

*V.S. Novikov, I.V. Fateev, Ye.B. Shustov*

## PROSPECTS AND PHYSIOLOGICAL GROUNDS OF CHOOSING WAYS OF INFLUENCING HUMAN PERFORMANCE UNDER EXTREME CONDITIONS

**Vasily Novikov** – vice-president of Russian Academy of Natural Sciences, chairperson of the Section of Interdisciplinary Problems of Science and Education of Russian Academy of Natural Sciences, member of Russian Academy of Natural Sciences, Winner of the State Prize in Science and Engineering, Honored Science Worker, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: raen.vsn@mail.ru**.

**Ivan Fateev** – Deputy Chief, the department of State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, corresponding member of Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Medicine, St. Petersburg; **e-mail: ivvf@mail.ru**.

**Yevgeny Shustov** – chief researcher, the Institute of Toxicology of the Federal Medical-Biological Agency, professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, member of Russian Academy of Natural Sciences, Winner of the State Prize of the Russian Federation in Science and Engineering, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: shustov-msk@mail.ru**.

*We consider characteristics of human body adaptation under extreme conditions. Modern means of influencing human performance in various types of activities are presented. We specify the key approaches to using pharmaceuticals to maintain and increase performance under extreme conditions. Promising directions for the development of human performance correction tools are revealed.*

**Keywords:** extreme conditions; professional activity; working performance; adaptation; means of correction.

*В.С. Новиков, И.В. Фатеев, Е.Б. Шустов*

## ПЕРСПЕКТИВЫ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СРЕДСТВ КОРРЕКЦИИ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**Василий Семенович Новиков** – вице-президент РАЕН, председатель секции междисциплинарных проблем науки и образования, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РФ, академик, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: raen.vsn@mail.ru**.

**Иван Владимирович Фатеев** – заместитель начальника отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны РФ, член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: ivvf@mail.ru**.

**Евгений Борисович Шустов** – главный научный сотрудник Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства Здравоохранения, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор г. Санкт-Петербург; **e-mail: shustov-msk@mail.ru**.

*Рассмотрены особенности развития адаптационных процессов организма при деятельности человека в экстремальных условиях. Представлены современные средства коррекции работоспособности организма при различных видах деятельности. Отмечены основные подходы к применению фармакологических средств для сохранения и повы-*

*шения работоспособности человека в экстремальных условиях деятельности. Определены перспективные направления разработки средств коррекции работоспособности человека.*

**Ключевые слова:** экстремальные условия; профессиональная деятельность; работоспособность; адаптация; средства коррекции.

В настоящее время ряд отдельных категорий военнослужащих, сотрудников МЧС, МВД и др. выполняют свои функциональные обязанности в условиях повышения интенсивности и продолжительности влияния неблагоприятных факторов профессиональной деятельности. В их числе повышение или снижение температуры окружающей среды, изменение барометрического давления, парциального давления газов вдыхаемого воздуха, интенсивных шумов и вибраций и др. Кроме того, решение задач по предназначению часто сопряжено с интенсивными физическими и/или умственными нагрузками, от качества и надёжности выполнения которых зависит жизнь людей. Следует отметить, что одновременное или последовательное действие нескольких факторов, особенно в условиях повышенной напряжённости, как правило, ведёт к взаимному усилению отрицательного их влияния на организм человека, что способствует снижению эффективности и надёжности выполнения профессиональной деятельности.

Учитывая структурно-функциональное единство адаптационных процессов, можно полагать, что экстремальные состояния, развивающиеся в ходе выполнения профессиональной деятельности человека, имеют общие патогенетические механизмы как у здорового, так и у больного человека. Влияние сверхпорогового раздражителя способствует развитию у здорового человека экстремального состояния, обусловленного ростом предельно допустимого напряжения компенсаторных реакций до развития состояний дезадаптации. У больного человека функциональное состояние и компенсаторные механизмы адаптации уже существенно снижены, и при действии факторов профессиональной деятельности заведомо незначительной интенсивности вероятность формирования экстремального состояния возрастает. В данных условиях

функциональный уровень ключевых систем поддержания гомеостаза организма человека будет недостаточен, а признаки их дисфункции будут иметь свои особенности, обусловленные спецификой патологического процесса. Таким образом, обоснование и разработка подходов, средств и методов коррекции экстремальных состояний актуальна как для медицины труда, так и для клинической медицины.

Необходимо отметить, что одним из основных векторов развития современной медицины является обоснование, разработка и совершенствование «активных» способов коррекции функционального состояния организма человека, обеспечивающих повышение структурно-функциональных резервов организма и сохранение работоспособности человека. Среди них фармакологическая коррекция играет значительную роль в повышении устойчивости и выносливости организма в экстремальных условиях профессиональной деятельности.

Основой коррекции работоспособности организма специалистов, профессиональная деятельность которых связана с выполнением задач в экстремальных условиях, является регуляция психоэмоционального состояния и защита от стресса, экстренное повышение физической и операторской работоспособности, профилактика переутомления, повышение переносимости неблагоприятных климато-географических факторов, экстренное восстановление работоспособности после истощающих нагрузок, ускорение процесса адаптации к новым условиям, оптимизация процессов реабилитации. Общая задача управления адаптационным процессом состоит в обеспечении развития в максимально сокращенные сроки устойчивых форм адаптации, адекватным новым условиям окружающей среды. Способность быстро перестроиться на новый уровень функционирования определяется

стабильностью основных физиологических функций и специфической и неспецифической устойчивостью организма к экстремальным воздействиям [8].

Применение средств коррекции работоспособности человека в экстремальных условиях связано с особенностями их воздействия на структуры центральной нервной системы, процессы энергетического и биосинтетического обеспечения адаптации [4; 5; 7; 14]. При этом могут использоваться стимуляторы, транквилизаторы, актопротекторы, адаптогены и другие средства, обеспечивающие ускорение развития устойчивых форм адаптации и повышение «порога устойчивости» к действию стрессоров. Выбор средства и способа коррекции экстремальных состояний определяется спецификой неблагоприятного фактора, временем, отведенным для коррекции, числом людей, одновременно подлежащих коррекции, возможностью отвлечения их от профессиональной деятельности.

В зависимости от того, в каком режиме – упреждающем, текущем или восстановительном – будет осуществляться коррекция, могут использоваться различные средства [9].

Из набора средств, повышающих неспецифическую резистентность организма в упреждающем режиме целесообразно использовать поливитаминные комплексы с микроэлементами, нестероидные анаболические адаптогены, дневные транквилизаторы, пептидные биорегуляторы.

В режиме текущей коррекции, проводимой непосредственно при воздействии неблагоприятных факторов, ведущим будет использование антигипоксантов, антиоксидантов, актопротекторов, ноотропов, психостимуляторов и др.

На этапе реабилитации наиболее целесообразен прием антиоксидантов, актопротекторов, витаминов, биогенных стимуляторов и биорегуляторов, нестероидных анаболических средств регуляции эмоциональной сферы, антиастенических средств.

На основе устоявшихся подходов к применению фармакологических средств в последние десятилетия продолжаются

разработки новых препаратов селективного действия. Наиболее успешные шаги в этом направлении сделаны в спортивной фармакологии. Одним из перспективных подходов фармакологической коррекции работоспособности следует рассматривать использование препаратов на основе нанотехнологий. В стендовых исследованиях микрогидрина, содержащего в своем составе нанокластеры флаванолов, установлены антиоксидантные свойства. При этом микрогидрин способствовал повышению физической работоспособности бегунов (КМС и МС) на средние дистанции, ускорению восстановления функционального состояния, нормализации концентрации АТФ, лактата, глюкозы и мочевины [13]. Кроме создания принципиально новых соединений на основе нанотехнологий, актуальна разработка пролонгированных форм зарегистрированных лекарственных препаратов, повышающих работоспособность человека.

Другим направлением коррекции функционального состояния с целью повышения работоспособности человека может рассматриваться активация рецепторных белков. Показано, что ядерный рецепторный белок Rev-erb- $\alpha$  контролирует содержание митохондрий и энергопродукцию в мышцах, стимулирует митохондриальный биогенез в скелетных мышцах [25]. Снижение уровня Rev-erb- $\alpha$  приводит к понижению содержания митохондрий, снижению окислительных функций и, как следствие, снижению работоспособности мышц. Активация Rev-erb- $\alpha$  повышает митохондриальную функцию мышц [17; 24]. Таким образом, Rev-erb- $\alpha$  может рассматриваться как мишень, которая улучшает окислительную функцию мышц посредством изменения генных механизмов, контролирующих содержание митохондрий и их функций.

К настоящему времени установлено, что целый ряд пептидных соединений контролирует биосинтез и высвобождение ростовых факторов и вследствие этого стимулирует рост различных органов и тканей, включая скелетные мышцы. К их числу относятся синтетические пептиды релизинга гормона роста (GHRP-2 и

GHRP-6), полипептидгрелин. Перечисленные пептиды стимулируют мышечный рост и проявляют меньше побочных эффектов по сравнению с анаболическими стероидами [16; 18]. Одним из перспективных направлений коррекции работоспособности человека следует рассматривать применение нейропептидов в интраназальной лекарственной форме [5].

Для улучшения переносимости неблагоприятных условий окружающей среды, в частности, в условиях горной местности ряд ученых рассматривают целесообразность применения ингибиторов карбоангидразы – метазоламида и ацетазоламида [1; 19]. Их применение способствует профилактике развития острой горной болезни, увеличению времени пребывания в условиях гипобарической гипоксии и, как следствие, повышению работоспособности организма и эффективности профессиональной деятельности.

Большую и разнообразную группу соединений, повышающих устойчивость организма к вредным воздействиям различной природы, составляют адаптогены. Поиск новых адаптогенов связан с изучением свойств новых растительных компонентов, ранее не использованных в этих целях. Так, курсовое введение экстракта опунции в дозе 400 мг/кг приводило к увеличению длительности плавания и выживания в условиях гипоксии [22]. По результатам экспериментальных исследований [11] установлено, что наличие в субстанции из серпухи венценосной экидистероида делает это растение ценным растительным источником адаптогенов и позволяет рассматривать его в качестве перспективного лекарственного средства. Также было показано, что применение средств на основе сока каллизии душистой, листьев облепихи, порошка из измельченной травы циперуса, флюкоидана (активного компонента бурых водорослей) повышает адаптационные возможности организма при выполнении физических нагрузок, препятствует формированию усталости, способствует более быстрому выходу из состояния физического истощения [22; 23; 26].

Ряд экспериментальных данных ука-

зывает на возможность проявления у производных пиримидинов, в частности у ксимедона и его аналогов, стимулирующих работоспособность свойств (увеличение количества эритроцитов, повышение уровня гемоглобина, улучшение микроциркуляции крови, положительное влияние на реологические свойства крови, активация синтеза пластических веществ (рост уровня общего белка, РНК и ДНК) в тканях, стимуляция обменных процессов и регенерации тканей) [3; 10]. При исследовании эффектов лекарственного средства ксимедон и шести новых производных пиримидина, представляющих собой аналоги ксимедона, на физическую работоспособность крыс показана высокая эффективность их курсового (14 суток) применения по показателям физической работоспособности животных [2].

Предшественники ацетилхолина используются в спорте высших достижений в качестве препаратов, повышающих умственную работоспособность и когнитивные функции [14], при этом отсутствуют данные по применению ингибиторов холинэстеразы в составе схем фармакологической коррекции физической работоспособности у человека. Литературные данные свидетельствуют о перспективности воздействия (главным образом стимуляции) на холинэргическую систему с целью повышения физической работоспособности человека [6; 15]. Учитывая механизмы действия ингибиторов холинэстеразы и особенности реактивности холинэргической системы при физической нагрузке, применение данной группы препаратов совместно со средствами метаболического действия представляется наиболее эффективным.

Следует отметить, что создание новых комбинированных средств, включающих в себя активные вещества, воздействующие на различные точки приложения, в настоящее время является наиболее перспективным направлением фармакологической коррекции работоспособности. Включение в состав одной лекарственной формы препаратов медиаторного и метаболического действия позволяет повысить адаптационный потенциал, воз-

можность выполнения интенсивных физических нагрузок в течение более длительного времени и способствует более быстрому восстановлению после предъявляемых нагрузок.

В последние десятилетия активно развивается генно-ориентированная фармакология. Так, препарат GW 1516 (агонист пролиферирующего пероксисомного  $\delta$ -рецептора) и AICAR (интермедиат генерирования инозинмонофосфата, выступающего в качестве агониста АМР-активированной протеинкиназы) повышают физическую работоспособность человека при регулярных тренировках [14]. GW 1516 активирует АМФ-активированную протеинкиназу и таким образом стимулирует поглощение глюкозы тканями скелетных мышц, а также утилизацию свободных жирных кислот. AICAR стимулирует поглощение в скелетных мышцах глюкозы и увеличивает экспрессию р38-митоген-активированной протеинкиназы типов  $\alpha$  и  $\beta$  [21], а также предотвращает процесс апоптоза путем торможения образования внутри клетки свободных радикалов на основе химически активного атомарного кислорода [20].

Проанализировав современные подходы к выбору средств коррекции работоспособности человека, можно сформулировать следующие направления оптимизации функционального состояния организма, позволяющие повысить эффективность профессиональной деятельности человека в экстремальных условиях. В их числе:

- разработка средств на основе нанотехнологий: создание принципиально новых средств, использование зарегистрированных препаратов по новому назначению;
- разработка и синтез препаратов пептидной природы, в том числе интраназальных форм применения;
- разработка комбинированных лекарственных препаратов с включением в состав средств медиаторного и метаболического действия;
- разработка средств, влияющих на экспрессию генов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ветряков О.В., Быков В.Н., Фатеев И.В., Халимов Ю.Ш. Применение ацетазоламида для профилактики симптомов острой горной болезни при краткосрочном перемещении из среднегорья в высокогорье // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16. № 2. С. 42–48.
2. Зобов В.В., Назаров Н.Г., Выштаклюк Г.Б. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста «Плавание до отказа» // *Экология человека*. 2015. Вып. № 1. С. 28–35.
3. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Нижний Новгород, 2001. 188 с.
4. Каркищенко Н.Н. [и др.]. Очерки спортивной фармакологии. Т. 2. Векторы фармакопротекции. М.–СПб.: Айсинг, 2014. 448 с.
5. Каркищенко Н.Н. [и др.]. Очерки спортивной фармакологии. Т. 3. Векторы фармакорегулирования. М.–СПб.: Айсинг, 2014. 356 с.
6. Медведева Н.А. Симпатические холинэргические влияния на работоспособность и кровоснабжение скелетных мышц: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1989. 43 с.
7. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. СПб.: Наука, 1998. 544 с.
8. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. СПб.: Наука, 1998. 247 с.
9. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.
10. Платонов В.Н., Олейник С.А., Гущина Л.М. Допинг в спорте и проблемы фармакологического обеспечения подготовки спортсменов. М., 2010. 308 с.
11. Плеченко Л.Д. Адаптационные эффекты экидистероидов серпухи венценой // *Труды Коми научного центра*

УрОРАН. 2003. № 17. С. 293–301.

12. Раднаева Д.Б. Адаптогенные свойства и механизмы действия растительного средства «Сок каллизии душистой»: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Улан-Удэ, 2009. 21 с.

13. Сейфулла Р.Д., Рожкова Е.А., Орджоникидзе З.Г. Нанотехнологии в спортивной фармакологии // Вестник спортивной науки. 2009. № 1. С. 28–31.

14. Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. [и др.]. Фармакология спорта / под общ. ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. Киев, 2010. 640 с.

15. Фатеев И.В. [и др.]. Сравнительный анализ изменения холинергической регуляции при однократной и многократной истощающей нагрузке // Биомедицинский журнал Medline.ru. Т. 14. Ст. 20. С. 210–220.

16. Browers S.Y. Unnatural growth hormone – releasing peptide begets natural ghrelin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. № 4. P. 1464–1469.

17. Bugge A. Rev-erb- $\alpha$  and Rev-erb- $\beta$  coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function // Genes. Dev. 2012. V. 26. P. 657–667.

18. Castaneda T.R., Tong J., Datte R., Culler M. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism // Frontiers Neuroendocrinol. 2010. V. 31. № 1. P. 44–60.

19. Gang Zhang, Si-Min Zhou. Antifatigue effects of methazolamide in high-altitude hypoxic mice // Trop. J. Pharmaceut. Res. 2012. V. 11. № 2. P. 209–215.

20. Kim J.E., Kim Y.W., Lee I.K. [at al.]. AMP-activated protein kinase activation by

5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside (AICAR) inhibits palmitate-induced endothelial cell apoptosis through reactive oxygen species suppression // J. Pharmacol. Sci. 2008. V. 106. № 3. P. 394–403.

21. Lemieux K., Konrad D., Klip A. [at al.]. The AMP-activated protein kinase activator AICAR does not induce GLUT4 translocation to transverse tubules but stimulates glucose uptake and p38 mitogen-activated protein kinases and in skeletal muscle // FA-SEB J. 2003. V. 17. P. 1658–1665.

22. Panossian A. Historical overview and perspective // Adaptogens. Leibert Publishing Group, Inc., 2010.

23. Saggu S. Possible mechanism of adaptogenic activity of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) during exposure to cold, hypoxia and restraint (C-H-R) stress induced hypothermia and post stress recovery in rats // Food Chem Toxicol. 2007. V. 45. № 12. P. 2426–2433.

24. Solt L.Y., Wang S., Banerjee T.P. Burris regulation of circadian behavior and metabolism by synthetic Rev-erb agonist // Nature. 2012. V. 485. № 7396. P. 62–68.

25. Woldt E., Sebt Y., Solt L., Burris T.P. Rev-erb- $\alpha$  modulates skeletal muscles oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy // Nat. Med. 2013. V. 9. № 8. P. 1039–1046.

26. Yi-Ming Chen, Yi-Hsin Tsai. Fucoi-dan supplementation improves exercise performance and exhibits anti-fatigue action in mice // Nutrients. 2015. V. 7. № 1. P. 239–252.