

На правах рукописи



МАКАРОВ Артур Феликсович

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

3.2.4. Медицина труда

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «НИИ МТ»).

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
Бухтияров Игорь Валентинович

Официальные оппоненты: **Бояринцев Валерий Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор,
Главное медицинское управление Управления
делами Президента Российской Федерации
ФГБУ «Клиническая больница №1» /
заместитель начальника
Шилов Виктор Васильевич
доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России /
заведующий кафедрой токсикологии,
экстремальной и водолазной медицины

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Государственный научный
центр Российской Федерации Институт
медико-биологических проблем Российской
академии наук

Защита состоится 25.11.2024 г. в 11:00 на заседании Диссертационного совета **24.1.176.01** на базе ФГБНУ «НИИ МТ» по адресу: 105275, г. Москва, пр-т Буденного, д. 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИ МТ» и на официальном сайте ФГБНУ «НИИ МТ» - www.irioh.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета: доктор биологических наук, профессор
Рубцова Нина Борисовна

Общая характеристика работы

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.

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».

Основные положения, выносимые на защиту

- Эффективность индукции искусственного гипобииоза 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 полностью соответствует п. 4. и п. 8 паспорта специальности 3.2.4. Медицина труда.

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 «Гибернация 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 опубликованы за последние 5 лет. Диссертация изложена на 88 страницах машинописного текста, иллюстрирована 3 таблицами и 9 рисунками.

Основное содержание работы

Проведен анализ существующих способов создания моделей патологических состояний у лабораторных животных, на основании которого к воспроизведению выбраны следующие патологические состояния: судорожная форма кислородного отравления, критическая стадия высотной болезни, циркуляторная гипоксия.

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

Схема исследования представлена на рисунке 1.

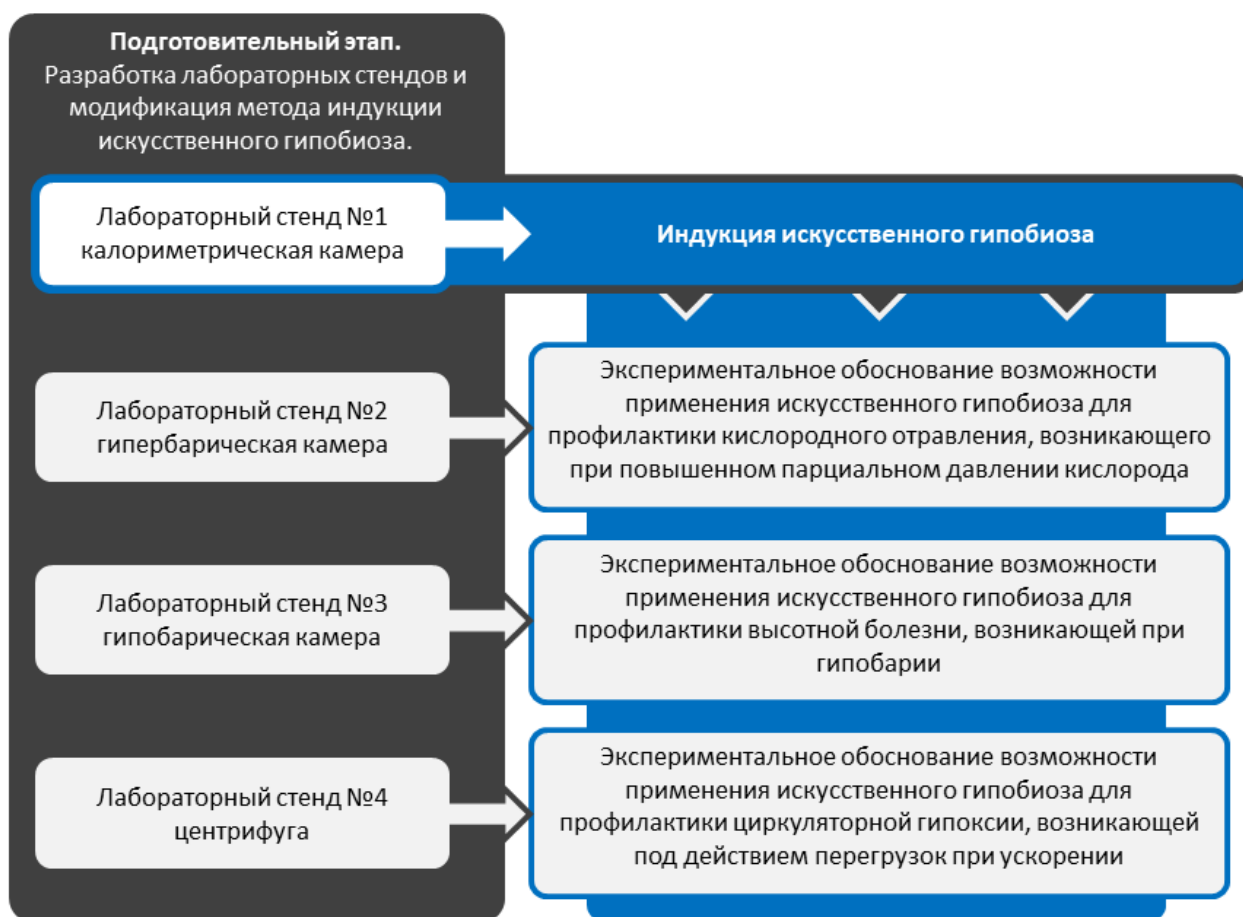


Рисунок 1 – Схема исследования

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 кислородного отравления у мелких лабораторных животных;

3. Лабораторный стенд, позволяющий создавать пониженное барометрическое давление для моделирования критической стадии высотной болезни у мелких лабораторных животных;

4. Лабораторный стенд, позволяющий создавать перегрузки при ускорении для моделирования циркуляторной гипоксии у мелких лабораторных животных.

Также в рамках подготовительного этапа исследования осуществлена модификация метода индукции искусственного гипобиоза на основе симпатической фармакологической блокады с помощью внутримышечной (в/м) инъекции фармакологической субстанции α -метилдопа (CAS: 555-30-6).

Экспериментальное моделирование искусственного гипобиоза, а также жизнеугрожающих патологических состояний выполнено на сирийских хомьяках. В рамках всех экспериментальных работ животных разделяли на группы: опытные и контрольные. Опытные группы – с индукцией искусственного гипобиоза, контрольные – без индукции искусственного гипобиоза.

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 % ($p < 0,01$). Полученный метод признан эффективным для индукции искусственного гипобиоза.

Для моделирования кислородного отравления животное помещали в камеру стенда, позволяющего создавать повышенное парциальное давление кислорода, 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 контейнер для дальнейшего наблюдения.

Для моделирования высотной болезни животное помещали в камеру стенда, позволяющего создавать пониженное барометрическое давление, и создавали разрежение среды. При одном режиме для моделирования критической стадии высотной болезни создавали разрежение среды 20 кПа (~ 11500 м). При втором режиме создавали разрежение среды 30 кПа (9000 м) – пороговая величина устойчивости для всех животных (в т.ч. животных с заболеваниями). Разрежение проводили линейно до 30 кПа в течение 56 с, до 20 кПа в течение 1 мин 4 с, что соответствует скорости 1,25 кПа/с. 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 камере восстанавливалось до нормального значения в течение 10 с, после чего животное извлекали из камеры стенда и помещали в открытый индивидуальный контейнер для дальнейшего наблюдения.

Для моделирования циркуляторной гипоксии животное помещали в камеру стенда, позволяющего создавать перегрузки при ускорении. В составе стенда представлена центрифуга, к ротору которой фиксировали камеру с животным. Радиус размещения животного составлял 0,62 м. Вектор

перегрузки – +Gz «голова-таз». В течение 10 с осуществляли увеличение скорости вращения центрифуги до заданного расчетного значения величины перегрузки G: 30, 40, 70.

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

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

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 кислородного отравления, 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 кислородного отравления, возникающего при высоком парциальном давлении кислорода, является результатом выполнения второй задачи исследования.

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

Экспериментальное обоснование возможности применения искусственного гипобиоза для профилактики циркуляторной гипоксии,

возникающей под действием перегрузок при ускорении отражено в **Главе 5**. Обнаруженная по итогам экспериментальной работы эффективность искусственного гипобииоза для защиты организма сирийского хомяка при развитии циркуляторной гипоксии, возникающей под действием перегрузок при ускорении, является результатом выполнения четвертой задачи исследования.

Экспериментальное обоснование применения искусственного гипобииоза для профилактики кислородного отравления, возникающее при повышенном парциальном давлении кислорода

Экспериментальная работа данного этапа проведена на двух группах животных по 8 особей в каждой: опытная и контрольная.

Регистрировали время первого появления симптомов кислородного отравления – спонтанных сокращений мускулатуры (фасцикуляций и судорог); время стабилизации состояния после извлечения из камеры станда – стойкое (≥ 1 мин) прекращение судорожных приступов, в т.ч. при внешнем раздражении. Проводили измерение ректальной температуры ($T_{рек.}$) животных: перед в/м инъекцией; через 1,5 ч после инъекции; перед помещением в камеру станда; непосредственно после извлечения из камеры станда; через 30 мин и через 1,5 ч после извлечения из камеры станда.

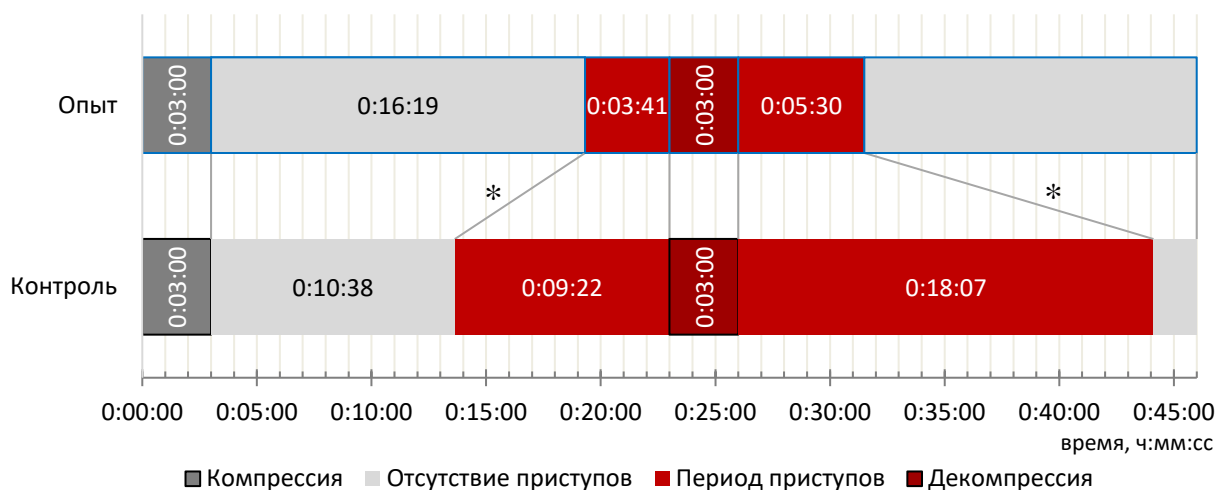
Всех животных наблюдали в течение суток после экспериментальной работы, оценивали выживаемость, а также общее состояние – поддержание позы, активность, наличие аппетита.

По результатам измерений среднее время появления симптомов кислородного отравления у опытной группы составило 16 мин 19 с \pm 01 мин 09 с, у контрольной группы – 10 мин 38 с \pm 00 мин 56 с.

Среднее время стабилизации состояния после извлечения из камеры станда у животных опытной группы составило 5 мин 30 с \pm 01 мин 07 с, у животных контрольной группы составило 18 мин 07 с \pm 01 мин 23 с.

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

Результаты исследования в хронологическом порядке изображены на рисунке 2.

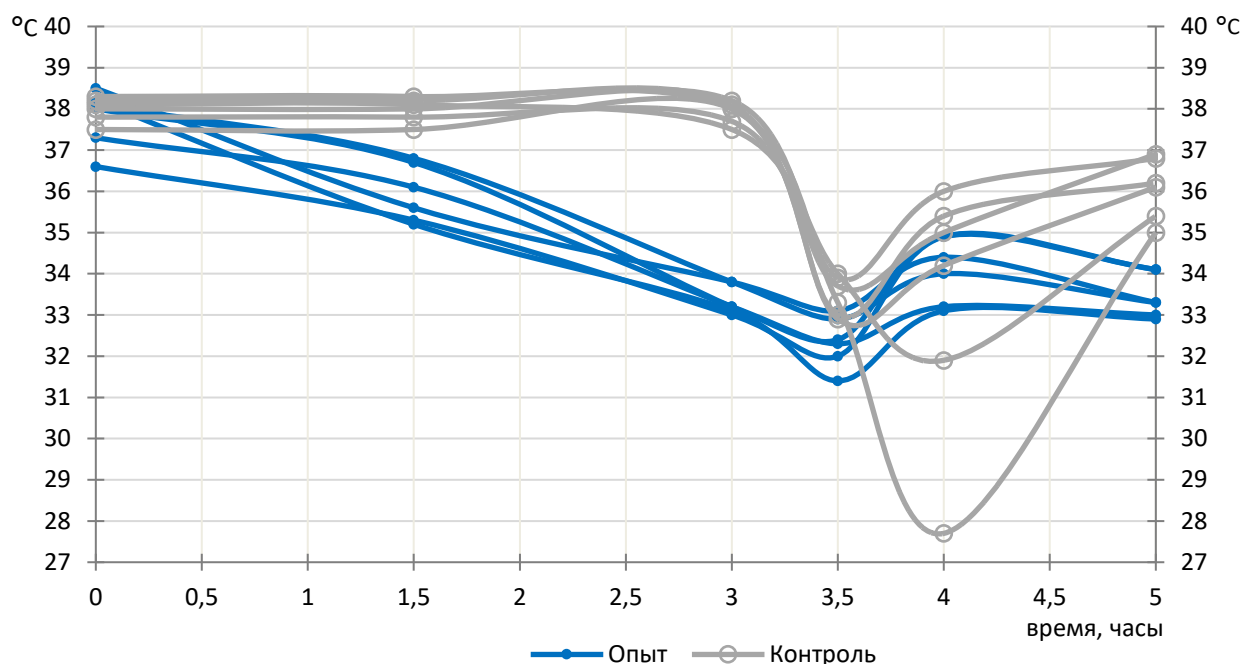


*Отмечены периоды компрессии и декомпрессии, период до начала судорожных приступов и период от начала судорожных приступов до их стойкого прекращения. По оси абсцисс – время в формате ч:мм:сс. Уровень статистической значимости: * – $p \leq 0,0011$.*

Рисунок 2 – Хронологическая карта периодов средней продолжительности основных событий в опытной и контрольной группах

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

Динамика изменения $T_{рек.}$ по каждому животному приведена на рисунке 3.



Значение «0» по оси абсцисс – ректальная температура непосредственно перед в/м инъекцией, «1,5» – через 1,5 ч после в/м инъекции, «3» – через 3 ч после в/м инъекции, «3,5» – сразу после извлечения животного из камеры стенда, «4» – через 30 мин после извлечения из камеры стенда, «5» – через 1,5 ч после извлечения из камеры стенда.

Рисунок 3 – График динамики изменения значений ректальной температуры каждого животного в опытной и контрольной группах

У животных опытной группы начало судорожных приступов отмечалось 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.

После извлечения из камеры стенда среднее значение $T_{рек.}$ животных контрольной группы снизилось на 4,5 °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 камере стенда в процессе декомпрессии.

Через 1,5 ч после извлечения $T_{рек.}$ животных опытной группы восстановилась до значений, зафиксированных непосредственно перед помещением в камеру стенда. Стабилизация температуры у животных контрольной группы проходила с значимым разбросом значений ($\Delta T_{рек.} = 7,3\text{ }^{\circ}\text{C}$), который через 1,5 ч сокращался ($\Delta T_{рек.} = 2,2\text{ }^{\circ}\text{C}$), но ни у одного животного $T_{рек.}$ не восстановилась до значения, зафиксированного перед началом компрессии.

Результаты измерений $T_{рек.}$ у животных позволяют предположить наличие выраженных метаболических нарушений с вовлечением механизма терморегуляции у животных контрольной группы, в то время как у животных опытной группы отмечается относительная стабильность значения $T_{рек.}$ Корреляции между значениями массы животных, температуры и временем появления и прекращения судорожных приступов не обнаружено. На следующие сутки после эксперимента животные обеих групп были активны, состояние – стабильное.

Экспериментальное обоснование применения искусственного гипобиоза для профилактики высотной болезни, возникающей при пониженном барометрическом давлении.

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.

Регистрировали наличие сознания у животного (моргание глаз, попытки целенаправленного удержания позы при изменении положения камеры стенда); 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.

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

Результаты частоты выявления и среднее время появления регистрируемых параметров в каждой группе животных отображены в таблице 1.

Таблица 1 – 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)
$\bar{x} \pm SE_x^+, c$	–	3±2	–
Судороги №1, % (n/N)	0 % (0/8)	100 % (8/8)	12,5 % (1/8)
$\bar{x} \pm SE_x^-, c$	–	20±3	8
Судороги №2, % (n/N)	0 % (0/8)	100 % (8/8)	0 % (0/8)
$\bar{x} \pm SE_x^-, c$	–	56±5	–
Агональное дыхание, % (n/N)	0 % (0/8)	75 % (6/8)	0 % (0/8)
$\bar{x} \pm SE_x^-, c$	–	52±8	–
Апноэ, % (n/N)	0 % (0/8)	100 % (8/8)	0 % (0/8)
$\bar{x} \pm SE_x^-, c$	–	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)

⁺ – \bar{x} – среднее значение, SE_x^+ – стандартная ошибка среднего;
* – n/N: количество животных из группы.

Каждое животное опытной группы перенесло 20-минутную экспозицию без каких-либо видимых нарушений. Симптомов, характерных для критической стадии высотной болезни не отмечено.

У животных группы позитивного контроля среднее время поддержания позы составило 3 ± 2 с, время начала первых генерализованных судорог – 20 ± 3 с, вторых – 56 ± 5 с, начала агонального дыхания (у 6 животных из 8) – 52 ± 9 с, апноэ – 114 ± 26 с.

У всех животных группы позитивного контроля сознание отсутствовало. 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 камеры стенда 2 из 8 животных выжили. У выживших животных наблюдалось нарушение координации движений в течение первых суток. При дополнительном наблюдении, на вторые сутки координация восстанавливалась.

У одного животного из группы негативного контроля наблюдались однократные генерализованные судороги на 56-й секунде экспозиции. По извлечению из камеры 7 из 8 животных группы были активны, нарушений координации движений не наблюдалось. У животного с генерализованными судорогами, отмечено нарушение координации в течение 1 ч. Через 1 ч наблюдения адекватная координация движений восстанавливалась.

Неврологические нарушения у всех животных группы позитивного контроля и у одного животного группы негативного контроля характерны для поражения центральной нервной системы. Отсутствие неврологических нарушений у животных опытной группы является признаком адекватного функционирования центральной нервной системы. Устойчивый положительный результат заключается в общем снижении уровня метаболизма и, как следствие, в увеличении доступности кислорода для тканей центральной нервной системы, в частности - головного мозга.

Экспериментальное обоснование применения искусственного гипобноза для профилактики циркуляторной гипоксии, возникающей под воздействием перегрузок при ускорении.

Вся экспериментальная работа проведена на двух группах животных: опытная, контрольная. 32 особи в опытной группе и 46 в контрольной.

После окончания испытания на центрифуге животное извлекали из камеры стенда и оценивали общее состояние, наличие травм, кровоизлияний, наличие дыхательных движений, сердечных сокращений. Каждому животному с летальным исходом проводилось патологоанатомическое вскрытие с целью установления наличия повреждений внутренних органов и скелета. После извлечения из камеры стенда 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 или обеих 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.

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

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

Основные оцениваемые показатели и расчетные соотношения: величина перегрузки (G); время воздействия перегрузки (с); время восстановления координации (с); выживаемость (%).

Общая оценка состояния животных контрольной и опытной групп, а также выживаемость представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Общее состояние лабораторных животных и выживаемость в зависимости величины перегрузки (+Gz «голова-таз») и ее длительности

Группа	Параметры						
	Величина перегрузки, G	Продолжительность перегрузки, с	Выживаемость, % (n/N)	Сознание, активность	Характер дыхания	Нарушение координации ⁺	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

⁺ – 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 или обеих 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 ($p < 0,01$).

Перегрузка 70 G 140 с привела к гибели 67% животных опытной группы. Перегрузка 30 G продолжительностью 80 с привела к гибели 17% контрольных животных, 40 G 80 с – 50%, 70 G 50 с – 33%, 70 G 80 с – 100%.

Безопасная продолжительность перегрузки 70 G для животных опытной группы составила 110 с, что больше в 5,5 раз ($p < 0,01$) по сравнению с безопасной продолжительностью 20 с для животных контрольной группы.

После воздействия перегрузки 70 G 50 с отмечено, что все животные опытной группы, в отличие от всех животных контрольной группы, были в сознании. Нарушение координации у животных опытной группы было слабо выражено, время восстановления координации $1,8 \pm 0,3$ с, у животных контрольной группы отмечены значительные нарушения, время восстановления – $4,5 \pm 0,3$ с. Время восстановления координации после перегрузки 70 G 50 с у животных опытной группы в 2,5 раза ($p < 0,01$) меньше по сравнению с контрольной группой.

На следующие сутки у 3 (50%) животных контрольной группы 40 G 80 с сохранялся тремор. У остальных животных всех групп каких-либо нарушений координации и других особенностей не наблюдалось.

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 режима перегрузки. По результатам гистологического исследования признаков нарушения целостности тканей не выявлено. Отмечалось полнокровие центральных органов при гибели животных как при 40 G, так и при 70 G для всех групп.

Выявлена 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, гибель животных обусловлена развитием циркуляторной гипоксии.

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 кислородного отравления 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 увеличивает 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 опубликованных работ по теме диссертации:

1. Макаров, А. Ф. Искусственный гипобиоз как способ увеличения безопасной продолжительности динамических перегрузок / А. Ф. Макаров, Ю. В. Ткачук, А. Ю. Шишков // Материалы 17-го Российского Национального Конгресса с международным участием "ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ", Нижний Новгород, 26–29 сентября 2023 года / НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, ФГБНУ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова. – Нижний Новгород: НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, ФГБНУ НИИ медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, 2023. – С. 291-295.

2. 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.

3. 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.

4. Макаров, А. Ф. Искусственный гипобиоз как способ защиты организма в условиях острой гипобарической гипоксии / А. Ф. Макаров, Ю. В. Ткачук // Материалы 4-го Международного Молодёжного Форума "ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ", Светлогорск, 05–07 июля 2022 года. – Светлогорск: НКО АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2022. – С. 152-155.

5. 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.

6. Макаров, А. Ф. Искусственный гипобиоз как способ снижения негативного воздействия кислорода при повышенном парциальном давлении (кислородное отравление) / А. Ф. Макаров, М. А. Котский, И. В. Бухтияров // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 116.

7. 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.

8. Макаров, А. Ф. Гипобиоз / А. Ф. Макаров // Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы: Материалы III Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием, Казань, 16 апреля 2014 года / Сервис виртуальных конференций Рах Grid; ИП Синяев Д. Н.. – Казань: Индивидуальный предприниматель Синяев Дмитрий Николаевич, 2014. – С. 153-154.

Список сокращений и условных обозначений:

$T_{рек}$. – ректальная температура