеральное, либо парентеральное введение особых пептидов (а также различных биологических жидкостей) выделенных из зимоспящих сусликов в определенные моменты сезонных изменений в поведении [100-102]. Механизм действия изучается.

В СССР разработан метод успешного "погружения" различных лабораторных животных (мыши, крысы, кролики, кошки) в гипобиоз, путём введения фармакологической комбинации симпатолитических средств и серотонина [72]. Были разработаны модели на основе фармакологической блокады симпатической нервной системы, разработка которых велась физиологом, д.м.н. Н.Н. Тимофеевым с 1961 года при активной поддержке академика С.П. Королева. Основная цель работ состояла в создании состояний гипобиоза, как средства спасения космонавтов при длительных космических полетах на случай аварий стационарных систем жизнеобеспечения.

В рамках этих работ было обнаружено, что в состоянии искусственного гипобиоза у животных резко возрастает устойчивость к различным экстремальным воздействиям [18, 72]:

- К ионизирующему излучению – гамма-облучение 800 рентген, в гипобиозе при 20 °С – гибель 40 % животных с ЕТ-50 в пределах 28,5 суток; при охлаждении до 20 °С с применением тиопенталового наркоза – гибель 90 % с ЕТ-50 в пределах 12 суток; в контроле – гибель 100 % за 5 суток [72].
- К гипоксической гипоксии – в гипобиозе при 10 °С – подъем 20 км (40 мм рт.ст.), 30 мин безопасного пребывания лабораторных животных; в контроле – подъем на 12 км (145 мм рт.ст.), гибель 50 % животных через 30 мин [72].
- К тяжелым перегрузкам – в гипобиозе – 70-80 G в течение 5 мин, восстановление жизнедеятельности у 100 % животных; отсутствие последствий у половины после нормализации температуры; в контроле – 30-35 G, гибель 2/3 животных [70, 72].

Наиболее известным способом получения гипометаболического состояния является наркоз. Общий наркоз приводит к значительному общему угнетению организма, в т.ч. приводит к снижению основного обмена [76, 78, 80]. Наркоз в отличие от всех ранее перечисленных способов хорошо изучен и применяется не только на животных, но в медицине. Однако для значимого снижения уровня метаболизма, необходимо применение высоких дозировок, что влечёт за собой существенные системные изменения, сопровождающиеся побочными эффектами, представляющими опасность для здоровья и жизни [76, 78, 80]. У человека единственным на данный момент способом, получившим широкое распространение, является «искусственная кома», известная также как «терапевтическая гипотермия», сочетающая 2 основных фактора – наркоз и гипотермию [76, 78, 80]. В рамках клинической практики подтверждена высокая эффективность общей гипотермии, приводящей к снижению уровня метаболизма для защиты организма в целом, а также локальной гипотермии для протекции отдельных органов [76, 78, 80].

Гипобиоз – это фундаментальный механизм, который показал себя в качестве высоко эффективного способа защиты организма за миллионы лет существования жизни на нашей планете, известных науке. Естественный гипобиоз прочно закрепился в жизненном цикле многих живых существ. А создание и внедрение способов индукции искусственного гипобиоза может стать дополнительным инструментом защиты и контроля состояния организма для широкого перечня профессиональных, научных, медицинских и других прикладных направлений.

## ГЛАВА 2. ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ. РАЗРАБОТКА ЛАБОРАТОРНЫХ СТЕНДОВ И МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА ИНДУКЦИИ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА

Исследование проводилось в несколько этапов на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова». Схема исследования представлена на рисунке 1.

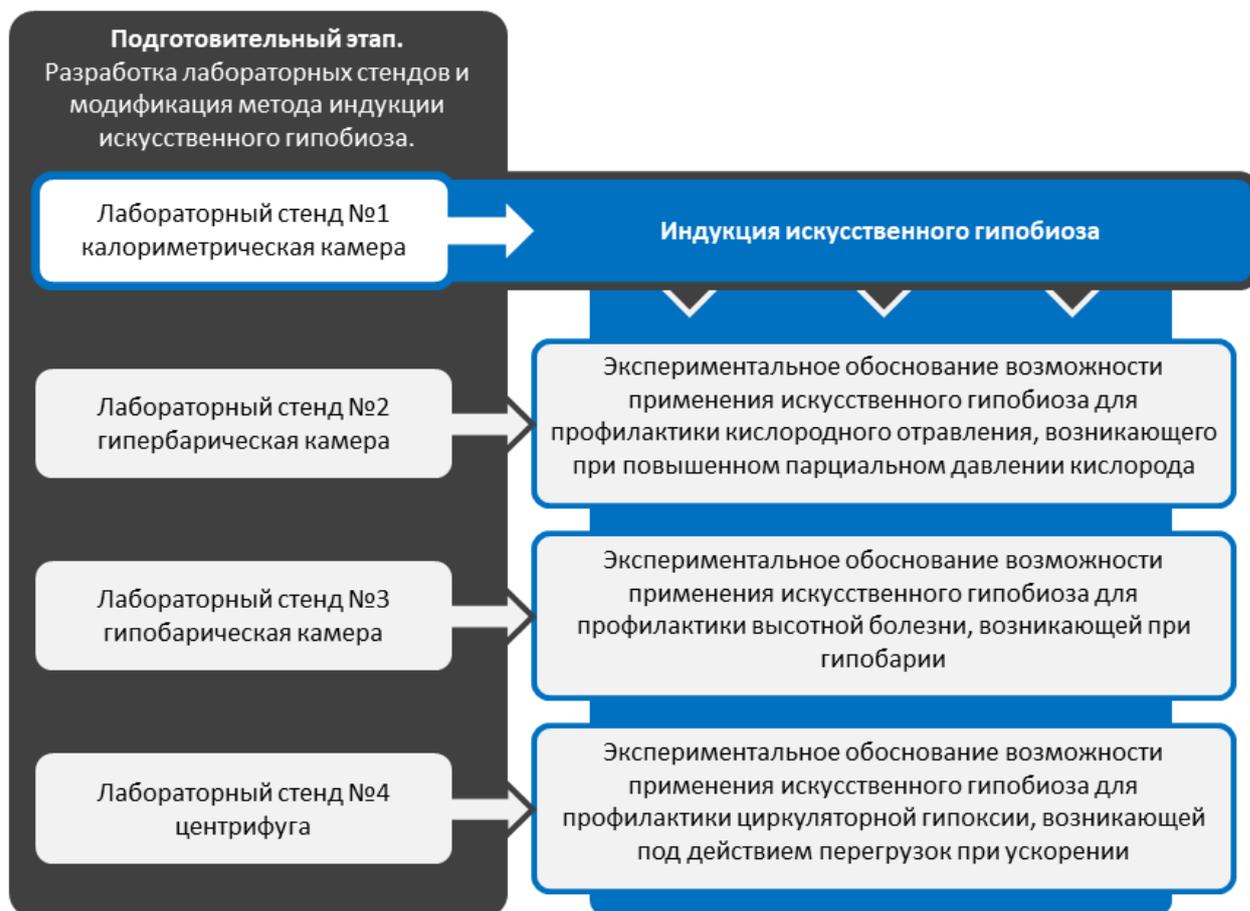


Рисунок 1 – Схема исследования.

Подготовительный этап исследования посвящен разработке лабораторных стендов, проведению апробации и подтверждению соответствия характеристик лабораторных стендов требованиям проведения корректной экспериментальной работы. Также в рамках данного этапа осуществлены модификация метода индукции искусственного гипобиоза и

подтверждение снижения уровня метаболизма у лабораторных животных [18, 19, 23].

Для достижения поставленной в рамках данного исследования цели по оценке эффективности искусственного гипобиоза для профилактики жизнеугрожающих патологических состояний, вызванных физическими факторами производственной среды, требуется наличие адекватных моделей этих состояний. Также необходим эффективный способ индукции искусственного гипобиоза [18, 19, 23].

С помощью лабораторных стендов осуществляли работы по моделированию судорожной формы КО, критической стадии ВБ и ЦГ. Также с применением лабораторного стенда проводили оценку искусственного гипобиоза у лабораторных животных.

Все экспериментальные работы данного исследования выполнены на половозрелых самцах сирийских хомяков, возрастом 2-4 месяца. Перед проведением исследования животных карантинировали в течение 14 дней. Во время карантина и в процессе исследования животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014 на стандартном водном и пищевом рационе в отдельном помещении [18, 19, 23].

Все экспериментальные работы проводили в помещении со средней температурой воздуха +25 °С и средней влажностью 50 %.

В рамках всех экспериментальных работ животных разделяли на группы: опытные и контрольные. Все животные опытных групп – с индукцией искусственного гипобиоза. Все животные контрольных групп – без индукции искусственного гипобиоза.

Расчеты и статистическую обработку результатов всех экспериментальных работ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2019, статистический анализ проводился методом сравнения средних значений с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Наличие взаимосвязей определяли с

использованием корреляционного анализа. Все результаты, выраженные в виде средних значений, имеют формат  $\bar{x} \pm SE_{\bar{x}}$ , где  $\bar{x}$  – среднее значение,  $SE_{\bar{x}}$  – стандартная ошибка среднего) [18, 19, 23].

### **2.1. Лабораторный стенд № 1 – калориметрическая камера**

Лабораторный стенд № 1 предназначен для оценки уровня метаболизма у мелкого лабораторного животного методом непрямой калориметрии.

В составе стенда представлена герметичная емкость с прозрачными стенками для размещения лабораторного животного. Объем емкости составляет 1,2 л. Для аспирации пробы воздушной среды емкости и её газоанализа используется модуль побудителя потока, имеющий блок газоанализатора O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>. В качестве такого модуля использовали монитор пациента МПР6-03, «Тритон-Электроникс». Для увеличения точности проводимых математических расчётов измерен суммарный объем модуля побудителя потока с датчиками и всех линий подключения и принят в значении 50 мл [19]. Схема лабораторного стенда № 1 представлена на рисунке 2.



*Лабораторное животное (1) в емкости стенда (2). Через разъем с вентилем (3) осуществляется непрерывная аспирация воздушной среды с последующим её возвратом обратно в емкость через другой разъем с вентилем (4). Аспирация, анализ и возврат воздушной среды осуществляется с помощью модуля побудителя потока с датчиками O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> (5).*

Рисунок 2 – Схема лабораторного стенда № 1.

С помощью лабораторного стенда № 1 осуществляется непрерывное измерение концентрации кислорода и углекислого газа. Для проведения непрямой калориметрии была использована схема с закрытым контуром, характеризующаяся высокой точностью проводимых измерений за счёт отсутствия утечек из контура из-за простоты конструкции. При измерении газового состава дыхательной смеси в закрытом контуре за счёт процесса дыхания лабораторного животного происходит постепенное уменьшение концентрации кислорода и увеличение концентрации углекислого газа в течении заданного периода времени. В дальнейшем производится

математический расчёт скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа лабораторным животным.

Для апробации стенда переводили контур из закрытого состояния в открытое, испытатель осуществлял свободный однократный выдох в контур стенда с последующим переводом контура обратно в закрытое состояние. В течение 30 минут осуществляли измерение газового состава воздушной среды в контуре лабораторного стенда. Оценивали неизменность газового состава. По результатам измерений было подтверждено соответствие стенда требуемым параметрам. Лабораторный стенд № 1 признан пригодным для проведения экспериментальной работы по оценке уровня метаболизма.

Для оценки искусственного гипобиоза у сирийского хомяка животное помещали в камеру стенда и герметично закрывали. Включали побудитель потока с модулем газоанализа. Пробоотбор газового состава воздушной смеси происходил непрерывно. Регистрацию параметров газовой смеси проводили ежеминутно в течение 16 мин [19]. Для расчёта скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа использовали формулу (1):

$$V = |((x_1 - x_2) * (1200 + 50 - V_{ж})) * 100 / (100 * m * 16)|, \quad (1)$$

где  $V$  – скорость в мл/100 г\*мин;

$x_1$  – начальное значение содержания газа в камере в %;

$x_2$  – конечное значение содержания газа в камере в %;

$V_{ж}$  – объем животного в мл;

$m$  – масса животного в г.

Значение объема животного в мл принималось численно равным значению его массы в г [19].

После завершения измерений, животное извлекали из камеры стенда.

## 2.2. Лабораторный стенд № 2 – гипербарическая камера

Лабораторный стенд № 2 предназначен для моделирования КО у мелкого лабораторного животного.

В составе стенда представлена герметичная емкость с прозрачными стенками для размещения лабораторного животного. Емкость предназначена для работы под избыточным давлением не менее 0,6 МПа. Объем емкости составляет 1,2 л [18]. Для создания избыточного давления используется медицинский кислород (ГОСТ 5583-78) в баллонах высокого давления. Схема лабораторного стенда № 2 представлена на рисунке 3.



*Лабораторное животное (1) в емкости стенда (2). Через разъем с вентилем (3) осуществляется непрерывная подача медицинского кислорода. Через разъем с вентилем (4) осуществляется непрерывный выход воздушной смеси и контроль потока для поддержания заданного избыточного давления, определяемого с помощью манометра (5). Кислород подается через трубку (6) в область дыхания животного из баллона медицинского кислорода (7).*

Рисунок 3 – Схема лабораторного стенда № 2.

С помощью лабораторного стенда № 2 осуществляется создание избыточного парциального давления кислорода не менее 0,6 МПа с непрерывной вентиляцией.

Для апробации стенда создавали избыточное давление 0,8 МПа в контуре стенда с поддержанием непрерывной вентиляции. В течение 30 мин осуществляли измерение избыточного давления среды в контуре лабораторного стенда. Оценивали неизменность избыточного давления. По результатам измерений было подтверждено соответствие стенда требуемым параметрам. Лабораторный стенд № 2 признан пригодным для проведения экспериментальной работы по моделированию КО.

Для моделирования КО у сирийского хомяка животное помещали в камеру стенда и осуществляли компрессию медицинским кислородом. Непосредственно перед компрессией проводили вентиляцию контура стенда медицинским кислородом в течение 3 мин для элиминации азота из организма и предотвращения развития кессонной болезни во время проведения дальнейшей декомпрессии. Компрессию медицинским кислородом проводили линейно до избыточного давления 0,6 МПа в течение 3 мин. Дальнейшую экспозицию животного при неизменном избыточном давлении осуществляли с непрерывной вентиляцией медицинским кислородом потоком 1 л/мин в течение 20 мин для поддержания стабильной концентрации кислорода и исключения накопления углекислого газа в дыхательной смеси. Приток осуществлялся в зоне дыхания животного. Затем проводили декомпрессию до нормального атмосферного давления линейно в течение 3 мин, после чего животное извлекали из камеры стенда и помещали в открытый индивидуальный прозрачный контейнер для дальнейшего наблюдения [18].

### **2.3. Лабораторный стенд № 3 – гипобарическая камера**

Лабораторный стенд № 3 предназначен для моделирования ВБ у мелкого лабораторного животного.

В составе стенда представлена герметичная емкость с прозрачными стенками для размещения лабораторного животного. Емкость предназначена для работы при вакууме менее 20 кПа. Объем емкости составляет 1,2 л. Для создания разрежения среды используется вакуумный насос [19]. Схема лабораторного стенда № 3 представлена на рисунке 4.



*Лабораторное животное (1) в емкости стенда (2). Через разъем с вентилем (3) осуществляют регулировку скорости разрежения. Через разъем с вентилем (4) осуществляют регулировку непрерывного потока воздуха. С помощью мановакуумметра (5) контролируют степень разрежения, создаваемого вакуумным насосом (6).*

Рисунок 4 – Схема лабораторного стенда № 3.

С помощью лабораторного стенда № 3 осуществляется принудительное разрежение среды до значения 20 кПа или более с непрерывной вентиляцией.

Для апробации стенда создавали разрежение среды 15 кПа в контуре стенда с поддержанием непрерывной вентиляции. В течение 30 минут осуществляли измерение разрежения среды в контуре лабораторного стенда.

Оценивали неизменность разрежения среды. По результатам измерений было подтверждено соответствие стенда требуемым параметрам. Лабораторный стенд № 3 признан пригодным для проведения экспериментальной работы по моделированию ВБ.

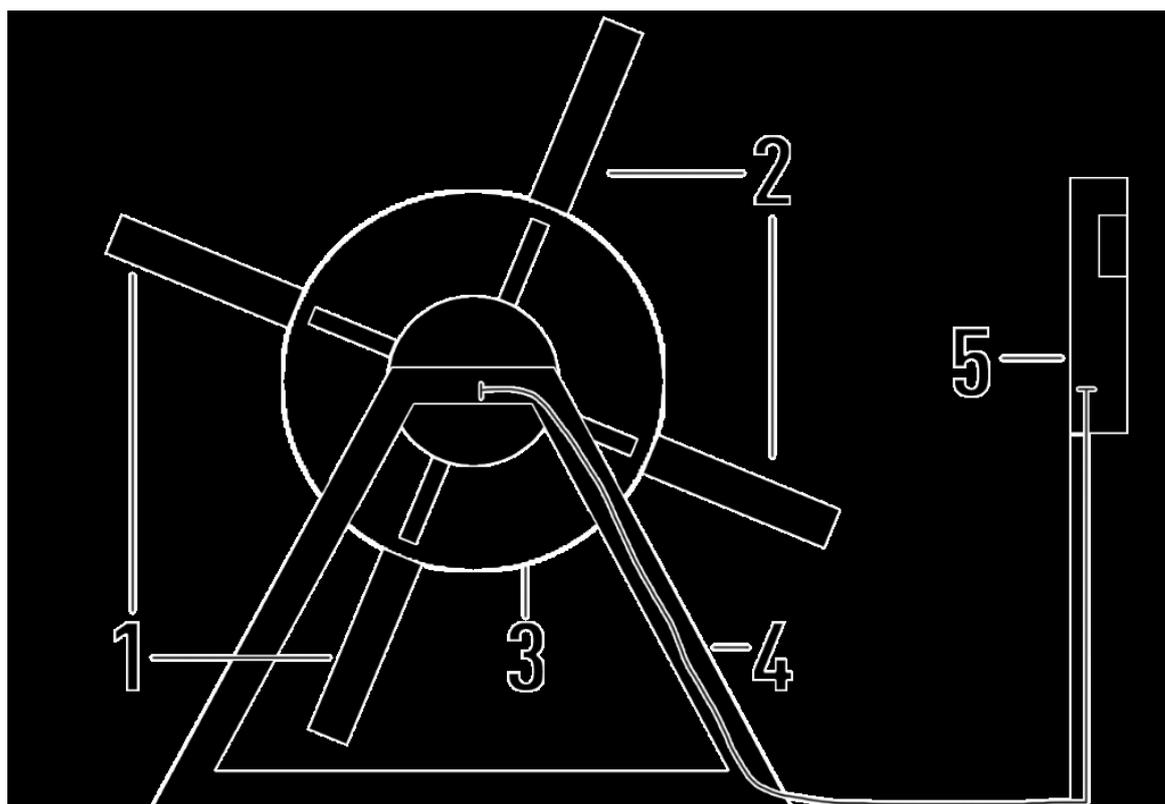
Для моделирования ВБ у сирийского хомяка животное помещали в камеру стенда и создавали разрежение среды. Были использованы два режима разрежения. При первом режиме для моделирования критической стадии ВБ у лабораторных животных создавали разрежение среды 20 кПа, что соответствует высоте более 11500 м над уровнем моря [19, 25, 103, 104]. При втором режиме создавали разрежение среды равное 30 кПа, что соответствует высоте более 9000 м над уровнем моря, что является пороговой величиной устойчивости для всех животных (в т.ч. животных с заболеваниями) [103]. Разрежение проводили линейно до значения 30 кПа в течение 56 с, до значения 20 кПа в течение 1 мин 4 с, что соответствует скорости 1,25 кПа/с [19]. Экспозицию каждого животного при разрежении среды осуществляли с непрерывной вентиляцией для исключения накопления углекислого газа в дыхательной смеси. По истечении 20 мин, либо при наличии апноэ длительностью более 30 с отключали вакуумный насос, давление в барокамере восстанавливалось до нормального значения в течение 10 с, после чего животное извлекали из камеры стенда и помещали в открытый индивидуальный прозрачный контейнер для дальнейшего наблюдения [19].

#### **2.4. Лабораторный стенд № 4 – центрифуга**

Лабораторный стенд № 4 предназначен для моделирования ЦГ у мелкого лабораторного животного.

В составе стенда представлена горизонтальная центрифуга с радиусом плеча равным 0,4 м, спидометром, настроенным и откалиброванным для радиуса плеча 0,4 м. Камера для размещения лабораторного животного, расположенная на конце плеча центрифуги, представляет из себя полый цилиндр длиной 0,22 м с ограниченным внутренним пространством для

исключения изменения положения животного [23]. Таким образом, радиус размещения животного ( $r$ ) составлял 0,62 м. По значениям на спидометре расчётным методом определяли угловую скорость ( $\omega$ ). Максимальная создаваемая угловая скорость составляет 33,28 рад/с, что соответствует значению перегрузки 70 G для  $r = 0,62$  м [23]. Схема лабораторного стенда № 4 представлена на рисунке 5.



*Представлен вид сверху. Цифрами обозначены: 1 – камеры для размещения лабораторных животных; 2 – противовесы; 3 – ротор; 4 – кронштейн со статором; 5 – блок управления центрифугой.*

Рисунок 5 – Схема лабораторного стенда № 4.

С помощью лабораторного стенда № 4 осуществляется создание перегрузок за счёт ускорения.

Для апробации стенда на блоке управления регулятор скорости переводили в положение, приводящее к вращению плеча центрифуги со скоростью на спидометре равной значению угловой скоростью 33,28 рад/с. В

течение 5 мин проводили измерение параметров скорости вращения центрифуги. Оценивали неизменность скорости. По результатам измерений было подтверждено соответствие стенда требуемым параметрам. Лабораторный стенд № 4 признан пригодным для проведения экспериментальной работы по моделированию ЦГ.

Для моделирования ЦГ у сирийского хомяка животное размещали в камеру стенда и создавали перегрузку за счёт ускорения. Размещение животных происходило таким образом, что активный вектор перегрузки был положительным, т.е. соответствовал направлению голова-таз. По две испытательных капсулы фиксировали на экспериментальной центрифуге, с противоположных сторон размещали противовесы. В течение 10 с осуществляли увеличение скорости вращения центрифуги до заданного расчетного значения величины перегрузки G:

$$30 - \omega = 21,79 \text{ рад/с};$$

$$40 - \omega = 25,16 \text{ рад/с};$$

$$70 - \omega = 33,28 \text{ рад/с}.$$

Проводили экспозицию при заданной величине перегрузки в течение установленного времени, с: 20, 50, 80, 110 или 140 [23].

По окончании экспозиции происходила пассивная остановка вращения центрифуги в течение 10 с, после чего животное извлекали из камеры стенда и помещали в открытый индивидуальный прозрачный контейнер для дальнейшего наблюдения [23].

## 2.5. Индукция искусственного гипобиоза

Для индукции искусственного гипобиоза применяли способ, основанный на фармакологической симпатической блокаде, посредством стимуляции центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов. В качестве фармакологического вещества была использована фармакологическая субстанция  $\alpha$ -метилдопа [18, 19, 23, 72] (Methyldopa; CAS Number 555-30-6). Образующийся в ЦНС метаболит альфа-метилнорадреналин стимулирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы нейронов продолговатого мозга, что приводит к торможению сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящей симпатической импульсации; снижает периферическое сосудистое сопротивление, оказывает гипотензивное действие, уменьшается сердечный выброс и частота сердечных сокращений; вызывает седативный эффект [105, 106]. При применении высоких дозировок вещества метилдопа, нарушаются процессы терморегуляции организма, происходит снижение температуры тела и снижение потребления кислорода [19, 107]. Содержание вещества в плазме достигает своего пика к 3 ч после введения [105, 108].

Для продолжения исследования требовалось экспериментальное подтверждение индукции искусственного гипобиоза у лабораторных животных.

Вся экспериментальная работа данного этапа проведена на двух группах животных по 8 особей в каждой: опытная и контрольная. Масса животных:  $100,6 \pm 1,6$  г.

Из-за нерастворимости фармакологической субстанции  $\alpha$ -метилдопа в нейтральных и безопасных для организма растворителях, требовалось приготовление суспензии в нейтральных и безопасных для организма дисперсионных средах. Способ введения в виде внутримышечных инъекций выбран в связи с лучшей биодоступности фармакологической субстанции, по сравнению с внутривенным введением.

Каждому животному опытной группы осуществляли внутримышечные инъекции суспензии фармакологической субстанции  $\alpha$ -метилдопа 1 г/кг [18, 19, 23, 72]. Для увеличения стабильности суспензии в качестве поверхностно-активного вещества применяли 99,9 % диметилсульфоксид (ДМСО) из расчета 0,3 мл/кг. В качестве дисперсионной среды был использован раствор 0,9 % NaCl в воде (физраствор) до достижения суммарного объема инъекции равного 1 мл на одно животное. Каждое животное контрольной группы получало внутримышечные инъекции 0,3 мл/кг ДМСО с добавлением 0,9 % NaCl до достижения суммарного объема инъекции равного 1 мл на одно животное [18, 19, 23].

Для подтверждения наличия или отсутствия искусственного гипобиоза у лабораторных животных опытной и контрольных групп была проведена оценка изменения уровня метаболизма, с помощью непрямой калориметрии – измерена концентрация кислорода и углекислого газа, с дальнейшим расчетом скорости потребления кислорода и скорости выделения углекислого газа [19]. Также дополнительно регистрировали частоту дыхательных движений и ректальную температуру у каждого животного. Регистрация всех параметров у каждого животного обеих групп проводилась дважды: до внутримышечной инъекции и через 3 ч после нее.

Для непрямой калориметрии использовали лабораторный стенд № 1.

Регистрацию частоты дыхательных движений проводили визуально. Осуществляли подсчет количества дыхательных движений в течение 10 с у животных в индивидуальных клетках в спокойном состоянии дважды: до внутримышечной инъекции и через 3 ч после нее. Регистрацию ректальной температуры проводили электронным термометром на глубине 2 см дважды: до внутримышечной инъекции и через 3 ч после нее, непосредственно перед помещением в камеру лабораторного стенда [19].

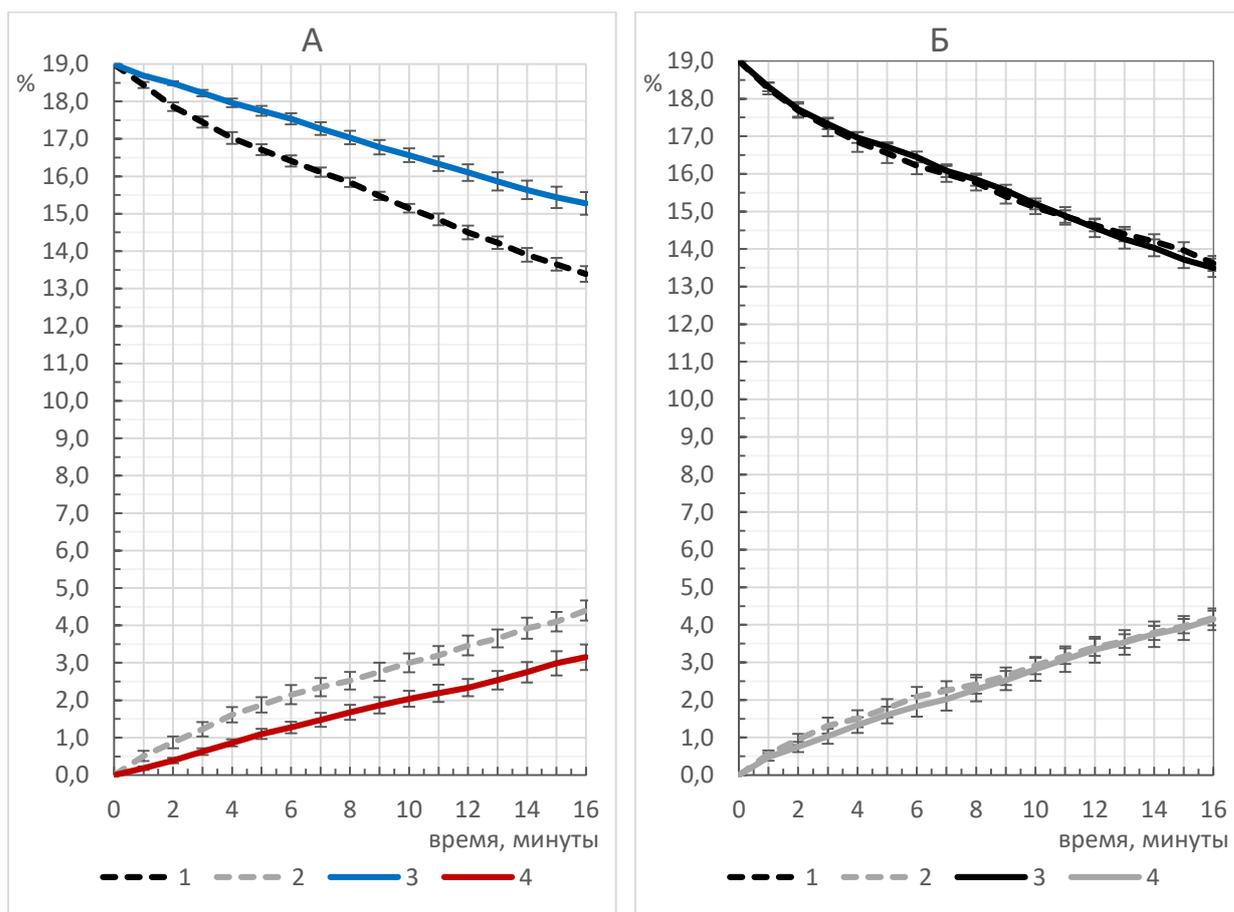
Критерием наличия искусственного гипобиоза у лабораторных животных являлось достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение скорости потребления

кислорода и выделения углекислого газа. Снижение частоты дыхательных движений и ректальной температуры являлись вторичными критериями развития гипометаболического состояния и самостоятельно без достоверного ( $p \leq 0,05$ ) снижения скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа не являлись подтверждением наличия искусственного гипобиоза у лабораторных животных [19]. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Скорости потребления кислорода и выделения углекислого газа, частота дыхательных движений, ректальная температура у сирийских хомяков.

Параметры	Группы			
	Опытная		Контрольная	
	До в/м инъекции ( $\bar{x} \pm SE_{\bar{x}}$ )	3 ч после в/м инъекции ( $\bar{x} \pm SE_{\bar{x}}$ )	До в/м инъекции ( $\bar{x} \pm SE_{\bar{x}}$ )	3 ч после в/м инъекции ( $\bar{x} \pm SE_{\bar{x}}$ )
Скорость потребления кислорода, мл/100 г/мин	4,04 ± 0,3	2,70 ± 0,11	3,77 ± 0,51	3,81 ± 0,43
Скорость выделения углекислого газа, мл/100 г/мин	3,17 ± 0,27	2,26 ± 0,09	2,94 ± 0,3	2,88 ± 0,21
Частота дыхательных движений, мин <sup>-1</sup>	117,0 ± 10,1	64,5 ± 4,2	118,3 ± 7,9	107,3 ± 6,2
Ректальная температура, °С	38,4 ± 0,1	35,0 ± 0,6	38,3 ± 0,1	38,0 ± 0,1

Среднее значение динамики абсолютного содержания измеряемых газов в зависимости от времени при нахождении животных в герметичной камере в контрольной и опытной группах представлено на рисунке 6.



*А – результаты опытной группы; Б – результаты контрольной группы.*

*Пунктирная линия 1 – динамика концентрации  $O_2$  при измерении до внутримышечной инъекции; пунктирная линия 2 – динамика концентрации  $CO_2$  при измерении до внутримышечной инъекции; сплошная линия 3 – динамика концентрации  $O_2$  при измерении через 3 часа после внутримышечной инъекции; сплошная линия 4 – динамика концентрации  $CO_2$  при измерении через 3 часа после внутримышечной инъекции. По оси абсцисс – время в минутах. По оси ординат – содержание газа в %.*

Рисунок 6. График средних значений динамики концентрации  $O_2$  и  $CO_2$  в камере станда.

У животных контрольной группы среднее значение скорости потребления кислорода до в/м инъекции составило  $3,80 \pm 0,43$  мл/100 г/мин, через 3 ч после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило  $3,88 \pm 0,37$  мл/100 г/мин. У животных опытной группы среднее значение скорости потребления кислорода до в/м инъекции составило  $4,04 \pm 0,3$  мл/100 г/мин, через 3 ч после в/м инъекции наблюдалось

достоверное изменение ( $p < 0,01$ ), среднее значение составило  $2,70 \pm 0,11$  мл/100 г/мин. Достоверной разницы в результатах между животными обеих групп до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдались отличия в результатах между животными обеих групп после внутримышечной инъекции ( $p < 0,01$ ) [19].

У животных контрольной группы среднее значение скорости выделения углекислого газа до в/м инъекции составило  $2,95 \pm 0,31$  мл/100 г/мин, через 3 ч после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило  $2,92 \pm 0,2$  мл/100 г/мин. У животных опытной группы среднее значение скорости выделения углекислого газа до в/м инъекции составило  $3,17 \pm 0,27$  мл/100 г/мин, через 3 ч после в/м инъекции наблюдалось достоверное изменение ( $p < 0,01$ ), среднее значение составило  $2,26 \pm 0,09$  мл/100 г/мин. Достоверной разницы в результатах между животными обеих групп до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдались отличия в результатах между животными обеих групп после внутримышечной инъекции ( $p < 0,01$ ) [19].

У животных контрольной группы среднее значение ЧДД до в/м инъекции составило  $119,7 \pm 10,8$  мин<sup>-1</sup>, через 3 ч после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило  $106 \pm 8,6$  мин<sup>-1</sup>. У животных опытной группы среднее значение ЧДД до в/м инъекции составило  $117,0 \pm 10,1$  мин<sup>-1</sup>, через 3 ч после в/м инъекции наблюдалось достоверное изменение ( $p < 0,01$ ), среднее значение составило  $64,5 \pm 4,2$  мин<sup>-1</sup>. Достоверной разницы в результатах между животными обеих групп до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдались отличия в результатах между животными обеих групп после внутримышечной инъекции ( $p < 0,01$ ) [19].

Значение  $T_{рек.}$  у животных контрольной группы до в/м инъекции составило  $38,3 \pm 0,1$  °С, через 3 ч после в/м инъекции достоверного изменения не наблюдалось, среднее значение составило  $38,0 \pm 0,1$  °С. Значение  $T_{рек.}$  у животных опытной группы до в/м инъекции составило  $38,4 \pm 0,1$  °С, через 3 ч

после в/м инъекции наблюдалось достоверное изменение ( $p < 0,01$ ), среднее значение составило  $35,0 \pm 0,6$  °С. Достоверной разницы в результатах между животными обеих групп до в/м инъекции не наблюдалось. Наблюдались отличия в результатах между животными обеих групп после внутримышечной инъекции ( $p < 0,01$ ) [19].

До в/м инъекции животные обеих групп не имели визуальных изменений в поведении. Через 3 ч после в/м инъекции у животных контрольной группы никаких визуальных изменений в поведении не обнаружено. У животных опытной группы отмечена лёгкая заторможенность в поведении, проявляющаяся в виде 1-2-секундной задержки начала активных попыток восстановления изначальной позы при переворачивании животного на спину [19].

По результатам данного этапа исследования при проведении непрямой калориметрии наблюдается достоверное снижение скорости потребления кислорода на 33 % ( $p < 0,01$ ), и скорости выделения углекислого газа на 29 % ( $p < 0,01$ ) у животных опытной группы с внутримышечной инъекцией фармакологической субстанции метилдопа, что прямо свидетельствует о снижении уровня метаболизма. У всех животных этой группы также визуально наблюдается заторможенность в поведении, снижение частоты дыхательных движений почти в 2 раза (на 45 % ( $p < 0,01$ )), а также снижение  $T_{рек}$  на  $3,4$  °С ( $p < 0,01$ ), что косвенно свидетельствует о снижении уровня метаболизма. Основываясь на полученных результатах, можно сделать заключение о том, что фармакологическая блокада симпатической нервной системы с помощью препарата метилдопа вызывает у животных индукцию искусственного гипобиоза [19].

Полученные результаты в ходе проведенной экспериментальной работы на сирийских хомяках соответствуют результатам, полученным в ходе исследований на лабораторных животных других видов, в т.ч. крысах самцах, с использованием аналогичного метода индукции искусственного гипобиоза [109]. Анализ результатов позволяет сделать заключение об отсутствии

значимого в рамках данного исследования влияния видовой способности животного к развитию естественного гипобиоза.

Выбранный способ искусственного гипобиоза экспериментально подтвержден и может быть использован для экспериментальной работы следующего этапа исследования.

### **ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КИСЛОРОДНОГО ОТРАВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩЕЕ ПРИ ПОВЫШЕННОМ ПАРЦИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ КИСЛОРОДА**

На данном этапе осуществляли экспериментальное моделирование КО у животных в состоянии искусственного гипобиоза. Проводили оценку полученных результатов на предмет эффективности искусственного гипобиоза в качестве средства профилактики КО.

Экспериментальная работа данного этапа проведена на двух группах животных по 8 особей в каждой: опытная и контрольная. Масса животных:  $61,7 \pm 1,6$  г. Моделирование патологического состояния у каждого животного осуществляли с помощью лабораторного стенда № 2 через 3 ч после внутримышечной инъекции.

В ходе всей экспериментальной работы осуществляли непрерывное визуальное наблюдение, проводили видеозапись. Регистрировали время первого появления симптомов КО – спонтанных сокращений мускулатуры (фасцикуляций и судорог); время стабилизации состояния после извлечения из барокамеры – стойкое (продолжительность  $\geq 1$  мин) прекращение судорожных приступов, в т.ч. при внешнем раздражении (тактильное и звуковое воздействия через 50 с после последнего приступа), в случае отсутствия судорожных проявлений после внешнего раздражения фиксировали время окончания последнего судорожного приступа. Проводили регистрацию ректальной температуры животных в шести точках: перед внутримышечной инъекцией; через 1,5 ч после инъекции; перед помещением в камеру стенда; непосредственно после извлечения из камеры стенда; через 30 мин и через 1,5 ч после извлечения из камеры стенда. Регистрацию временных точек осуществляли с помощью секундомера. Измерение ректальной температуры проводили с помощью полостного датчика температуры монитора пациента МПР6-03, «Тритон-Электроникс» [18].

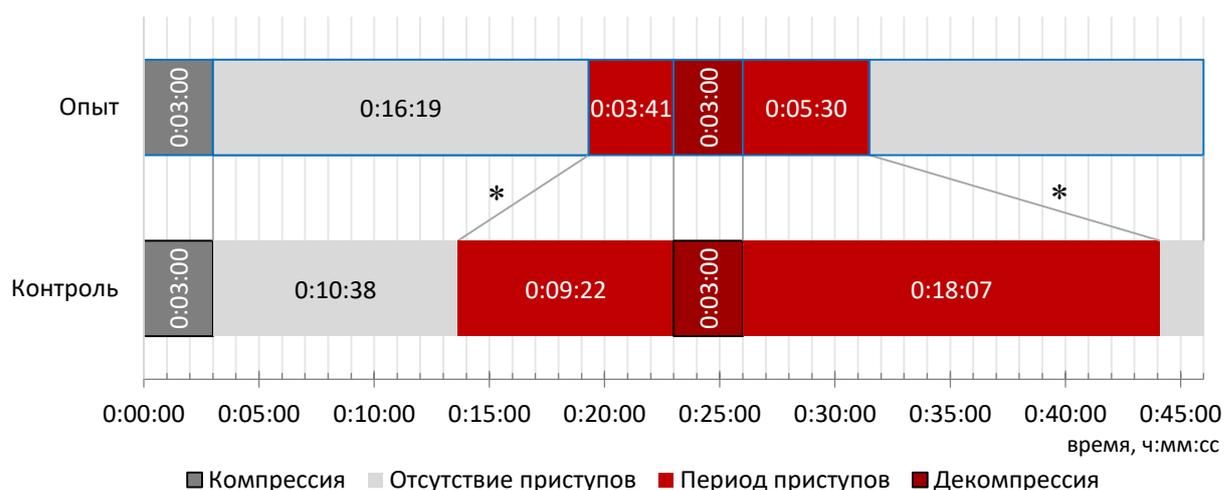
Всех животных наблюдали в течение суток после экспериментальной работы, оценивали общее состояние – поддержание позы, активность, аппетит – и выживаемость.

По результатам измерений среднее время появления симптомов КО у опытной группы составило 16 мин 19 с ± 01 мин 09 с, у контрольной группы составило 10 мин 38 с ± 00 мин 56 с [18].

Среднее время стабилизации состояния после извлечения из барокамеры и перехода на дыхание воздухом у животных опытной группы составило 5 мин 30 с ± 01 мин 07 с, у животных контрольной группы составило 18 мин 07 с ± 01 мин 23 с [18].

Среднее общее время всего судорожного периода с учетом периода декомпрессии у опытной группы составило 12 мин 11 с ± 01 мин 50 с, у контрольной группы – 30 мин 29 с ± 01 мин 42 с [18].

Результаты исследования в хронологическом порядке изображены на рисунке 7.

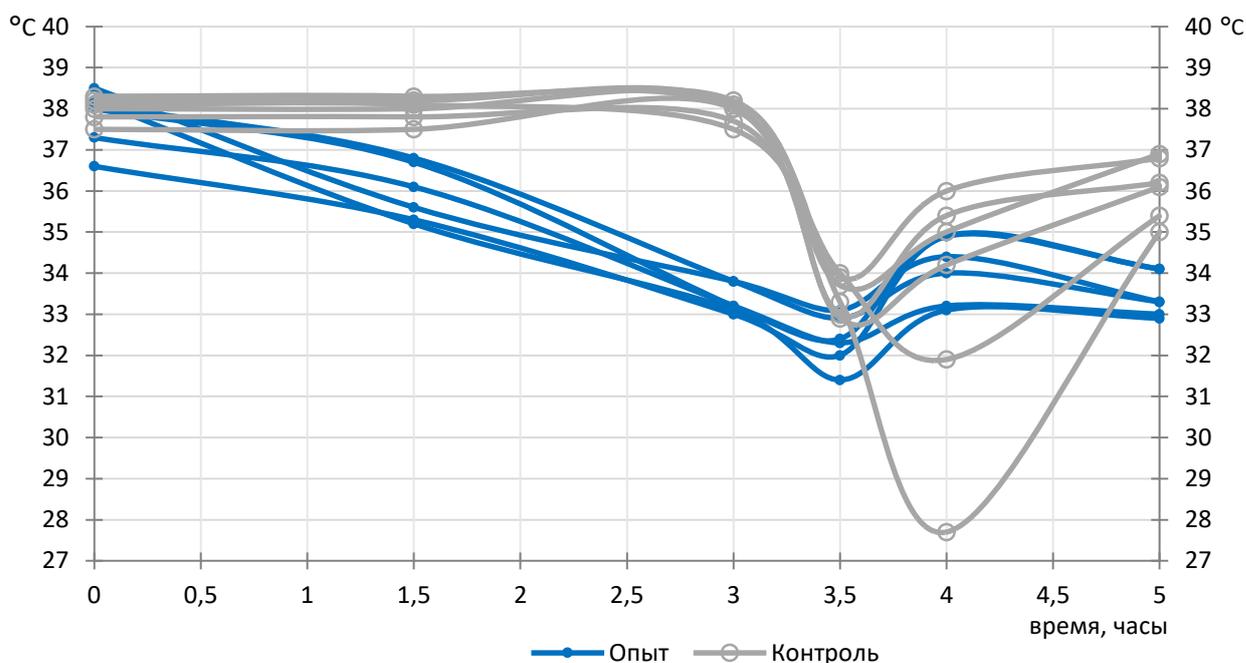


Цветными областями отмечены периоды компрессии и декомпрессии, период до начала судорожных приступов и период от начала судорожных приступов до их стойкого прекращения. По оси абсцисс – время в формате ч:мм:сс. Уровень статистической значимости: \* –  $p \leq 0,0011$ .

Рисунок 7. Хронологическая карта периодов средней продолжительности основных событий в опытной и контрольной группах.

Начальная средняя  $T_{рек.}$  в обеих группах примерно одинакова и составила  $37,8 \pm 0,2$  °С и  $38,0 \pm 0,1$  °С в опытной и контрольной группах соответственно. Через 1,5 ч после внутримышечной инъекции отмечено снижение  $T_{рек.}$  у животных опытной группы, среднее значение составило  $36,1 \pm 0,3$  °С. Через 3 ч после инъекции, непосредственно перед помещением в камеру стенда, среднее значение  $T_{рек.}$  животных опытной группы составило  $33,3 \pm 0,1$  °С, у животных контрольной группы средняя  $T_{рек.}$  практически не изменилась и составила  $37,9 \pm 0,1$  °С. После извлечения из барокамеры средняя  $T_{рек.}$  снизилась в обеих группах и составила  $32,5 \pm 0,2$  °С для опытной и  $33,4 \pm 0,2$  °С для контрольной. В течение 30 мин после извлечения из барокамеры  $T_{рек.}$  животных опытной группы повысилась до  $34,3 \pm 0,3$  °С, через 1,5 ч составляла  $33,5 \pm 0,2$  °С.  $T_{рек.}$  контрольной группы через 30 мин после декомпрессии была  $33,1 \pm 1,0$  °С, отмечен разброс значений внутри группы. Через 1,5 ч после извлечения из барокамеры  $T_{рек.}$  составляла  $35,8 \pm 0,3$  °С [18].

Динамика изменения ректальной температуры по каждому животному приведена на рисунке 8.



*Значение «0» по оси абсцисс соответствует точке измерения ректальной температуры непосредственно перед внутримышечной инъекцией, значение «1,5» – через 1,5 часа после внутримышечной инъекции, значение «3» – через 3 часа после внутримышечной инъекции, значение «3,5» – сразу после извлечения животного из барокамеры, значение «4» – через 30 минут после извлечения из барокамеры, значение «5» – через 1,5 часа после извлечения из барокамеры.*

Рисунок 8. График динамики изменения значений ректальной температуры каждого животного в опытной и контрольной группах.

При сравнении среднего времени появления симптомов КО, отмечено, что у животных опытной группы судорожные приступы начинаются в 1,5 раза позже, чем у животных контрольной группы ( $p = 0,0011$ ). Время стабилизации состояния и стойкого прекращения судорожных приступов у животных опытной группы в 3,3 раза меньше по сравнению с контролем ( $p \leq 0,001$ ). Среднее общее время всего периода судорожных приступов у животных опытной группы по сравнению с контрольной сократилось в 2,5 раза ( $p \leq 0,001$ ). Однако интенсивность и продолжительность каждого конкретного судорожного приступа у животных обеих групп при визуальном наблюдении значительных отличий не имели [18].

После извлечения из камеры лабораторного стенда среднее значение  $T_{рек.}$  животных контрольной группы снизилось на  $4,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $p \leq 0,001$ ) по сравнению с температурой перед компрессией, у животных опытной группы снижение среднего значения  $T_{рек.}$  составило  $0,8\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,0022$ ). Снижение  $T_{рек.}$  у животных обеих групп, вероятно, связано с двумя основными факторами: изменениями в механизме теплопродукции и последующим охлаждением газовой среды в барокамере в процессе декомпрессии. В процессе декомпрессии происходит адиабатное расширение воздуха, при котором в барокамере понижается температура воздушной среды и повышается её относительная влажность, в следствие чего значительно увеличивается скорость теплообмена между средой и животным, находящимся в барокамере. При КО в значительной мере угнетаются процессы тканевого дыхания и синтеза макроэргических молекул, снижается эффективность всего каскада биохимических реакций, нарушается система поддержания температурного гомеостаза. Предположительно комбинация этих факторов, а также малый размер животного приводит к значительному (для контрольной группы) и быстрому падению ректальной температуры. Падение температуры у животных опытной группы не столь выражено, вероятно, из-за меньшего градиента между изначальной ректальной температурой и температурой среды [18].

Через 1,5 ч после извлечения средняя  $T_{рек.}$  опытной группы практически полностью восстановилась до значений, зафиксированных непосредственно перед помещением в барокамеру. Стабилизация температуры у животных контрольной группы проходила с существенным разбросом ( $\Delta T_{рек.} = 7,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Через 1,5 ч разброс значений сократился ( $\Delta T_{рек.} = 2,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), но ни у одного животного ректальная температура не восстановилась до значений, зафиксированных перед компрессией. Полученные температурные данные позволяют предположить наличие выраженных метаболических нарушений с вовлечением механизма теплопродукции у животных контрольной группы, напротив, у животных опытной группы отмечается стабильность показателей

температуры. Корреляции между значениями массы животных, температуры и временем появления и прекращения судорожных приступов не обнаружено. На следующий день после эксперимента животные обеих групп активны, состояние стабильное [18].

Резюмируя результаты, полученные в ходе проведенной экспериментальной работы, на модели КО у сирийского хомяка наглядно показана высокая эффективность искусственного гипобииза в качестве средства профилактики острого патологического состояния, обусловленного опасным производственным фактором – повышенным парциальным давлением кислорода.

#### **ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЫСОТНОЙ БОЛЕЗНИ, ВОЗНИКАЮЩЕЙ ПРИ ПОНИЖЕННОМ БАРОМЕТРИЧЕСКОМ ДАВЛЕНИИ**

На данном этапе осуществляли экспериментальное моделирование ВБ у животных в состоянии искусственного гипобиоза. Проводили оценку полученных результатов на предмет эффективности искусственного гипобиоза в качестве средства профилактики ВБ.

Вся экспериментальная работа проведена на трех группах животных по 8 особей в каждой: опытная, позитивная контрольная, негативная контрольная. Опытная группа – животные с индукцией искусственного гипобиоза при разрежении среды 20 кПа. Группа позитивного контроля – животные без искусственного гипобиоза при разрежении воздушной среды 20 кПа. Группа негативного контроля – животные без искусственного гипобиоза при разрежении воздушной среды 30 кПа. Масса животных:  $100,9 \pm 2,9$  г. Моделирование патологического состояния у каждого животного осуществляли с помощью лабораторного стенда № 3 через 3 ч после внутримышечной инъекции [19].

В ходе всего эксперимента осуществляли непрерывное визуальное наблюдение, вели видеозапись. Регистрировали наличие сознания у животного (моргание глаз, попытки целенаправленного удержания позы при изменении положения барокамеры); время поддержания позы; наличие генерализованных судорог и время их наступления; наличие агонального типа дыхания и время его наступления; наличие апноэ и время наступления; время восстановления позы [19].

Всех животных наблюдали в течение суток после экспериментальной работы, оценивали общее состояние – поддержание позы, активность, наличие аппетита – и выживаемость [19].

Результаты частоты выявления и среднее время появления регистрируемых параметров в каждой группе животных отображены в таблице 2.

Таблица 2. Частота выявления и среднее время появления регистрируемых параметров у лабораторных животных на втором этапе исследования.

Параметры	Группы		
	Опыт	Позитивный контроль	Негативный контроль
Потеря позы (n/N*)	0 % (0/8)	100 % (8/8)	0 % (0/8)
$\bar{x} \pm SE_{\bar{x}} - c$	–	3±2	–
Судороги №1, % (n/N)	0 % (0/8)	100 % (8/8)	12,5 % (1/8)
$\bar{x} \pm SE_{\bar{x}} - c$	–	20±3	8
Судороги №2, % (n/N)	0 % (0/8)	100 % (8/8)	0 % (0/8)
$\bar{x} \pm SE_{\bar{x}} - c$	–	56±5	–
Агональное дыхание, % (n/N)	0 % (0/8)	75 % (6/8)	0 % (0/8)
$\bar{x} \pm SE_{\bar{x}} - c$	–	52±8	–
Апноэ, % (n/N)	0 % (0/8)	100 % (8/8)	0 % (0/8)
$\bar{x} \pm SE_{\bar{x}} - c$	–	114±26	–
Летальность, % (n/N)	0 % (0/8)	75 % (6/8)	0 % (0/8)
Нарушение координации, % (n/N)	0 % (0/8)	100 % (2/2)	0 % (0/8)
Суточная выживаемость, % (n/N)	100 % (8/8)	100 % (2/2)	100 % (8/8)

\* – n/N: количество животных из группы

Каждое животное опытной группы перенесло 20-минутную экспозицию в среде с разрежением 20 кПа без каких-либо видимых нарушений. Симптомов, характерных для критической стадии ВБ не отмечено. Наблюдалось увеличение глубины дыхательных движений с вовлечением дополнительной мускулатуры, проявляющееся в виде увеличения экскурсии грудной клетки (в норме у сирийских хомяков наблюдается брюшной тип

дыхания). Ритм дыхания был стабильным на протяжении всей экспозиции, все животные были заторможены, но в нормальном тонусе и сознании – при изменении положения барокамеры успешно осуществлялись целенаправленные попытки восстановления положения. По извлечению из барокамеры каждое животное опытной группы было активно, нарушений в координации движений не наблюдалось [19].

Каждое животное группы позитивного контроля также подвергалось экспозиции в среде с разрежением 20 кПа. С начала экспозиции среднее время поддержания позы составило  $3\pm 2$  с, время начала первых генерализованных судорог –  $20\pm 3$  с, вторых –  $56\pm 5$  с, начала агонального дыхания (у 6 животных из 8) –  $52\pm 9$  с, апноэ –  $114\pm 26$  с [19].

У всех животных группы позитивного контроля сознание отсутствовало, при изменении положения барокамеры попыток целенаправленной двигательной активности не зафиксировано. У 3 животных отмечено апноэ сразу после вторых генерализованных судорог, у одного из них начало агонального типа дыхания отмечено до вторых судорог, у двух из них дыхания агонального типа не наблюдалось. По извлечению из барокамеры 2 из 8 животных выжили. У выживших животных наблюдалось нарушение координации движений с нестабильностью походки с запрокидыванием вбок в течение первых суток. На вторые сутки адекватная координация движений восстанавливалась [19].

Каждое животное группы негативного контроля перенесло 20-минутную экспозицию в среде с разрежением 30 кПа. Визуально наблюдалось увеличение частоты и/или амплитуды дыхательных движений у каждого животного в разном сочетании. Ритм дыхания стабилизировался в течение первой минуты экспозиции и оставался неизменным на протяжении всей последующей экспозиции, все животные были в нормальном тонусе и сознании – при изменении положения барокамеры успешно осуществлялись целенаправленные попытки восстановления положения. У одного животного

из группы наблюдались однократные генерализованные судороги на 56-й секунде экспозиции. По извлечению из барокамеры 7 из 8 животных контрольной группы № 5 были активны, нарушений в координации движений не наблюдалось. У одного животного, имевшего генерализованные судороги, наблюдалось нарушение координации с запрокидыванием вбок при ходьбе в течение первого часа наблюдения. Ко 2-му часу наблюдения адекватная координация движений восстанавливалась [19].

Исследована эффективность состояния искусственного гипобиоза для защиты от гипобарической гипоксии. Наблюдаются существенные отличия в состоянии животных опытной группы с индукцией состояния искусственного гипобиоза по сравнению с животными группы позитивного контроля без индукции состояния искусственного гипобиоза в условиях разрежения воздушной среды 20 кПа, что соответствует высоте >11,5 км. Потеря позы, генерализованные судороги и апноэ происходили у животных в течение первой минуты экспозиции. У животных опытной группы полностью отсутствуют симптомы, характерные для критической стадии ВБ на протяжении 20 мин экспозиции. Состояние животных опытной группы, находившихся при разрежении 20 кПа также лучше состояния животных группы негативного контроля, находившихся при меньшем разрежении воздушной среды 30 кПа, что соответствует высоте >9 км. Наблюдающиеся в ходе экспериментальной работы второго этапа неврологические нарушения у всех животных группы позитивного контроля и у одного животного группы негативного контроля характерны при поражении центральной нервной системы. Отсутствие неврологических нарушений у животных опытной группы с индукцией состояния искусственного гипобиоза является признаком адекватного функционирования центральной нервной системы. Наиболее вероятно, что достижение устойчивого положительного результата заключается в общем снижении уровня метаболизма и, как следствие, в увеличении доступности кислорода для тканей центральной нервной системы, в частности - головного мозга [19].

Резюмируя результаты, полученные в ходе проведенной экспериментальной работы, на модели ВБ у сирийского хомяка наглядно показана высокая эффективность искусственного гипобиоза в качестве средства профилактики острого патологического состояния, обусловленного опасным производственным фактором – гипобарической гипоксией.

## **ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ГИПОБИОЗА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ, ВОЗНИКАЮЩЕЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПЕРЕГРУЗОК ПРИ УСКОРЕНИИ**

На данном этапе осуществляли экспериментальное моделирование ЦГ у животных в состоянии искусственного гипобиоза. Проводили оценку полученных результатов на предмет эффективности искусственного гипобиоза в качестве средства профилактики ЦГ.

Вся экспериментальная работа проведена на двух группах: опытная, контрольная. Масса животных  $95,5 \pm 0,5$  г. Моделирование патологического состояния у каждого животного осуществляли с помощью лабораторного стенда № 4 через 3 ч после внутримышечной инъекции.

В ходе всей экспериментальной работы осуществляли непрерывное визуальное наблюдение, проводили видеозапись. После окончания испытания на центрифуге животное извлекали из камеры стенда и оценивали общее состояние, наличие травм, кровоизлияний, наличие дыхательных движений, сердечных сокращений. Исход признавался летальным по отсутствию самостоятельных дыхательных движений у животных в течение 3-х минутного визуального наблюдения после извлечения из камеры стенда. Каждому животному с летальным исходом проводилось патологоанатомическое вскрытие с целью установления наличия повреждений внутренних органов и скелета. По одному образцу тканей головного мозга, печени и миокарда от каждого животного после патологоанатомического вскрытия передавалось на гистологическое исследование. После извлечения из испытательной капсулы проводили наблюдение за выжившими после эксперимента животными, оценивали наличие сознания, определяли нарушение координации по следующим критериям: положение животного, наличие продуктивного движения, шаткость походки (колебательные движения тела при продуктивном движении), движение по окружности, запрокидывание на бок.

Для оценки нарушения координации была разработана классификация на основании наблюдаемых признаков:

- слабо выражено – естественная поза, успешное восстановление позы при ротации, шаткость походки, отсутствие других особенностей;
- умеренное – естественная поза, попытки восстановления позы при ротации, шаткость походки и наличие одной, нескольких или всех особенностей: движение по окружности, запрокидывание на бок;
- значительное – неестественное положение на спине, боку или животе, отсутствие реакции при ротации, беспорядочные движения конечностями, сгибание-разгибание туловища, отсутствие продуктивного движения [23].

Оценивали время восстановления координации. Критериями восстановления координации считали отсутствие нарушений в походке и каких-либо особенностей при двигательной активности после физической стимуляции [23].

Всех животных наблюдали в течение суток после экспериментальной работы, оценивали общее состояние – поддержание позы, активность, аппетит – и выживаемость [23].

Основные оцениваемые показатели и расчетные соотношения: величина перегрузки (G); время воздействия перегрузки (с); время восстановления координации (с); выживаемость (%) [23]. Общая оценка состояния животных контрольной и опытной групп, а также выживаемость представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Общее состояние лабораторных животных и выживаемость в зависимости величины линейной перегрузки («голова – таз») и ее длительности.

Группа	Параметры							
	Величина перегрузки, G	Продолжительность перегрузки, с	Выживаемость, % (n/N)	Сознание, активность	Характер дыхания	Нарушение координации <sup>+</sup>	Восстановление координации, мин	
Контроль	30	80	83 (5/6)	Нет	Редкое, Глубокое	Значительное	5,4±0,3	
	40	20	100 (6/6)	Активное	Частое, Поверхностное	Слабо выражено	0,7±0,2	
		50	100 (6/6)	Вялое	Частое, Глубокое	Умеренное	3,3±0,5	
		80	50 (3/6)	Нет	Редкое, Глубокое	Значительное	7,0±0,7	
	70	20	100 (6/6)	Вялое	Частое, Поверхностное	Умеренное	3,3±0,4	
		50	67* (4/6)	Нет	Редкое, Глубокое	Значительное	4,5±0,3*	
		80	0* (0/10)	Нет	-	-	-	
	Опыт	70	50	100* (6/6)	Вялое	Редкое, Глубокое	Слабо выражено	1,8±0,3*
			80	100* (10/10)	Вялое	Редкое, Глубокое	Слабо выражено	2,9±0,3
110			100 (10/10)	Нет	Редкое, Глубокое	Значительное	6,1±0,5	
140			33 (2/6)	Нет	Редкое, Глубокое	Значительное	8	

Примечание: <sup>+</sup> – расшифровка значений:

**слабо выражено** – естественная поза, успешное восстановление позы при ротации, шаткость походки, отсутствие других особенностей;

**умеренное** – естественная поза, попытки восстановления позы при ротации, шаткость походки и наличие одной, нескольких или всех особенностей: движение по окружности, запрокидывание на бок;

**значительное** – неестественное положение на спине, боку или животе, отсутствие реакции при ротации, беспорядочные движения конечностями, сгибание-разгибание туловища, отсутствие продуктивного движения.

\* – достоверное отличие параметров между группами ( $p < 0,01$ )

Установлено, что перегрузка величиной 30 G продолжительностью 80 с приводят к гибели 17% интактных животных, величиной 40 G продолжительностью 80 с – 50%, величиной 70 G продолжительностью 50 с – 33%, величиной 70 G продолжительностью 80 с – 100%. Перегрузка 70 G продолжительностью 140 с приводит к гибели 67% животных в состоянии гипобиоза [23].

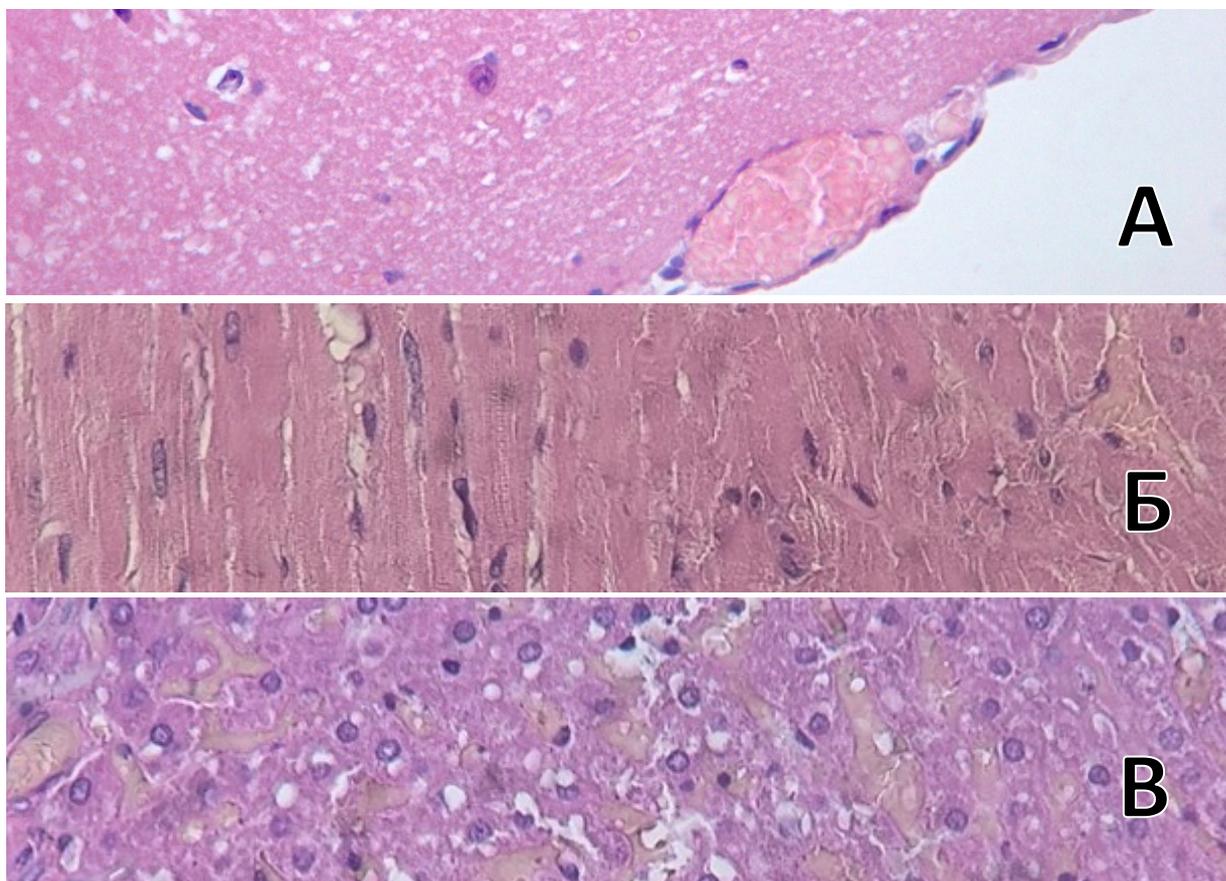
Продолжительностью перегрузки 70 G не приводящей к гибели является 110 с для животных опытной группы по сравнению с продолжительностью 20 с для животных контрольной группы, что больше в 5,5 раз ( $p < 0,01$ ) [23].

По извлечению из испытательной капсулы после воздействия перегрузки величиной 70 G продолжительностью 50 с наблюдались отличия у животных опытной и контрольной групп. При данном режиме все животные опытной группы в отличие от всех животных контрольной группы были в сознании. Нарушения координации у животных опытной группы были слабо выражены, время восстановления координации  $1,8 \pm 0,3$  с, у животных контрольной группы они оценивались как значительные, время восстановления составило –  $4,5 \pm 0,3$  с. Время восстановления координации для режима 70 G 50 с у животных опытной группы в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ) меньше по сравнению с животными контрольной группы [23].

При визуальном осмотре на следующие сутки после эксперимента у 3 (60%) животных группы Контроль 40 G 80 с сохранялся тремор. У остальных животных всех групп каких-либо нарушений координации или других особенностей не обнаружено [23].

Ни у одного животного по завершению эксперимента визуально не наблюдалось внешних повреждений. При макроскопическом исследовании погибших животных значимых морфологических изменений в органах, а также нарушение опорно-двигательного аппарата не наблюдалось, независимо от величины и продолжительности перегрузки. По результатам гистологического исследования признаков нарушения целостности тканей не

выявлено. Отмечалось полнокровие тканей центральных органов при гибели животных как при 40 G, так и при 70 G для всех групп [23]. Типичные виды гистологических исследований представлены на рисунке 9.



*А – Головной мозг. Капилляры мягкой мозговой оболочки полнокровны; периваскулярный, и в меньшей степени – перицеллюлярный отек. Б – Миокард. Полнокровие капилляров; хорошо выраженная поперечная исчерченность кардиомиоцитов. В – Печень. Выраженное полнокровие центральных вен, синусоидов и сосудов печеночных триад; распространенная вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов.*

Рисунок 9. Типичные виды результатов гистологического исследования.

По результатам проведенной экспериментальной работы установлено, что время безопасной продолжительности воздействия перегрузки величиной 70 G с вектором +Gz для интактных сирийских хомяков составляет 20 с. А для животных в искусственном гипобиозе безопасная продолжительность воздействия аналогичной перегрузки составляет 110 с, что в 5,5 раз больше по сравнению с контролем [23].

У лабораторных животных контрольной группы, переносивших перегрузки 40 G длительностью 80 с и 70 G длительностью 50 с, наблюдалось отсутствие сознания, что свидетельствует о нарушениях функции центральной нервной системы. Все животные опытной группы, переносившие перегрузки 70 G длительностью 50 и 80 с, были в сознании при извлечении из испытательной капсулы, отмечена адекватная реакция в виде активных попыток принятия естественной позы при ротации животного, что свидетельствует о сохранении функционирования центральной нервной системы. Также отмечено более быстрое восстановление координации у всех животных опытной группы по сравнению с контролем после испытаний в аналогичных условиях, что также свидетельствует о меньшем нарушении функции центральной нервной системы [23].

Имеется прямая связь между летальностью и временем экспозиции как среди контрольных, так и среди опытных групп. Ввиду роста летальности и отсутствия повреждений травматического характера при увеличении времени экспозиции перегрузки, с большой долей вероятности, гибель животных обусловлена развитием ЦГ [23].

В рамках данной экспериментальной работы на сирийских хомяках удалось создать адекватную модель негативного воздействия перегрузки при ускорении без нарушения целостности органов и скелета. Определены безопасные и летальные значения величины перегрузок и их продолжительность как для интактных сирийских хомяков, так и для животных с индукцией искусственного гипобиоза [23].

Резюмируя результаты, полученные в ходе проведенной экспериментальной работы, на модели ЦГ у сирийского хомяка наглядно показана высокая эффективность искусственного гипобиоза в качестве средства профилактики острого патологического состояния, обусловленного опасным производственным фактором – перегрузками при ускорении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на знания об имеющихся у ряда живых организмов естественных способностях снижения уровня метаболизма для предотвращения или уменьшения негативного влияния различных неблагоприятных факторов окружающей среды, был сформулирован тезис о вероятной эффективности индукции гипометаболических состояний для защиты от физических факторов, оказывающих влияние на организм человека в ходе его профессиональной деятельности и характеризующихся высоким риском причинения вреда жизни и здоровью. В рамках тезиса была определена цель исследования – оценка возможности применения искусственного гипобиоза для защиты организма от развития жизнеугрожающих патологических состояний, вызванных физическими факторами производственной среды.

Проведенный обзор источников и литературы, отраженный в Главе 1, позволил определить основные отрасли с наибольшими профессиональными рисками, связанными с влиянием физических факторов. Для дальнейшего обзора были выбраны следующие направления: водолазное дело, профессиональный альпинизм, авиация и космонавтика; а также выбраны специальности-представители этих направлений: водолазы, специалисты, осуществляющие работы в высокогорных районах, пилоты летательных аппаратов и космонавты. Среди опасных производственных факторов этих профессий наибольший интерес в рамках данного исследования представляют те, что приводят к развитию острых патологических состояний, характеризующихся нарушением сознания. По данному критерию были определены и далее рассматривались следующие патологические состояния: кислородное отравление, высотная болезнь, циркуляторная гипоксия. В ходе анализа данных патологических состояний выявлены текущее состояние и тенденции развития науки и медицины. Установлено, что для лечения и профилактики КО у водолазов, ВБ у профессиональных работников

высокогорья и ЦГ у пилотов летательных аппаратов и космонавтов не применяются способы, основанные на снижении уровня метаболизма.

По результатам изучения источников и литературы, касающихся гипометаболических состояний у лабораторных животных, обнаружены сведения об эффективности искусственного гипобиоза в качестве способа увеличения выживаемости при абсолютно летальных значениях перегрузок, режимах гипоксии, и дозах ионизирующего излучения [72]. Учитывая наличие различных методов получения гипометаболических состояний у лабораторных животных, для достижения поставленной в рамках данного исследования цели необходимым шагом был выбор наиболее подходящего из них. Были сформулированы критерии отбора: актуальность, эффективность, воспроизводимость. По наилучшему соответствию указанным критериям определен метод индукции искусственного гипобиоза, основанный на симпатической фармакологической блокаде.

Проведен анализ существующих способов создания моделей патологических состояний у лабораторных животных, на основании которого к воспроизведению выбраны следующие патологические состояния: судорожная форма КО, критическая стадия ВБ, ЦГ.

На основании обзора источников и литературы, отраженного в Главе 1, были уточнены и определены задачи исследования, что позволило приступить к выполнению практической части.

В Главе 2 описан подготовительный этап данного исследования. По итогам выполнения данного этапа были разработаны и апробированы:

1. лабораторный стенд, позволяющий проводить непрерывное измерение концентрации кислорода и углекислого газа для проведения непрямой калориметрии и оценки уровня метаболизма у мелких лабораторных животных;

2. лабораторный стенд, позволяющий создавать повышенное парциальное давление кислорода для моделирования судорожной формы КО у мелких лабораторных животных;

3. лабораторный стенд, позволяющий создавать пониженное барометрическое давление для моделирования критической стадии ВБ у мелких лабораторных животных;

4. лабораторный стенд, позволяющий создавать перегрузки при ускорении для моделирования ЦГ у мелких лабораторных животных.

Также в рамках подготовительного этапа исследования осуществлена модификация выбранного метода индукции искусственного гипобиоза на основе симпатической фармакологической блокады. По результатам проведенной экспериментальной работы на сирийских хомяках установлено, что применяемый метод индукции искусственного гипобиоза приводит к снижению скорости потребления кислорода на 33 % ( $p < 0,01$ ), и скорости выделения углекислого газа на 29 % ( $p < 0,01$ ) [19, 109]. Полученный метод признан эффективным для индукции искусственного гипобиоза у сирийских хомяков.

Модели жизнеугрожающих патологических состояний на биообъектах, разработанные лабораторные стенды и модифицированный метод индукции искусственного гипобиоза являются результатом выполнения первой задачи исследования.

Экспериментальное обоснование возможности применения искусственного гипобиоза для профилактики КО, возникающего при повышенном парциальном давлении кислорода отражено в Главе 3. Обнаруженная по итогам экспериментальной работы эффективность искусственного гипобиоза для защиты организма сирийского хомяка при судорожной форме КО, возникающего при высоком парциальном давлении кислорода, является результатом выполнения второй задачи исследования.

Экспериментальное обоснование возможности применения искусственного гипобиоза для профилактики ВБ, возникающей при гипобарии отражено в Главе 4. Обнаруженная по итогам экспериментальной работы эффективность искусственного гипобиоза для защиты организма сирийского хомяка при критической стадии ВБ, возникающей при гипобарии, является результатом выполнения третьей задачи исследования.

Экспериментальное обоснование возможности применения искусственного гипобиоза для профилактики ЦГ, возникающей под действием перегрузок при ускорении отражено в Главе 5. Обнаруженная по итогам экспериментальной работы эффективность искусственного гипобиоза для защиты организма сирийского хомяка при развитии ЦГ, возникающей под действием перегрузок при ускорении, является результатом выполнения четвертой задачи исследования.

В рамках проведенного исследования на биологической модели сирийского хомяка определены базовые физиологические показатели организма в искусственном гипобиозе, достижение которых приводит к достоверному снижению негативного влияния таких физических факторов производственной среды как: повышенное парциальное давление кислорода, гипобария, перегрузки при ускорении.

Таким образом, по итогам экспериментальных работ, проведенных в рамках поставленных задач, получены положительные результаты. Можно сделать заключение, что исследование выполнено в полном объеме. Поставленная цель достигнута, что подтверждается сформулированными по итогам данного исследования выводами.

## Выводы

1. Разработанные лабораторные стенды позволяют проводить оценку искусственного гипобииоза, осуществлять экспериментальное моделирование кислородного отравления, высотной болезни и циркуляторной гипоксии у сирийских хомяков;

2. В искусственном гипобииозе у сирийских хомяков уменьшается продолжительность всего судорожного периода при судорожной форме КО более чем в 2,5 раза, в т.ч. за счёт 3,3-кратного ускорения восстановления, а также в 1,5 раза увеличивается время безопасного пребывания в условиях парциального давления кислорода 0,6 МПа;

3. Индукция искусственного гипобииоза у сирийских хомяков предотвращает потерю сознания и развитие генерализованных судорог, характерных для критической стадии высотной болезни, а также более чем в 20 раз увеличивается время безопасного пребывания при разрежении воздушной среды до 20 кПа;

4. В искусственном гипобииозе у сирийских хомяков отмечается снижение в 2,5 раза времени восстановления координации после воздействия перегрузки, также отмечается увеличение в 5,5 раз продолжительности безопасного пребывания в условиях воздействия перегрузок 70 G с вектором +Gz «голова-таз».

5. На сирийских хомяках экспериментально доказана эффективность искусственного гипобииоза для профилактики вызванных физическими факторами производственной среды таких жизнеугрожающих патологических состояний, как: кислородное отравление, высотная болезнь и циркуляторная гипоксия;

6. Определены базовые показатели искусственного гипобииоза для клинической апробации метода в качестве способа профилактики вызванных физическими факторами производственной среды таких жизнеугрожающих патологических состояний, как: кислородное отравление, высотная болезнь и циркуляторная гипоксия;

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ЦНС – центральная нервная система

АФК – активные формы кислорода

КО – кислородное отравление

ВБ – высотная болезнь

ОГБ – острая горная болезнь

ВОЛ – высокогорный отек легких

ВОМ – высокогорный отек головного мозга

ЦГ – циркуляторная гипоксия

$T_{\text{рек.}}$  – ректальная температура

$\text{H}_2\text{S}$  – сероводород

5'-АМФ – 5'-аденозинмонофосфат

$\text{O}_2$  – кислород

$\text{CO}_2$  – углекислый газ

ДМСО – диметилсульфоксид

$\bar{x}$  – среднее значение

$SE_{\bar{x}}$  – стандартная ошибка среднего

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Гребенщикова Г. А. Водолазное дело в России: истоки и история // Вестник РАЕН. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 115-122.
2. Истоки альпинизма и горного туризма. Цифры и факты [Электронный ресурс] // Веб-сайт сети магазинов "День Сурка". – URL: [https://www.densurka.ru/article/istoria\\_alpinizma\\_zifri\\_i\\_facti](https://www.densurka.ru/article/istoria_alpinizma_zifri_i_facti) (дата обращения: 02.02.2024)
3. История альпинизма в России от Петра I до наших дней [Электронный ресурс] // Официальный сайт Федерации альпинизма России. – URL: <https://alpfederation.ru/blog/istoriya-alpinizma-v-rossii/istoriia-alpinizma-v-rossii-ot-petra-i-do-nashikh-dnei/> (дата обращения: 02.02.2024)
4. Авиация [Электронный ресурс] // Большая российская энциклопедия 2004–2017. – URL: [https://old.bigenc.ru/technology\\_and\\_technique/text/4424451](https://old.bigenc.ru/technology_and_technique/text/4424451) (дата обращения: 02.02.2024)
5. Космонавтика [Электронный ресурс] // Большая российская энциклопедия 2004–2017. – URL: [https://old.bigenc.ru/technology\\_and\\_technique/text/3294092](https://old.bigenc.ru/technology_and_technique/text/3294092) (дата обращения: 02.02.2024)
6. Книга В. В., Праскурничий Е. А. Высотная болезнь. Учебное пособие // М.: РМАПО. – 2014. – 136 с.
7. Рабинович Б. А. Безопасность человека при ускорениях: (биомеханический анализ) / Б. А. Рабинович. – Москва: Книга и Бизнес, 2007. – 208 с.
8. Трудовой кодекс Российской Федерации [Одобрено Советом Федерации 26 декабря 2001 года. С изменениями на 8 августа 2024 года] [Электронный ресурс] // Консультант Плюс: справочная правовая система. – URL: <https://www.consultant.ru/> (дата обращения: 02.02.2024)
9. Приказ Минтруда России от 17.12.2020 N 922н "Об утверждении Правил по охране труда при проведении водолазных работ"

(Зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2020 N 61927) // [Электронный ресурс] //Консультант Плюс: справочная правовая система. – URL: <https://www.consultant.ru/> (дата обращения: 02.02.2024)

10. Правила проведения альпинистских мероприятий [Утверждены на Конференции ФАР 5 декабря 2010 года. Вступили в силу с 2011 года вместо Правил совершения восхождений от 23 мая 2010. Протокол № 17 изменения: протокол № 24 от 12.09.2011 г. изменения: протокол № 01 от 23.01.2012 г. изменения: протокол № 02 от 19.03.2012 г. дополнения: протокол № 04 от 03.09.2012 г. изменения: протокол Конференции ФАР от 2 декабря 2012 г. дополнения в пункт 5.6.: протокол ФАР от 29.05.2016 г] [Электронный ресурс] // Официальный сайт Федерации альпинизма России. – URL: <https://alpfederation.ru/discipline/ski-mountaineering/documents> (дата обращения: 02.02.2024)

11. Правила вида спорта «альпинизм» [Утверждены приказом Минспорта России от 10.12.2018 N 1008] [Электронный ресурс] // Официальный сайт Федерации альпинизма России. – URL: <https://alpfederation.ru/discipline/ski-mountaineering/documents> (дата обращения: 02.02.2024)

12. Приказ Министра обороны РФ от 27 апреля 2009 г. N 265 «Об утверждении Федеральных авиационных правил медицинского обеспечения полетов государственной авиации» [Утверждены и введены в действие с 1 сентября 2009 года министром обороны Российской Федерации А.Сердюковым. Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 9 июля 2009 года, регистрационный N 14293] [Электронный ресурс] //Консультант Плюс: справочная правовая система. – URL: <https://www.consultant.ru/> (дата обращения: 02.02.2024)

13. Федеральный закон от 28 декабря 2013 г. N 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда» [Принят Государственной Думой 23 декабря 2013 года. Одобрен Советом Федерации 25 декабря 2013 года. с изменениями на 24 июля 2023 год, редакция, действующая с 1 сентября 2023 года] [Электронный

ресурс] //Консультант Плюс: справочная правовая система. – URL: <https://www.consultant.ru/> (дата обращения: 02.02.2024)

14. Смолин В. В., Соколов Г. М., Павлов Б. Н. 9.12. Отравление кислородом // Глубоководные водолазные спуски и их медицинское обеспечение. – Фирма "СЛОВО", 2003. – С. 541-579.

15. Беннетт П. Б., Эллиотт Д. Г. Глава 4. Токсическое действие кислорода. Дж. М. Кларк (J. M. Clark) // Медицинские проблемы подводных погружений: Пер. с англ. / Под ред. П. Б. Беннетта, Д. Г. Эллиотта. – Медицина, 1988. – С. 190-246.

16. Зальцман Г. Л., Кучук Г. А., Гургенидзе А. Г. Глава 4. Состояние организма в гипербарической кислородной среде // Основы гипербарической физиологии. – Москва, "Медицина", 1979. – С. 140-178.

17. Логунов К. В., Нессирио Б. А. Неотложные состояния, связанные с погружениями под воду // Скорая медицинская помощь. – 2001. – Т. 2. – №. 2. – С. 53-57.

18. Макаров А. Ф. и др. Искусственный гипобиоз как способ снижения негативного воздействия кислорода при повышенном парциальном давлении / А. Ф. Макаров, М. А. Котский, А. А. Тоньшин, И. В. Бухтияров // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2021. – Т. 55, № 5. – С. 64-68.

19. Макаров А. Ф. и др. Искусственный гипобиоз как способ защиты организма в условиях острой гипобарической гипоксии / А. Ф. Макаров, Ю. В. Ткачук, А. А. Тоньшин, И. В. Бухтияров // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – Т. 63, № 2. – С. 102-108.

20. Самойлов А. С. и др. Профилактика и лечение высотной болезни // Медицина катастроф. – 2021. – №. 2. – С. 55-58.

21. Шишов А. А., Богомоллов А. В. Физиологическое обоснование адекватного выхода из аварийной ситуации в высотном полете // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54. – №. 2. – С. 65-71.

22. Ширяева А. И. и др. Патфизиологические основы для прогнозирования устойчивости человека к гипоксии в условиях горной местности (обзор литературы) // MEDLINE.RU. – 2022. – Т. 23. – С. 57-74.

23. Макаров А. Ф. и др. Искусственный гипобиоз как способ увеличения безопасной продолжительности динамических перегрузок / А. Ф. Макаров, Ю. В. Ткачук, А. Ю. Шишков, А. А. Тоньшин // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – Т. 63, № 6. – С. 417-422.

24. Поздняков Г. П. Влияние перегрузок на организм летного состава и повышение устойчивости к перегрузкам средствами физических упражнений / Г. П. Поздняков, М. В. Холин // Военный научно-практический вестник. – 2017. – № 2(7). – С. 113-116.

25. Ступаков Г. П., Меденков А. А., Хоменко М. Н. Пилотажные и ударные перегрузки в авиации. – М.: Полет, 1996. – 112 с. Поздняков Г. П., Холин М. В. Влияние перегрузок на организм летного состава и повышение устойчивости к перегрузкам средствами физических упражнений // Военный научно-практический вестник. – 2017. – №. 2. – С. 113-116.

26. Авиационная медицина [Электронный ресурс] // Веб-сайт Санкт-Петербургского аэроклуба. – URL: <http://skyjumper.ru/sites/default/files/med.pdf> (дата обращения: 02.02.2024).

27. Пантюхов А. П. Авиационная медицина: учеб. пособие / А. П. Пантюхов, Ю. А. Соколов. – Минск: БГМУ, 2013. – 355 с.

28. Гора Е. П. Экология человека: Учебное пособие для вузов / Е. П. Гора. – М.: Дрофа, 2007. – 540 с.

29. Acceleration in Aviation: G-Force [Электронный ресурс] // Federal Aviation Administration. – URL: <https://www.faa.gov/pilots/safety/pilotsafetybrochures/media/acceleration.pdf> (дата обращения: 02.02.2024)

30. Mohler S. R. G effects on the pilot during aerobatics. – US Department of Transportation, Federal Aviation Administration, Office of Aviation Medicine, 1972. – Т. 72. – №. 28.

31. Улумбеков Э. Г. Большой энциклопедический словарь медицинских терминов: более 100 тысяч терминов. – ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 2242 с.
32. Гипероксия [Электронный ресурс] // Словарь медицинских терминов. – URL: <https://medicinskie-terminy.slovaronline.com/7601-GIPEROKSIYA> (дата обращения: 02.02.2024)
33. Моррисон В. В., Чеснокова Н. П., Бизенкова М. Н. Кислотно-основное состояние. Регуляция кислотно-основного гомеостаза (Лекция 1) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №. 3-2. – С. 270-273.
34. Агаджанян Н. А. Нормальная физиология: Учебник / Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов, Д. С. Свешников, К. В. Смирнов, В. И. Торшин. – 4-е изд., испр. и доп. – Медицинское информационное агентство, 2022: ил. – 544 с.
35. Саливончик Д. П. Гипербарическая оксигенация при остром коронарном синдроме: современные предпосылки (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – №. 1 (19). – С. 35-42.
36. Catalanotto F. R. et al. Hyperoxia in critically ill patients with sepsis and septic shock: a systematic review // Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care. – 2023. – Т. 3. – №. 1. – С. 12.
37. Орлов Ю. П. и др. Гипероксия в ОРИТ и что изменилось через 100 лет в тактике использования кислорода в медицине: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2022. – №. 2. – С. 80-94.
38. Орлов Ю. П., Афанасьев В. В. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях //Новости хирургии. – 2018. – Т. 26. – №. 2. – С. 226-237.
39. Bhandari V. et al. Hyperoxia causes angiotensin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death // Nature medicine. – 2006. – Т. 12. – №. 11. – С. 1286-1293.

40. Sahni M., Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia // *Molecular and Cellular Pediatrics*. – 2021. – Т. 8. – №. 1. – С. 21
41. Соколова М. М. и др. Кислород в интенсивной терапии и анестезиологии-друг или враг? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2015. – Т. 12. – №. 3. – С. 56-64.
42. Бабаяров К. Р. и др. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. роль сукцинатов при критических состояниях // *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali*. – 2023. – Т. 2. – №. 9. – С. 154-158.
43. Генин А. М. и др. Физиологические критерии ранних токсических проявлений нормобарической гипероксии // *М.: Изв. АН СССР*. – 1973. – №. 3. – С. 378-390.
44. Гипероксия. // *Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский*. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1977. – Т. 5: Гамбузия – Гипотиазид. – 568 с.
45. Березовский В. А. и др. Влияние прерывистой гипо-и гипероксии на состояние респираторного отдела легких // *Пульмонология*. – 2013. – №. 2. – С. 57-60.
46. Гольденберг Ю. М. и др. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // *Пульмонология*. – 1991. – №. 4. – С. 50-55.
47. Andreyev A. Y., Kushnareva Y. E., Starkov A. A. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species // *Biochemistry (Moscow)*. – 2005. – Т. 70. – № 2. – С. 200-214.
48. Арапов А. С. и др. Обоснование применения антиоксидантов в комплексном лечении кислородного отравления // *XX давиденковские чтения*. – 2018. – С. 36-37.
49. Jacobson J. M. et al. Antioxidants and antioxidant enzymes protect against pulmonary oxygen toxicity in the rabbit // *Journal of Applied Physiology*. – 1990. – Т. 68. – №. 3. – С. 1252-1259.

50. Nagata K. et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase by N-acetylcysteine in hyperoxic lung injury // *Respiratory medicine*. – 2007. – Т. 101. – №. 4. – С. 800-807.

51. Рутковская Ж. А. и др. Использование N-ацетилцистеина для предотвращения изменений в легких в условиях гипероксии // *Биохимические исследования в медицине: сб. статей участников Междунар. науч. конф., посвящ. 100-летию каф. биологической химии Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 6 окт. 2023 г. / под ред. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, Д. И. Мурашко. – Минск, 2023. – С. 192-197.*

52. Патологическая физиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, О. И. Уразовой. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Т. 1 – 896 с.

53. Высотная болезнь [Электронный ресурс] // Современный энциклопедический словарь. – URL: [https://encyclopediadic.slovaronline.com/12615-VYISOTNAYA\\_BOLEZN](https://encyclopediadic.slovaronline.com/12615-VYISOTNAYA_BOLEZN) (дата обращения: 02.02.2024)

54. Высотная болезнь [Электронный ресурс] // АНО ДПО «Академия непрерывного медицинского образования». – URL: [https://medpodgotovka.ru/blog/vysotnaya\\_bolezn](https://medpodgotovka.ru/blog/vysotnaya_bolezn) (дата обращения: 02.02.2024)

55. Различные стратегии для профилактики высотной болезни [Электронный ресурс] // Cochrane. – URL: [https://www.cochrane.org/ru/CD013315/EMERG\\_razlichnye-strategii-dlya-profilaktiki-vysotnoy-bolezni](https://www.cochrane.org/ru/CD013315/EMERG_razlichnye-strategii-dlya-profilaktiki-vysotnoy-bolezni) (дата обращения: 02.02.2024)

56. Burtcher M., Hefti U., Hefti J. P. High-altitude illnesses: Old stories and new insights into the pathophysiology, treatment and prevention // *Sports Medicine and Health Science*. – 2021. – Т. 3. – №. 2. – С. 59-69.

57. Luks A. M. et al. Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of acute altitude illness: 2024 update // *Wilderness & Environmental Medicine*. – 2024. – Т. 35. – №. 1\_suppl. – С. 2S-19S.

58. Küpper T. H. et al. Consensus statement of the UIAA medical commission vol. 2: emergency field management of acute mountain sickness, high altitude pulmonary oedema, and high altitude cerebral edema [Электронный ресурс] // The Medical Commission of the Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA), Bern, Schweiz. – 2012 – URL: [https://www.theuiaa.org/documents/mountainmedicine/English\\_UIAA\\_MedCom\\_Rec\\_No\\_2\\_AMS\\_HAPE\\_HACE\\_2012\\_V3-2.pdf](https://www.theuiaa.org/documents/mountainmedicine/English_UIAA_MedCom_Rec_No_2_AMS_HAPE_HACE_2012_V3-2.pdf) (дата обращения: 02.02.2024)

59. Амелина А. И. Оценка и лечение высотной болезни / А. И. Амелина // Лучшая научно-исследовательская работа 2021: сборник статей XXXII Международного научно-исследовательского конкурса, Пенза, 15 августа 2021 года / Под общ. ред. Г. Ю. Гуляева. – Пенза: Наука и Просвещение, 2021. – С. 156-157.

60. Eight Thousanders – The Complete 8000ers Guide [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.mountainiq.com/guides/eight-thousanders> (дата обращения: 02.02.2024)

61. Richard Salisbury, Elizabeth Hawley, Billi Bierling. The Himalaya by the Numbers. A Statistical Analysis of Mountaineering in the Nepal Himalaya, 1950-2019 // The Himalayan Database. – 2021. – 224 с.

62. Кулиева Т. Д., Савина К. В., Берданова Е. И. Экология человека-сравнительный анализ влияния гипоксии на организм при ступенчатой и поэтапной акклиматизации в условиях больших высот // Современные проблемы естествознания. – 2021. – С. 107-117.

63. Быков В. Н. и др. Влияние гипобарических гипоксических тренировок на физическую работоспособность // Морская медицина. – 2017. – Т. 3. – №. 3. – С. 63-69.

64. Кароматов И. Д. Фитотерапия и адаптация к высокогорью (обзор литературы) // Известия Национальной Академии Наук Кыргызской Республики. – 2022. – №. 6. – С. 150-153.

65. Баймурадов Р. Растения как алиментарный фактор адаптации к условиям проживания // Центр научных публикаций (buxdu.uz). – 2023. – Т. 36. – №. 3. – С. 32-41.
66. Патология физиология. Учебник для слушателей и курсантов военно-медицинской академии и военно-медицинских институтов. / под ред. проф. В. Ю. Шанина. – СПб: ВМедА. 2004. – 712 с.
67. Ercan E. Effects of aerospace environments on the cardiovascular system. // *Anatol J Cardiol.* – 2021. – 25(1). – С. 3-6.
68. Jeffrey R. et al. *Fundamentals of Aerospace Medicine* / Jeffrey R. Davis, M.D., Robert Johnson, Jan Stepanek (4 Ed.). – Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 724 с.
69. Барер А. С. Предел переносимости: Очерки об устойчивости человека к неблагоприятным факторам авиационного и космического полетов. – М.: Блок –информ экспресс, 2012. – 428 с.
70. Ушаков И. Б. Космос. Радиация. Человек (Радиационный барьер в межпланетных полетах) / И.Б. Ушаков. – Москва: Издательство «Научная книга», 2021. – С. 328.
71. Калабухов Н. И. Спячка млекопитающих. – Рипол Классик, 1985. – 260 с.
72. Тимофеев Н. Н. – Гипобиоз и криобиоз. Прошлое, настоящее и будущее. – М.: Информ-Знание, 2005. – 256 с.
73. Угаров Г. С. Гипобиология: монография / Ответ. ред. Р. З. Алексеев. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2019. – 228 с.
74. Голдовский А. М. Анабиоз и его практическое значение. – Наука. Ленинградское отделение, 1986. – 169 с.
75. Голдовский А. М. О состоянии организмов на стадиях анабиоза // *Криобиология и криомедицина.* – 1980. – №. 7. – С. 6-10.
76. Самойлов А. С., Ушаков И. Б., Сапецкий А. О., Сапецки Н. В., Тимофеев Н. Н. Перспективы применения искусственной гибернации в

медицине экстремальных ситуаций. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – 1(59). – С. 78–88.

77. Петракович Г. Н. Естественный и искусственный гипобиоз у человека / Г. Н. Петракович // Русская Мысль. – 1993. – № 1-2. – С. 127- 146.

78. Верещагин И. П., Верещагин Е. И. Глава 3. Искусственная общая гипотермия в комплексной интенсивной терапии отека головного мозга // Ксенотемпературы в медицинской практике: от гипотермии к гипертермии: монография. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2013. – С. 50-68.

79. Ehrlich M. P., McCullough J. N., Zhang N., Weisz D. J., Juvonen T., Bodian C. A., Griep R. B. Effect of Hypothermia on Cerebral Blood Flow and Metabolism in the Pig // The Annals of Thoracic Surgery. – 2002. – Т. 73. – №. 1. – С. 191-197.

80. Mayer S. A., Sessler D. I. 5. Effects of Hypothermia on Cerebral Metabolism, Blood Flow, and Autoregulation (Midori A. Yenari, Christine A. C. Wijman, And Gary K. Steinberg) // Therapeutic hypothermia, New York, U.S.A., Marcel Dekker. – 2005. – С. 141-178.

81. Polderman K. H. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality — Part 2: Practical aspects and side effects // Intensive Care Medicine. 2004. – Т. 30. – № 5. – С. 757-769.

82. Летаргический сон [Электронный ресурс] // Официальный сайт психиатрической клиники доктора Шурова. – URL: <https://psychiatr.clinic/blog/letargicheskiy-son/> (дата обращения: 02.02.2024)

83. Летаргический сон. Д. А. Лучникова, М. И. Григорьева // Week of Russian science (WeRuS-2023): Сборник материалов XII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Году педагога и наставника, Саратов, 18–21 апреля 2023 года / Редколлегия: Н. А. Наволокин, А. М. Мыльников, А. С. Федонников. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2023. – С. 560-561.

84. Климова А. Ф., Морока А. А., Смагина Е. А. и др. Летаргический сон: клинические особенности // Медицина и фармация. Прошлое, настоящее, будущее: Сборник научных материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Орехово-Зуево, 19 апреля 2024 года. – Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2024. – С. 72-74.

85. Летаргический сон: как медики отличают его от настоящей смерти [Электронный ресурс] // «Дзен Платформа». – URL: <https://dzen.ru/a/Y-sgGDg3TRXb6IOb> (дата обращения: 02.02.2024)

86. Гипобиоз [Электронный ресурс] // Большая советская энциклопедия (БСЭ). – URL: <http://bse.sci-lib.com/article010582.html> (дата обращения: 02.02.2024)

87. Rouble A. N. et al. Anti-apoptotic signaling as a cytoprotective mechanism in mammalian hibernation // PeerJ. – 2013. – Т. 1. – С. e29.

88. Blackstone E., Morrison M., Roth M. B. H<sub>2</sub>S induces a suspended animation-like state in mice // Science. – 2005. – Т. 308. – №. 5721. – С. 518-518.

89. Wagner K. et al. Of mice and men (and sheep, swine etc.): the intriguing hemodynamic and metabolic effects of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) // Critical Care. – 2011. – Т. 15. – С. 1-3.

90. Szabo C. et al. Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part I. Biochemical and physiological mechanisms // British journal of pharmacology. – 2014. – Т. 171. – №. 8. – С. 2099-2122.

91. Daniels I. S. et al. AMP deaminase 3 deficiency enhanced 5'-AMP induction of hypometabolism // PloS one. – 2013. – Т. 8. – №. 9. – С. e75418.

92. Wang Y. et al. Hypothermia induced by adenosine 5'-monophosphate attenuates injury in an L-arginine-induced acute pancreatitis rat model // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2014. – Т. 29. – №. 4. – С. 742-748.

93. Gautier H., Murariu C. Role of nitric oxide in hypoxic hypometabolism in rats // Journal of Applied Physiology. – 1999. – Т. 87. – №. 1. – С. 104-110.

94. Коломийцева И. К. Липиды в гибернации и искусственном гипобиозе млекопитающих (обзор) // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – №. 12. – С. 1604-1614.
95. Коломийцева И. К. и др. Липиды ядерных фракций нейронов и глии неокортекса при искусственном гипобиозе крыс // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – №. 9. – С. 1265-1272.
96. Быкова О. В., Маркевич Л. Н., Коломийцева И. К. Влияние искусственного гипобиоза на количество липидов в тимоцитах крыс // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – №. 1-1. – С. 100-103.
97. Ананьев В. Н. Рецепторные механизмы действия нейтральных газов на поглощение кислорода организмом // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 1. – №. 11. – С. 11-16.
98. Ананьев В. Н. Механизм действия нейтральных газов на величину потребления кислорода организмом в замкнутом пространстве // Агаджаньяновские чтения. – 2016. – С. 13-14.
99. Ананьев В. Н. Механизмы гипобиоза при дыхании газовыми смесями с аргоном, криптоном и ксеноном // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 4. – С. 452-452.
100. Захарова Н. М. и др. Роль пептида киоторфина в адаптационных перестройках сердца гибернирующих животных // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2012. – Т. 14. – №. 4. – С. 369-370.
101. Игнатъев Д. А., Сухова Г. С., Ляшков А. Е. Температурные и кардиотропные эффекты пептидов киоторфина и неокиоторфина в опытах на зимоспящих и незимоспящих животных // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40. – №. 3. – С. 68-88.
102. Шумилов А. С. и др. Влияние киоторфина на депрессивное поведение у мышей // Образовательный вестник «Сознание». – 2010. – Т. 12. – №. 12. – С. 554-555.

103. Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б., Капанадзе Г. Д. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: Методические рекомендации ФМБА России МР.21.44-2017. – М., 2017. – С. 29-38.

104. Соколова Н. А., Граф А. В., Маслова М. В., Маклакова А. С., Хиразова Е. Э. Стресс на ранних стадиях онтогенеза: пептидергическая коррекция: монография. – Издательство: Товарищество научных изданий КМК, 2016. – С. 132-133.

105. Mah G. T., Tejani A. M., Musini V. M. Methylodopa for primary hypertension // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – №. 4 (CD003893).

106. Sitsen J. M. A., Nijkamp F. P. Is the hypothermic effect of  $\alpha$ -methylodopa mediated by opioid peptides? // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 1984. – Т. 36. – №. 7. – С. 481-483.

107. Ageel A M., Ginawi O. T. Effects of methamphetamine and methylodopa on ethanol induced hypothermia in mice // The Japanese Journal of Pharmacology. – 1985. – Т. 37. – №. 2. – С. 137-142.

108. Oliveira C. H. et al. Quantification of methylodopa in human plasma by high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry: Application to a bioequivalence study // Journal of Chromatography B. – 2002. – Т. 768. – №. 2. – С. 341-348.

109. Макаров А. Ф., Польская А. И. Изменение газообмена и терморегуляции у крыс в искусственном гипобиозе при нормальной температуре, во время охлаждения и после охлаждения // Сборник тезисов XI-й Международной Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. – 2016. - С. 237-238.