

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

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

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ БИОТЕХНОЛОГИИ**

Диссертационный совет Д 03.17.558

На правах рукописи
УДК: 612.2:615.1:615.2:615.6:615.7

Кундашев Улан Кельгинович

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

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек – 2019

Работа выполнена на кафедре базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Научный консультант: зав. лаб. радиационной безопасности персонала ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бунаязна ФМБА России, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор **Барчуков Валерий Гаврилович**

Официальные оппоненты: зав. лаб. радиоизотопных методов исследований ФНБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова», д.м.н., профессор **Ковалёв Георгий Иванович**

начальник научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства Обороны РФ, д.м.н., профессор **Ганопольский Вячеслав Павлович**

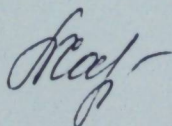
профессор каф. госпитальной терапии КГМА им. И. К. Ахунбаева, д.м.н., профессор **Чонбашева Чолпон Кенешевна**

Ведущая (оппонирующая) организация: ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, Волгоградская область, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1).

Защита диссертации состоится 6 сентября 2019 г. в 12 часов в конференц-зале на заседании диссертационного совета Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии и Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики по адресу: Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И. К. Ахунбаева, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. Код доступа к онлайн защите диссертации в ZOOM webinar 8607586340.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И. К. Ахунбаева, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92 (<http://kgma.kg>) и библиотеке НАН КР, 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.м.н., доцент



Т.С. Сабирова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Основными требованиями современной законодательно-нормативной базы по охране труда является обеспечение персонала производства безопасными условиями на рабочем месте [Закон КР «Об охране труда» №142 от 26.07.2016]. Это определяет необходимость разработки соответствующих мер по предупреждению негативного воздействия факторов производства на организм работников. В случае невозможности обеспечить комфортную для организма производственную среду и должные санитарно-гигиенические условия техническими средствами возникает необходимость обеспечить быструю адаптацию организма работника к негативным факторам производства и внешней среды.

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

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

Однако до настоящего времени остается открытым вопрос: как лекарственные средства (ЛС) влияют на профессиональную деятельность человека в этих условиях. Имеются отдельные публикации [Васильев П.В. и др. 1971; Коростовцева Н.В. 1976; Бобков Ю.Г. и др. 1984; Морозов И.С. и др., 1990; Костюшов Е.В. и др. 1994 г.], как правило, посвященные одному из лекарственных препаратов (ЛП) или, в лучшем случае, классу препаратов, где исследовано влияние на работоспособность в целом и ее предикторы, характерные для соответствующего типа профессиональной деятельности. Системных исследований, позволяющих установить закономерности и характерные особенности, присущие тому или иному классу ЛП до настоящего времени не проводилось. Это не позволяет обоснованно рекомендовать ЛП, которые могли бы быть использованы у шахтеров высокогорных шахт.

С учетом того, что сегодня труд шахтера во многом механизирован и носит характер операторского, то актуальной проблемой является анализ спектра фармакологической активности типичных представителей основных классов ЛС на основные предикторы качества операторского труда. Такой подход позволяет отобрать такой круг ЛП, которые могли бы быть использованы у шахтеров высокогорных шахт для коррекции адаптации к комплексу профессиональных факторов высокогорных шахт. Исходя из общей концепции развития здравоохранения, эта проблема также является актуальной, поскольку профилактика обострений и лечение хронических форм заболеваний (сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, желудочно-кишечного тракта и т.д.) является прерогативой амбулаторного звена [Закон КР «Об охране здоровья граждан в КР» № 6 от 09.01.2005], когда зачастую лечение идет в условиях продолжающейся профессиональной деятельности.

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

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

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

Задачи исследования

1. Исследовать корректорные эффекты типичных представителей основных классов лекарственных средств медиаторного и метаболического типа действия на предикторы, обеспечивающие высокое качество профессиональной деятельности.

2. Исследовать влияние факторов, характерных для среднегорья и высокогорья, на функциональное состояние органов и систем организма человека, отвечающих за высокое качество профессиональной деятельности.
3. Оценить возможность использования лекарственных препаратов с выраженными актопротекторными и противогипоксическими свойствами на функциональное состояние органов и систем организма человека, отвечающих за высокое качество профессиональной деятельности в условиях среднегорья и высокогорья.
4. В условиях реальной профессиональной деятельности высокогорного рудника исследовать характер изменений основных предикторов качества профессиональной деятельности шахтеров, и возможности адаптации их организма к комплексу этих факторов.
5. В реальных производственных условиях исследовать возможность применения лекарственных препаратов, обладающих корректорными свойствами, на основные предикторы качества профессиональной деятельности и процессы адаптации к условиям труда на высокогорном руднике, выявленные на предыдущих этапах исследования.

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

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

Исследования фармакологической активности ЛП метаболического типа действия позволили установить, что по сравнению с препаратами медиаторного типа действия они менее выражено влияют на основные предикторы качества

деятельности операторского типа. Но при этом предупреждают развивающееся утомление при монотонной операторской деятельности, чему способствует, наряду с метаболическими эффектами, наличие в спектре их фармакологической активности положительного инотропного действия на сердечную мышцу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Препараты медиаторного типа действия при их приеме в условиях выполнения профессиональной деятельности в зависимости от класса изменяют основные предикторы ее качества. В частности, ЛП бензодиазепинового ряда оказывают отрицательное действие, как на сенсорные, так и моторные предикторы качества операторской деятельности, что в целом приводит к достоверному ухудшению ее в целом, ЛП адренергического типа действия, обладающие миметической активностью, улучшают сенсомоторные компоненты, но расстраивают

тонкие моторные функции, а бета-блокаторы, наоборот, улучшают тонкие моторные компоненты, но при этом ухудшаются сенсомоторные показатели операторской деятельности. ЛП холинергического типа действия не приводят к достоверным ухудшениям психофизиологического состояния, но имеющиеся тренды, в целом, приводят к снижению качества операторской деятельности.

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

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

Апробация результатов исследования. Результаты исследований доложены и обсуждены на: Российской научной конференции: «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы» (СПб., ВМА им. С.М. Кирова, 1994); Научно - практической конференции «Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины» (Москва, 1994); 2-ом Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1995); 2-ом съезде Российского

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

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

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

Структура и объем диссертации

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

Диссертационная работа изложена на 243 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 60 таблицами, 5 рисунками, 3 формулами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе (обзор литературы) «Необходимость и возможность фармакологической коррекции функционального состояния организма и работоспособности горняков высокогорных шахт» автором проведен анализ путей фармакологической коррекции профессиональной деятельности специалистов в неблагоприятных условиях, который показал большие возможности для решения этой проблемы. По результатам обобщения представленных данных автором обоснована необходимость фармакологической коррекции функционального состояния и работоспособности человека препаратами метаболического типа действия в условиях высокогорья.

Глава 2. «Материалы и методы исследования». При выполнении работы использовался комплексный методологический подход, включающий в себя исследование функционального состояния организма операторов и качества их деятельности.

Предмет исследования – изучение функционального состояния организма и операторской деятельности специалистов в условиях высокогорья. Основными

исследуемыми факторами были операторская деятельность, горная гипоксия и профессиональная деятельность шахтеров высокогорного рудника.

Объекты исследования – мужчины – добровольцы и лекарственные препараты, являющиеся типичными представителями основных классов лекарственных средств, с целью выявления закономерностей их действия на характер профессиональной деятельности специалистов операторского труда. При этом эффект взятых для исследования препаратов оценивался по степени изменений функционального состояния организма и работоспособности в ряде тестов до и после выполнения дозированного объема нагрузки.

Всего в исследовании приняло участие 204 мужчин - добровольцев в возрасте 18 - 36 лет. В *стендовых исследованиях* приняли участие 98 испытуемых. В *условиях десятидневной адаптации к среднегорью* – 13 человек, *трехдневной адаптации к высокогорью* – 35 человек. При изучении влияния ЛП на профессиональную деятельность специалистов в условиях вахтового метода организации труда на высокогорном руднике Кумтор участвовали 58 шахтеров, 40 человек – в летний период и 18 человек в зимний период. Перед началом исследований у каждого испытуемого было получено устное информированное согласие.

Методы оценки психофизиологического состояния. Субъективное состояние и состояние систем, обеспечивающих высокое качество профессиональной деятельности испытуемых, оценивали с помощью ряда общепринятых методик (табл. 1).

Таблица 1 - Методики исследования психофизиологического состояния

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

Простую сенсомоторную реакцию, реакцию выбора, критическую частоту световых мельканий, распределение внимания и реакцию на движущийся объект в экспедиционных условиях исследовали на портативных приборах, сконструированных в НИИ Фармакологии РАН.

Непрерывную операторскую деятельность моделировали на базе ПЭВМ, с помощью пакета программ, позволяющего имитировать эту деятельность.

Особенностью этого метода является то, что оценка психофизиологического состояния и качества операторской деятельности осуществляется в реальном режиме времени, независимо от испытуемого и без отрыва его от выполнения поставленной операторской задачи.

Методы исследования сердечно - сосудистой системы (ССС). Функциональное состояние ССС оценивали по показателям минутного (МО) и ударного объемов (УО) крови, частоты сердечных сокращений (ЧСС), общего периферического сопротивления (ОПС), систолического (АДС) и диастолического артериального давления (АДД). АДС и АДД определяли тонометром по методу Короткова. УО измеряли методом тетраполярной реографии по М.И. Тищенко [Полищук В.И., Терехова Л.Г., 1983.] на портативном реографе РКП-01. Из реограммы определяли ЧСС и рассчитывали МО и ОПС.

Биохимические и гематологические методы исследований. В работе были использованы общепринятые биохимические и гематологические методики (табл. 2), позволяющие оценить основные показатели белкового, жирового и углеводного обмена, принимающих участие в энергообеспечении клетки.

Таблица 2 - Стандартные биохимические и гематологические методики исследования

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

Для оценки состояния САС исследовали экскрецию с мочой адреналина, норадrenalина, ДОФА и дофамина, а также продуктов их деградации (ванилилминдальной кислоты (ВМК).

Определение экскреции с мочой катехоламинов проводилось путем одноэтапного разделения [Atack C.V., Magnusson T. 1970.] исследуемых веществ на катионообменнике Dowex AG 50. Для определения концентрации катехоламинов в полученных фракциях использовали тригидроксинидоловый метод [Соминский В.Н., Ткачева Э.Т., Ивкина Т.М. 1982].

Организация исследований и исследуемые ЛП. Исследование по оценке влияния типичных представителей основных классов ЛС на функциональное состояние человека, выполняющей модельную деятельность операторского типа

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

В первой серии испытуемые (10 чел.) получали плацебо и затем через каждые 5 суток последовательно один из следующих ЛП медиаторного типа действия: галоперидол (Гедеон Рихтер А.О., Венгрия), пророксан (Фармакон ОАО, Россия), гамибазин (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия), феназепам (Акрихин ХФК ОАО, Россия). Во второй серии испытуемые (10 чел.) аналогичным образом получали плацебо и 4 других препарата: вальпроат натрия (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия), экстракт красавки (бекарбон табл. 10 мг, Татхимфармпрепараты ОАО, Россия), изопреналин (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия), йохимбина гидрохлорид (Фармацевтическая компания «Здоровье» ООО, Украина). В третьей серии испытуемые (10 чел.) получали плацебо и через 5 суток - мезокарб (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия). В четвертой серии испытуемые (8 чел.) получали плацебо и через 5 суток – пропранолол (Исис - Хеми ГмБХ, Германия). Препараты и плацебо принимали однократно (табл. 3).

Таблица 3 - Дозы ЛП и интервал времени между приемом и началом модельной ОД

Препарат	Доза	Начало работы
Галоперидол	1,5 мг	60 мин
Пророксан	30 мг	60 мин
Йохимбина гидрохлорид	10 мг	60 мин
Пропранолол	40 мг	60 мин
Мезокарб	10 мг	60 мин
Изопреналин	10 мг	30 мин
Экстракт красавки	20 мг	60 мин
Гамибазин	3 мг	30 мин
Вальпроат натрия	0,5 г	30 мин
Феназепам	1 мг	60 мин

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

После приема ЛП испытуемые в течение 4-х часов осуществляли модельную операторскую деятельность (ОД) с помощью комплексной компьютерной методики «Капитан Немо» [Морозов И.С., 1992]. При этом у них определяли следующие психофизиологические параметры: латентный период простой и сложной (реакция выбора) сенсомоторной реакции на зрительный стимул, а также показатели реакции на движущийся объект (РДО), объема, устойчивости и распределения внимания и объема кратковременной зрительной памяти. По завершении работы у исследуемых измеряли показатели центральной гемодинамики (АДС, АДД, ЧСС, УО, МО и ОПС) и определяли уровень

статического тремора кисти руки [В.В. Жеглова, 1990], а также забирали мочу на определение катехоламинов.

Для оценки психофизиологического состояния и качества ОД при использовании препаратов метаболического типа действия использовали дизайн исследования, аналогичный предыдущей серии.

В серии с исследованием этилтиобензимидазола гидробромид (2-ЭБГ) и мексикс приняло участие по 10 человек в группе. В остальных сериях в каждой группе было по 8 человек. Изучаемые ЛП: 2-ЭБГ, адамантилбромфениламин (АБФ) (ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО», Россия); меклофеноксат (Гедеон Рихтер, Венгрия); мексикс (ЗАО «Корпорация Олифен», Россия); бефол (ОТО НИИ фармакологии РАМН); гидазепам (ОТО НИИ фармакологии РАМН).

Все исследования были организованы таким образом, чтобы в каждой серии была обязательна группа сравнения, получавшая плацебо и эти же исследуемые, входили в группы получавшие ЛП. Таким образом, были сформированы парные выборки. Использованный в данных исследованиях подход позволил исключить из анализа индивидуальные особенности испытуемого-добровольца [Сепетлиев Д.А. 1968]. Препараты и плацебо принимали однократно. Дозы и начало тестирования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Исследуемые ЛП и интервал времени от приема до начала модельной ОД

№	Препарат	Доза	Начало работы
1	АБФ	100 мг	60 мин
2	2-ЭБГ + АБФ	250 мг + 100 мг	60 мин
3	Меклофеноксат	200 мг	60 мин
4	Гидазепам	50 мг	60 мин
5	Бефол	20 мг	60 мин
6	Мексикс	500 мг	60 мин
7	Плацебо	500 мг	60 мин

В исследовании влияния 10 - суточного пребывания на высоте 1670 м приняло участие 13 здоровых добровольцев - мужчины в возрасте 21-26 лет. После прибытия в лагерь испытуемые проходили обучение ОД с использованием ПЭВМ по программе "Капитан Немо" и у них на следующий день на фоне однократного приема плацебо проводилось 60-минутное тестирование, на следующий день тестирование повторяли на фоне однократного приема комбинации ЛП АБФ и 2 - ЭБГ. Через 10 дней тестирование повторяли в таком же порядке. В обоих случаях соблюдался дизайн двойного слепого исследования.

В период с 9 до 17 часов за час до начала тестирования испытуемые получали комбинацию ЛП или плацебо. За 15 мин до приема ЛП или плацебо измеряли УО, ЧСС, системное АД. В этот же период испытуемые заполняли опросник САН. После проведения тестирования по программе "Капитан Немо", в течение которого исследовались психофизиологические показатели и качество ОД(60 мин), указанная процедура обследования повторялась в обратном порядке.

При этом после замера показателей центральной гемодинамики испытуемые выполняли дозированную физическую работу на велоэргометре при нагрузке 100 Вт в минуту в течение 5 минут. После физической нагрузки в положении сидя у испытуемых измеряли АД и УО. Для исследования динамики восстановления ССС замеры повторяли через 8 минут.

Изучение возможности коррекции адаптивных реакций человека в условиях высокогорья при краткосрочных перемещениях выполнены с участием 35 мужчин-добровольцев в возрасте 21-35 лет в дизайне двойного слепого рандомизированного исследования. Испытуемые находились в базовом лагере (1670 м над ур.м.) 30 суток. Первая неделя была отведена на адаптацию к условиям среднегорья. На 7 день пребывания из испытуемых в случайном порядке было сформировано 5 групп, каждая по 7 человек. В течение последующих 5 дней испытуемые проходили фоновое обследование тех же показателей, что и в предыдущей серии. В последующие 5 дней (13-17 дни пребывания в базовом лагере), проводили исследования с экстренным перемещением добровольцев в высокогорье на высоту 3750 м. над ур. м. В 7 часов 30 минут добровольцы получали половину дневной дозы исследуемых ЛП или плацебо (2-ЭБГ 125 мг, АБФ 100мг, комбинацию 2-ЭБГ 125 мг с АБФ 100мг или гипоксен 250 мг). После этого на автомашине их перевозили по необустроенной серпантинной грунтовой дороге из базового лагеря на высоту 3750 м над уровнем моря.

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

В серии исследований с трехсуточным пребыванием в условиях высокогорья дизайн исследования был, как и в серии с трехчасовым пребыванием в высокогорье, за исключением того, что для исследования было сформировано 3 группы по 7 человек в каждой (первая группа принимала плацебо, вторая комбинацию 2-ЭБГ 125 мг с АБФ 100мг и третья группа принимала гипоксен – 500 мг). В первый день перед подъемом испытуемые принимали половинную дозу, а вторую сразу после подъема, на второй и третий день однократно полную дозу. Обследование проводили через 3 часа после прибытия в высокогорье и через час после приема ЛП на 3 сутки в первой половине дня. В отличие от предыдущей серии изменения метаболитов, участвующих в энергетическом обмене, оценивали по их содержанию в капиллярной крови (для чего ее собирали и высушивали на фильтровальной бумаге, а затем для измерения по специально разработанной методике делали кислые элюаты), а также оценивали содержание эритроцитов и лейкоцитов и формулу крови. Капиллярную кровь на исследования метаболитов забирали в 1 и 3 сутки пребывания на высоте, а для исследования

гематологических показателей до подъема в высокогорье, на 1 и 3 сутки пребывания в условиях высокогорья.

Исследования по изучению возможности коррекции адаптивных реакций организма горняков к условиям труда на высокогорной шахте были проведены в двух экспедициях в январе (зима), и в июле (лето) на высокогорном руднике Кумтор (высота 3600 - 4200 м над уровнем моря) с участием 58 мужчин – добровольцев в возрасте 22-45 лет, работающие проходчиками и бурильщиками по вахтовому методу организации труда в режиме 15 дней работы по 12 часов и 15 дней отдыха в низкогорье или в среднегорье.

По прибытии на рудник и перед проведением исследований испытуемые проходили медицинское обследование. За один день до начала вахты на руднике было проведено случайное распределение добровольцев по группам. Психофизиологическое состояние и состояние ССС оценивали по тем же методикам, что и в предыдущих сериях исследований. В качестве тест - нагрузки была взята работа на велоэргометре. Первая нагрузка определялась из расчета 1 Вт на 1кг массы исследуемого. В течение 5 минут испытуемый на велоэргометре выполнял физическую нагрузку со скоростью педалирования 60 оборотов в минуту. После первой нагрузки испытуемому представлялся 3-х минутный отдых. В это время измеряли показатели АДС, АДД, ЧСС и ВПДР на свет и звук. Затем во время второй нагрузки испытуемым давалось на 50 Вт нагрузки больше, чем при первой, но при этом скорость педалирования сохранялась. После второй физической нагрузки испытуемым представлялся 30 минутный отдых, после чего измерения исследуемых показателей повторяли. Оценку функционального состояния проводили на 1-2 сутки, 7-8 сутки и на 13-14 сутки. ЛП принимали три раза только в день проведения исследования. Прием осуществляли за час до проведения исследований. Такой подход позволил оценить степень коррекции адаптивных сдвигов исследуемыми ЛП в течение вахты.

В летней серии исследований было сформировано 3 группы по 6 человек в каждой. Первая группа принимала плацебо, вторая 2 - ЭБГ и третья комбинацию 2 - ЭБГ и АБФ. *В зимней серии* исследований было сформировано 6 групп. В 1-й и 2-ю группы вошло по 7 человек в каждую, в 3 и 4 группы - по 9 человек, в 5 - 6 группы - по 3 человека, а в контрольную группу - 5 человек. Шахтеры во 2 и 6 группах принимали комбинацию 2-ЭБГ и АБФ, а в 4 группе 2-ЭБГ. Каждая группа, принимающая ЛП, имела группу контроля: 1 группа была контрольной для 2 группы, 3 для 4, а 5 для 6. В контрольных группах исследуемые принимали плацебо. Доза ЛП в обеих сериях исследований составила: 2 - ЭБГ -125 мг, комбинация ЛП 2-ЭБГ 125 мг + АБФ 100 мг и Плацебо - 100 мг.

Статистические методы. Полученные данные были обработаны методами вариационного и многомерного анализов. Из методов вариационного анализа использованы как параметрические, так и непараметрические методы для парных

и несвязанных выборок [Сепетлиев Д.А., 1968.]. Обработку данных и составление пакета программ осуществляли на ПЭВМ типа IBM PC/XT. Для сбора данных, их хранения и осуществления операций над ними использовали программу "Ребус". Расчеты проводили с применением пакета прикладных программ "STATGRAF". Графические работы выполнены с применением пакета программ "Microsoft Word для Windows".

Глава 3. «Влияние типичных представителей основных лекарственных групп препаратов на функциональное состояние и основные предикторы качества профессиональной деятельности человека». Имеющиеся литературные данные [Васильев П.В. и др. 1993] свидетельствуют, что влияние ЛП на качество профессиональной деятельности неоднозначно. Целый ряд современных синтетических ЛС имеют структурное сходство с эндогенными нейромедиаторами. Связываясь с соответствующими рецепторами, они действуют как их агонисты или антагонисты.

Результаты исследований по оценке влияния типичных представителей ЛС медиаторного типа действия на функциональное состояние человека, выполняющего модельную деятельность операторского типа, проведенные в стендовых условиях, свидетельствуют о том, что все исследуемые ЛП в большей или меньшей степени способствовали изменению отдельных показателей модельной ОД (табл. 5).

Таблица 5 - Сводная таблица изменений основных предикторов качества ОД

Показатель	Галоперидол	Пророксан	Йохимбин	Пропранолол	Мезокарб	Изопrenalин	Бекарбон	Гамбазин	Натрия вальпроат	Феназепам
Сенсомоторное реагирование	--	+	+	-	++	-	+	+	+	--
Сенсомоторная координация	±	-	--	+	-	-	-	-	-	-
Тонкие моторные компоненты	±	--	-	++	+	--	-	-	--	-
Аналитические функции оператора	±	+	++	±	±	-	+	+	+	-
Внимание	±	-	-	±	++	-	-	+	-	-
Оперативная память	+	--	+	+	+	+	+	+	+	-
ИПКД (балл)	+	-	-	-	+	--	-	+	+	--

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

Как видно из таблицы 5, назначение центрального дофаминолитика (галоперидола) приводит к ухудшению преимущественно простых сенсомоторных компонентов ОД. В то время, как ЛП, влияющие на α -адренорецепторы (пророксан и йохимбина гидрохлорид), изменяют в большей степени ее сложные сенсомоторные компоненты.

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

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

Изменение функциональной активности холинорецепторов не приводит к статистически достоверному ухудшению показателей ОД. Спектр фармакологической активности вальпроата натрия (стимулятора ГАМК - ергических процессов), практически полностью повторяет характер изменений при приеме блокатора м - холинорецепторов - экстракта красавки.

В значительной степени психофизиологическое состояние ухудшается при назначении бензодиазепинового анксиолитика - феназепама, что сопровождается негативной динамикой показателей сенсомоторного реагирования и координации, нарушением тонких моторных компонентов.

Для анализа изменений качества ОД под влиянием ЛП медиаторного типа действия была проведена оценка разницы между величинами ИПКД в группах испытуемых, принимавших ЛП и плацебо. В таблице 5 видно, что при приеме мезокарба, вальпроата натрия и гамбазина ИПКД был несколько выше, чем в группе плацебо, несмотря на ухудшение некоторых психофизиологических функций. Расстройство сенсомоторного реагирования при приеме галоперидола компенсировалось улучшением других психофизиологических параметров, что сохраняло величину ИПКД на уровне плацебо.

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

Анализируя полученные данные по влиянию исследуемых ЛП на показатели центральной гемодинамики можно заключить, что наиболее значимое влияние на ССС оказывают периферические α - адреноблокаторы. Для всех α -адреноблокаторов, как центральных, так и периферических характерно

регулирующее действие на тонус сосудов.

У β - адреноблокаторов основной гемодинамический эффект связан с наличием отрицательного хронотропного действия. При этом отмечается снижение и сократительной способности сердечной мышцы, и пульсового давления (табл. 6).

Таблица 6 - Сводная таблица гемодинамических эффектов исследуемых препаратов

Показатель		Галоперидол	Пророксан	Йохимбин	Пропранолол	Мезокарб	Изопреналин	Бикарбон	Гамибазин	Натрия вальпроат	Феназепам
АД (мм.рт.ст.)	АДС	+	+	+	-	±	±	±	+	-	+
	АДД	+	+	±	+	+	--	±	+	-	+
ЧСС (уд/мин)		+	+	+	--	-	+	-	+	±	+
Ударный объем (мл)		±	++	+	-	-	+	+	+	+	+
Минутный объем (л)		±	++	±	-	-	+	±	+	-	++
ОПС (дин с/см^2)		±	--	±	+	+	-	±	+	+	--

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

Периферический м-холинolitik практически не оказывает существенного действия на показатели центральной гемодинамики, в то время как центральный н-холингомиметик способствует некоторому возрастанию всех исследуемых гемодинамических показателей. Под влиянием натрия вальпроата несколько снижается АД, но при этом имеется тенденция к положительному инотропному действию. Все исследуемые показатели возрастают при введении бенздиазепаинового транквилизатора, причем МО - статистически достоверно.

Обобщая полученные данные, следует оценить, насколько качество профессиональной деятельности, а в нашем случае это ИПКД, зависит от изменений, вызываемых приемом исследуемых ЛП в функциональном состоянии ЦНС и симпати-адреналовой системы (САС).

Возможным инструментом для выявления закономерностей адаптации организма к воздействию фактору является корреляционный анализ. Показано, что с напряжением адаптивных процессов изменяемость физиологических, гемодинамических и биохимических показателей возрастает.

Это сопровождается возрастанием величины и числа коэффициентов корреляций. По завершении этих процессов величина и число коэффициентов корреляции снова снижаются. Это и является объективным критерием выявления перехода организма на новый уровень функционирования.

Как отмечено выше, в настоящее исследование были взяты ЛП, в той или иной степени, влияющие на синаптическую передачу. При этом следует отметить, что на качество ОД, по результатам проведенных исследований, существенное влияние оказывает САС. Для того, чтобы оценить возможность этого предположения применительно к настоящему исследованию, определена величина корреляционных пар между психофизиологическими показателями (предикторами качества операторской деятельности) и показателями экскреции с мочой катехоламинов, их предшественников и ВМК. Такой подход позволил выявить те ЛП, которые наиболее существенно влияют на САС и, как следствие, на качество операторской деятельности. В результате проведенного корреляционного анализа для каждого ЛП была получена корреляционная матрица, из которой были выбраны коэффициенты корреляции с достоверным уровнем.

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

При сравнении этих данных с ИПКД установлено, что в группах, где число корреляционных пар меньше или равно плацебо, ИПКД выше плацебо. В группах, где число корреляционных пар больше, чем в группе плацебо, наоборот, показатель качества ОД ниже, чем в группе плацебо.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ЛП медиаторного типа действия оказывают выраженное влияние на функциональное состояние систем, отвечающих за качество ОД, что необходимо учитывать при приеме их в качестве корректоров в условиях высокогорья. При этом позитивным действием на качество ОД обладают те ЛП, которые в той или иной степени повторяют или находятся в таком же тренде изменений, как физиологические реакции организма на операторскую нагрузку.

Однако для решения вопроса возможности ускорения адаптации человека, выполняющего профессиональную деятельность, к условиям высокогорья кроме коррекции нейротрансмиттерной необходима коррекция процессов энергообразования в

клетке. Как известно, такими свойствами обладают ЛП, способные корректировать те или иные звенья системы энергообеспечения клетки. Поэтому далее был проведен блок исследований, где в качестве исследуемых ЛП были взяты ЛП с антигипоксической и актопротекторной активностью, а также ЛП, имеющие в спектре своей активности как способность регулировать как метаболические процессы в клетке, так и нейротрансдукцию. Основным показателем, обеспечивающим качество профессиональной деятельности на высоком уровне, был взят критерий утомления. Для этого объем выполняемой программы был разделен на две части. Каждая выполнялась по два часа. В последующем при анализе результатов первая часть сравнивалась со второй.

В результате проведенных исследований ЛП этой группы было установлено, что взятая в качестве модели ОД, выполняемая в течение 4-х часов, вызывает достаточно выраженное утомление, о чем свидетельствуют ухудшающиеся показатели психофизиологического состояния во второй половине деятельности по сравнению с первой.

Исследуемые ЛП в той или иной степени способны стабилизировать психофизиологическое состояние во второй части исследования по отношению к первой. Наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у комбинации ЛП 2 - ЭБГ с АБФ. Эти ЛП при их приеме за час до тестирования способны, несмотря на накапливающуюся усталость во 2 половине деятельности, повышать ИПКД, что является следствием позитивного их действия на тонкие моторные компоненты и оперативную память. Однако некоторое увеличение времени сенсомоторного реагирования определило необходимость обратить внимания на депримирующий эффект 2 - ЭБГ.

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

Препараты бета-блокаторов, реализующие свой эффект с участием медиаторных систем за счет вмешательства в метаболизм клетки, в отличие от классических ЛП медиаторного типа действия, исследованных в первой группе, не оказывали отрицательного действия на психофизиологическое состояние.

Несмотря на выраженное влияние меклофеноксата на образование макроэргов [Романов В.В., 1981] в клетке, его прием существенно ухудшал психофизиологическое состояние, что возможно связано с его выраженным холинопозитивным действием, что не позволяет развиваться положительному действию на энергообразование в клетке.

ЛП с метаболическим типом действия имеют особенности и по влиянию их и на показатели гемодинамики. Так, четырехчасовая ОД, приводит к снижению системного АД. В качестве компенсации отмечается повышение ЧСС, что позволяет усилить перфузию органов и систем организма и тем самым обеспечить необходимый объем наработки энергии. Однако прием исследуемых ЛП, и в частности комбинации 2 - ЭБГ с АБФ и меклофеноксата в отличие от соответствующей группы плацебо не приводил к статистически достоверному увеличению этого показателя, позволяющему в группе плацебо обеспечить необходимый уровень снабжения организма энергоресурсами. Это обусловлено способностью этих ЛП активировать процессы энергообразования в органах и системах организма.

АБФ, будучи регулятором калиевых каналов, недостаток кровоснабжения при монотонной деятельности компенсировал увеличением УО. Бета-блокатор, являясь опосредованным серотонинимитиком, способствует увеличению тонуса гладкой мускулатуры стенок сосудов и этим, возможно, и обусловлено повышение АДД в нашем исследовании.

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

По регуляции функциональной активности ССС наиболее выраженным действием обладает комбинация ЛП, на второе место можно поставить АБФ и мексидин, на третье - бета-блокатор, и практически не оказывал влияния на ССС глицерилфосфат.

Оценивая состояние ЛП на САС, являющееся ключевой при обеспечении высокого качества профессиональной деятельности, следует отметить, что в группе плацебо, так же, как и в предыдущей серии, отмечается ее активация во время модельной деятельности, причем в большей степени основного медиатора, регулирующего ее - норадреналина. Следует отметить, что ЛП меклофеноксат, комбинация 2- ЭБГ с АБФ и мексидина способствовали меньшей экскреции норадреналина по сравнению с группой плацебо. Об этом позволяет судить тот факт, что если в группе плацебо эти изменения были достоверны, то в группах, принимающих указанные ЛП, таких изменений не отмечалось. Остальные исследованные ЛП существенного влияния на активность САС не оказали. Скорость экскреции всех исследованных метаболитов была практически такая же, как и в соответствующих группах плацебо. С учетом того, что в группах, принимающих меклофеноксат, комбинацию 2 - ЭБГ с АБФ и мексидина не отмечалось статистически достоверного увеличения скорости экскреции норадреналина, а в тоже время в группе плацебо такие изменения отмечались, можно сделать вывод о том, что эти ЛП обеспечивают нейроны необходимым количеством макроэргов. Такое действие ЛП следует рассматривать как положительное, т.к. это способствует увеличению функциональных резервов

организма и повышению его устойчивости, в том числе и к неблагоприятным факторам производственной среды.

Таким образом, для решения основной проблемы - повышения активности процессов адаптации к экстремальным факторам, наиболее предпочтительными являются ЛП, обладающие метаболическим действием. Из этой группы ЛП для дальнейшего изучения возможности коррекции процессов адаптации к производственной деятельности в условиях высокогорной гипоксии целесообразно исследовать ЛП, обладающие антигипоксической и актопротекторной активностью.

Глава 4. «Фармакологическая коррекция функционального состояния человека при краткосрочной адаптации к условиям высокогорья».

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

Прием 2 - ЭБГ в условиях высокогорья приводил к усилению метаболизма глюкозы. Этим определяются его корректорные эффекты на уровне энергетического обмена. Способность этого ЛП ускорять наработку короткоживущих ферментов цикла Кребса способствует ускорению наработки макроэргов и снижению уровня недоокисленных продуктов углеводного обмена, что в свою очередь оптимизирует сократительную функцию сердечной мышцы в первые часы воздействия компенсированной гипоксии. Эти изменения в условиях компенсированной гипоксии можно трактовать и как синдром "острого утомления" миокарда. Однако данные по физической нагрузке в этих условиях свидетельствуют об отсутствии ухудшения насосной функции сердечной мышцы, что можно было бы ожидать при правомерности этой гипотезы. По имеющимся литературным данным это является причиной и анксиолитических эффектов бемитила [Барчуков В.Г. 1989].

Спектр фармакологической активности АБФ несколько отличается от такового у 2 - ЭБГ. Наличие ранее описанных мембранопротекторных свойств [Морозов И.С., 1984] обуславливает снижение экскреции с мочой общего белка и билирубина при приеме этого ЛП. В первом случае это связано с уменьшением проницаемости почечного фильтра, во втором - с предупреждением спонтанного гемолиза. Эти данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [Кундашев У.К., 1992]. Стабилизация мембран позитивно отражается на функции ССС. В отличие от плацебо, ЧСС в группе, принимающей АБФ, снижается, но при этом УО сохраняется на исходном уровне. Это, как и в случае с приемом 2 - ЭБГ, судя по отсутствию различий в показателях центральной гемодинамики после физической нагрузки по сравнению с плацебо, можно трактовать как улучшение функции сердечной мышцы. Энергосохраняющие и мембраностабилизирующие

эффекты АБФ и его оптимизирующее действие на центральную гемодинамику обеспечивают улучшение ряда психофизиологических показателей по сравнению с плацебо и способствуют сохранению статической выносливости.

Комбинированный прием 2 - ЭБГ с АБФ приводит не только к суммации эффектов этих ЛП, но и к появлению новых свойств. Эти ЛП наряду со стабилизацией энергетического обмена повышают активность и САС. Это по имеющимся данным связано с мобилизующими свойствами моноаминов на аденилатциклазный механизм [Ажипа Я.И., 1981].

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

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

Такие же закономерности выявлены в функциональном состоянии ЦНС. В первые часы воздействия отмечается субъективное ощущение активации, улучшается настроение, однако объективно имеет место ухудшение функции системы сенсомоторного реагирования и статической выносливости. На 3 сутки субъективно отмечается ухудшение самочувствия и снижения уровня

бодрствования, но при этом отмечается восстановление до исходного уровня функциональной активности исследуемых психофизиологических показателей.

Обобщая данные, полученные в данном блоке исследования, можно заключить, что в условиях среднегорья, где ведущим неблагоприятным фактором является скрытая гипоксия, каких либо выраженных изменений в функциональном состоянии организма не отмечается, соответственно не выявляется существенных эффектов и от комбинированного приема 2-ЭБГ с АБФ. Это согласуется с имеющимися литературными данными по фармакологии ЛП с метаболическим типом действия, где показано, что у таких ЛП эффекты появляются в случаях выраженных воздействий гипоксии [Бобков Ю.Г. и др. 1984]. Однако даже при столь мягких осложняющих воздействиях при приеме 2-ЭБГ с АБФ, отмечается тенденция к повышению как качества деятельности в целом, так и некоторых психофизиологических показателей в период после интенсивной служебной деятельности.

При воздействии компенсированной гипоксии и других экстремальных факторов высокогорья функциональное состояние и работоспособность человека существенно отличаются от таковых в среднегорье.

Для анализа этих изменений и возможности их коррекции в качестве критерия была рассмотрена матрица коэффициентов корреляций между всеми исследованными психофизиологическими, гемодинамическими, биохимическими и гематологическими показателями как при приеме плацебо во все исследуемые сроки, так и при приеме комбинации 2-ЭБГ с АБФ и гипоксена. При этом было подсчитано количество пар исследуемых признаков, у которых коэффициенты корреляций R были равны или более 0,75, так как с этого уровня коэффициенты корреляций были статистически достоверны.

В результате этого анализа было установлено, что пребывание в условиях высокогорья уже в течение нескольких часов повышает количество корреляций $R > 0,75$ до 115,3%, а на третьи сутки до 123%. Совместный прием 2-ЭБГ с АБФ в первые часы повышает количество корреляций с $R > 0,75$ до 145%, а на третьи сутки этот показатель снижается и составляет 130% от исходного. При приеме гипоксена эти показатели составляют 122,2% и 118,3% соответственно.

На рисунке 1 видно, что в течение трех суток в группе плацебо, судя по постоянно возрастающему количеству корреляционных пар $R > 0,75$, перелома к стабилизации адаптивных процессов не наступает.

Прием ЛП в первые сутки способствует увеличению, по сравнению с плацебо, количества корреляционных пар с $R > 0,75$.

На третьи сутки отмечается их снижение. Такое сравнение позволяет сделать вывод, о том, что исследуемые ЛП укорачивают процессы адаптации за счет активации их уже в первые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии.

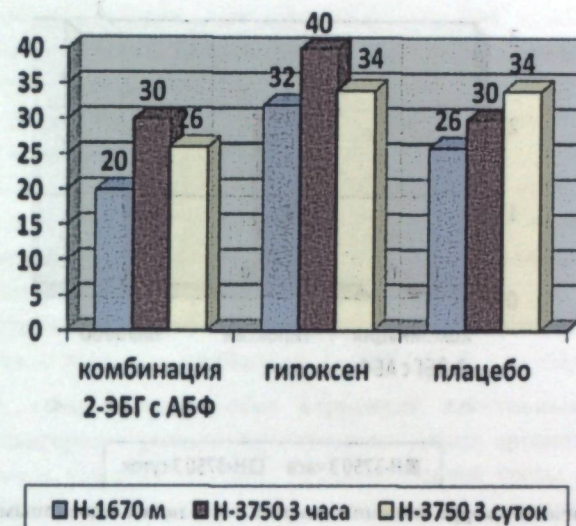


Рис. 1. Общее количество корреляционных пар с $R > 0,75$ по всем исследованным системам

Для выявления систем, участвующих в адаптивных реакциях, были рассмотрены отдельно корреляционные матрицы по основным системам ответственным за адаптацию к условиям высокогорья. Полученные данные корреляционного анализа показали, что роль ЦНС в этих процессах менее значима по сравнению с системами метаболизма и гематологии.

Так, субъективное состояние сохраняется на исходном уровне, психофизиологические показатели свидетельствуют об активации ЦНС впервые часы пребывания в условиях компенсированной гипоксии, но только на уровне тенденции.

Со стороны центральной гемодинамики отмечаются достоверно выраженные изменения при физических нагрузках, где и проявляются корректорные эффекты исследуемых ЛП, заключающиеся в появлении кардиотонического действия.

При анализе коэффициентов корреляций, характеризующих системы крови и метаболизма, было выявлено, что в группе плацебо к третьим суткам их количество увеличивается, что свидетельствует об участии этих систем в адаптивных процессах. Для выявления вклада каждого ЛП в регуляцию этих систем их корреляционные матрицы были рассмотрены для каждой системы отдельно (рис. 2).

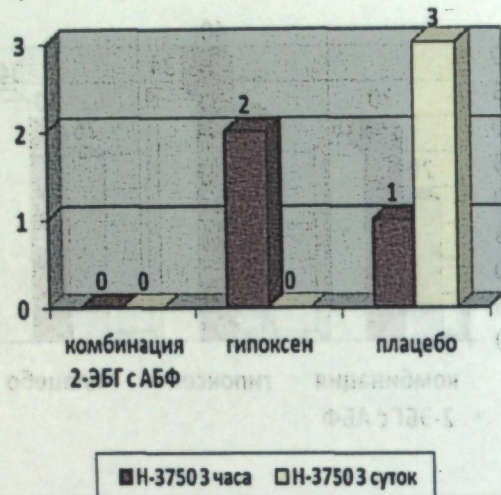


Рис. 2. Количество корреляционных пар с $R > 0,75$ по исследованным метаболитам

Такой подход позволил установить, что исследуемые биохимические показатели при приеме комбинации 2 - ЭБГ с АБФ во все исследуемые сроки наблюдения вообще не образуют корреляционных связей с $R > 0,75$. В то же время при приеме гипоксена в первые сутки их больше, чем при плацебо, а на третьи сутки, как и при совместном приеме 2 - ЭБГ с АБФ, они отсутствуют (рис. 3).

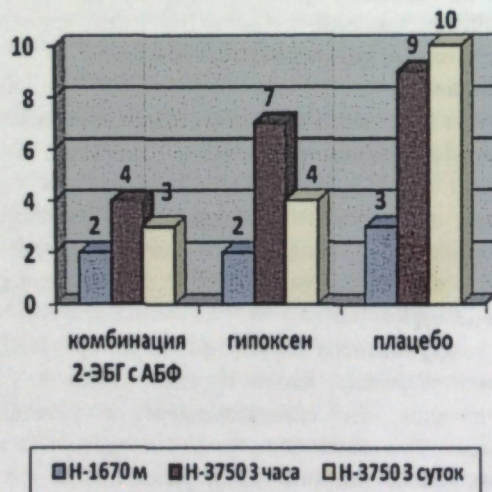


Рис. 3. Количество корреляционных пар с $R > 0,75$ по гематологии

Это позволяет заключить, что комбинация 2 - ЭБГ с АБФ полностью корректирует исследуемые биохимические показатели. Гипоксен в первые сутки активизирует системы энергетических метаболитов, а на третьи сутки наступает адаптация этих систем. На систему крови оба ЛП влияют в равной степени и тоже сжимают сроки адаптации

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

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

Глава 5. «Фармакологическая коррекция адаптивных реакций у шахтеров высокогорного рудника при вахтовом методе организации труда». В исследованиях в условиях реальной производственной среды использовался комплексный методический подход, позволяющий оценить основные предикторы качества профессиональной деятельности. Для этого были отобраны необходимые методики, которые позволяют оценить функцию систем организма человека, наиболее важных с точки зрения качества профессиональной деятельности в условиях высокогорья - ЦНС и ССС. А из них те, которые могли быть выполнены в данных условиях.

Для обобщения полученных результатов, данные, представленные по каждой методике, были обобщены по системам: сенсомоторного реагирования - ВПДР на свет и звук, а также реакция выбора или сложная сенсомоторная реакция; сенсомоторной координации - РДО с отклонением до цели, после цели и по абсолютному показателю (оценка состояния тормозных систем); общий уровень бодрствования - (КЧСМ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что адаптивные изменения в ЦНС не сопровождаются повышением уровня бодрствования во все исследованные сроки и прием ЛП не оказывал существенного влияния на этот показатель.

Такие изменения, скорее всего, связаны с тем, что активация САС, сопровождающаяся увеличением уровня катехоламинов [Меерсон Ф.З. 1988 г.] в исследуемых условиях не приводит к избытку циркуляции катехоламинов в крови. Образующиеся катехоламины в основном идут на регуляцию наработки макроэргов в клетке, поэтому система сенсомоторного реагирования к концу первой недели пребывания на вахте характеризуется только некоторым укорочением времени реагирования. Эта тенденция отмечалась и к концу вахты (табл. 7).

Таблица 7 - Динамика психофизиологического состояния горнорабочих в течение вахты.

Препарат	Исследуемая система	1 - 2 сутки	7 - 8 сутки	13 - 14 сутки
Плацебо	Сенсомоторного реагирования		++	+
	Сенсомоторной координации		+	+++
	Уровень бодрствования		±	±
2 - ЭБГ	Сенсомоторного реагирования	-	±	±
	Сенсомоторной координации	--	++	+++
	Уровень бодрствования	±	±	±
Комбинация препаратов 2 - ЭБГ с АБФ	Сенсомоторного реагирования	+	++	++
	Сенсомоторной координации	++	+++	+++
	Уровень бодрствования	±	±	±

Примечание:

сравнения в группе плацебо проведены с 1 сутками пребывания на вахте; сравнения в группах, принимающих препараты, проведены с соответствующими показателями группы плацебо:

± изменений нет; + тенденция к улучшению исследуемого показателя; ++ выраженная тенденция к улучшению исследуемого показателя; +++ статистически достоверное ($P < 0,05$) улучшение исследуемого показателя; - тенденция к ухудшению исследуемого показателя; -- выраженная тенденция к ухудшению исследуемого показателя; --- статистически достоверное ($P < 0,05$) ухудшение исследуемого показателя.

Более сложная в организации система сенсомоторной координации требует большего времени для адаптации, и поэтому наиболее оптимальных параметров она достигает только к концу второй недели пребывания на вахте. Эти данные позволяют заключить, что только к концу вахты психофизиологическое состояние горняков адаптируется к комплексу факторов профессиональной деятельности, однако здесь следует учитывать и нарастание усталости, накапливающейся за вахту.

Как видно из таблицы 7, прием 2 - ЭБГ в первые сутки пребывания в условиях профессиональной деятельности шахтеров приводит к ухудшению

функциональной активности исследуемых систем сенсомоторной координации и реагирования. На 7 и 14 сутки направленность изменений в исследуемых системах соответствовали группе плацебо. При этом изменения в системе сенсомоторной координации были статистически достоверно лучше к 14 суткам.

Прием комбинации исследуемых ЛП способствовал оптимальному изменению психофизиологического состояния горняков уже с первых суток пребывания на вахте. Статистически достоверные изменения положительной направленности были достигнуты уже через 7 суток, и оставались таковыми на протяжении всей вахтовой смены.

Таким образом, наиболее выраженное адаптивное действие на психофизиологическое состояние оказывает комбинация исследуемых ЛП, позволяющая уже в первые сутки обеспечить положительные адаптивные сдвиги. При приеме 2 - ЭБГ адаптивные изменения менее выражены, а некоторое депримирующее действие, характерное для этого ЛП, оказывает в первые сутки отрицательное действие на психофизиологическое состояние, однако с позиции обеспечения высокой эффективности профессиональной деятельности эти изменения не следует рассматривать как отрицательные. Имеющиеся литературные данные [Бобков Ю.Г. и др. 1984 г.] об индукции 2 - ЭБГ наработки короткоживущих ферментов цикла Кребса позволяют трактовать полученные нами изменения в психофизиологическом состоянии, как реакцию организма на экстренную мобилизацию систем по наработке макроэргов. В такой ситуации того количества катехоламинов, которое циркулирует в крови, не хватает для воздействия на медиаторные системы, обеспечивающие психофизиологические функции. АБФ, как психостимулятор, позволяет нивелировать эти эффекты, а его способность стабилизировать мембраны митохондрии [Морозов И.С 1984 г.] повышает эффективность в работе исследуемых нами систем. В целом это выражается в оптимизации функционального состояния систем сенсомоторного реагирования и координации уже с первых суток и к 7 суткам вахты прием этого комплекса ЛП позволяет добиться его оптимального состояния с точки зрения обеспечения высокого качества профессиональной деятельности.

Наряду с ЦНС, в обеспечении высокого качества профессиональной деятельности в условиях высокогорья, как уже было показано выше, принимает участие ССС. Оценка ее изменений на качественном уровне, позволяющая охватить происходящие адаптивные процессы, представлена в таблице 8.

Как видно из таблицы 8, адаптивные изменения ССС к условиям труда на высокогорной шахте характеризовались некоторой депрессией системного АД и ЧСС. Через две недели пребывания в условиях высокогорья эти изменения были более выраженными.

Таблица 8 – Динамика показателей центральной гемодинамики у горнорабочих в течение вахты

Препарат	Исследуемые показатели	1 - 2 сутки	7 - 8 сутки	13 - 14 сутки
Плацебо	АДС		↑↓	↓
	АДД		↓	↓
	ЧСС		↓	↓↓
2 - ЭБГ	АДС	↓↓	↓↓↓	↑↓
	АДД	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	ЧСС	↑↑↑	↑↑↑	↑
Комбинация ЛП АБФ-а с 2-ЭБГ-ом	АДС	↑↓	↑↓	↑↓
	АДД	↑↓	↑↓	↑↓
	ЧСС	↑	↑	↑

Примечание: сравнения в группе плацебо проведены с 1 сутками пребывания на вахте; сравнения в группах, принимающих препараты, проведены с соответствующими показателями группы плацебо: ↑↓ изменений нет; ↑ тенденция к повышению исследуемого показателя; ↑↑ выраженная тенденция к повышению исследуемого показателя; ↑↑↑ статистически достоверное ($P < 0,05$) повышение исследуемого показателя; ↓ тенденция к снижению исследуемого показателя; ↓↓ выраженная тенденция к снижению исследуемого показателя; ↓↓↓ статистически достоверное ($P < 0,05$) снижение исследуемого показателя;

Отмеченные изменения центральной гемодинамики были выявлены и у пациентов с сердечно - сосудистой патологией, находящихся в условиях высокогорья [Муратов Ж.К. 2016]. Эти данные позволяют заключить, что полной адаптации к условиям труда на высокогорном руднике в ССС не наступает.

Прием 2 - ЭБГ усиливал на уровне статистически достоверных изменений снижение системного АД, однако, уже с первых суток, эти изменения компенсировались статистически достоверным повышением ЧСС и только к концу второй недели ЧСС стабилизировалось. Эти изменения в совокупности со стабилизацией АДС позволяют сделать вывод о завершении процессов адаптации ССС.

Прием комбинации исследуемых ЛП способствовал сохранению показателей системного АД, что обеспечивалось во все исследованные сроки увеличение ЧСС.

Обобщая полученные результаты по показателям центральной гемодинамики, можно заключить, что к концу второй недели пребывания в условиях высокогорья и выполнении профессиональных обязанностей у горнорабочих не наступает полной адаптации ССС.

При этом, возможно, отрицательный вклад в исследуемые нами показатели вносит накапливающееся утомление. В целом это отражается в депрессии всех исследуемых гемодинамических показателей к концу вахты.

Учитывая изменения в обеих рассмотренных системах, можно заключить, что адаптация психофизиологического состояния и ССС к комплексу факторов высокогорья, характерных для труда горняков, к концу второй недели формируется, но не в полном объеме.

Прием 2 - ЭБГ способствовал к концу второй недели более выраженному формированию адаптивных изменений, как со стороны психофизиологического состояния, так и ССС. Комбинированный прием 2 - ЭБГ с АБФ уже в первые сутки способствовал формированию адаптивных изменений в ЦНС и ССС, а к 7 суткам пребывания на вахте, полученные изменения позволяют судить о наступлении адаптации к комплексу исследуемых факторов.

Включение в методический комплекс исследований шахтеров высокогорного рудника дозированной физической нагрузки позволило оценить адаптивные процессы в исследованных нами системах с учетом одного из ведущих негативных факторов горного труда - физических нагрузок. Нами установлено, что выполнение тестовых нагрузок существенно ухудшало состояние исследованных нами показателей функциональной активности ЦНС, и только к концу второй недели отмечалась их частичная стабилизация на физическую нагрузку.

Анализ результатов тестирования, полученных в группе принимающих 2 - ЭБГ, свидетельствует о том, что 2 - ЭБГ оказывает некоторое депримирующее действие на системы сенсомоторного реагирования. Так, через неделю показатели реагирования на свет соответствуют группе плацебо. Существенного преимущества в системах сенсомоторного реагирования на комплекс факторов высокогорья, осложненный дозированной физической нагрузкой, по сравнению с плацебо, не отмечается.

При приеме комбинации исследуемых ЛП, уже в первые сутки отмечается включение адаптивных систем. Через неделю пребывания на вахте у горняков при приеме комбинации ЛП наступает адаптация системы реагирования и дозированная физическая нагрузка становится для организма исследуемых не значима. Об этом свидетельствует отсутствие изменений во времени реагирования при дозированной физической нагрузке (рис. 4, 5).

В частности, физическая нагрузка приводила к укорочению времени реагирования, но при этом существенно не изменялась ни после второй нагрузки, ни после 30 минут отдыха.

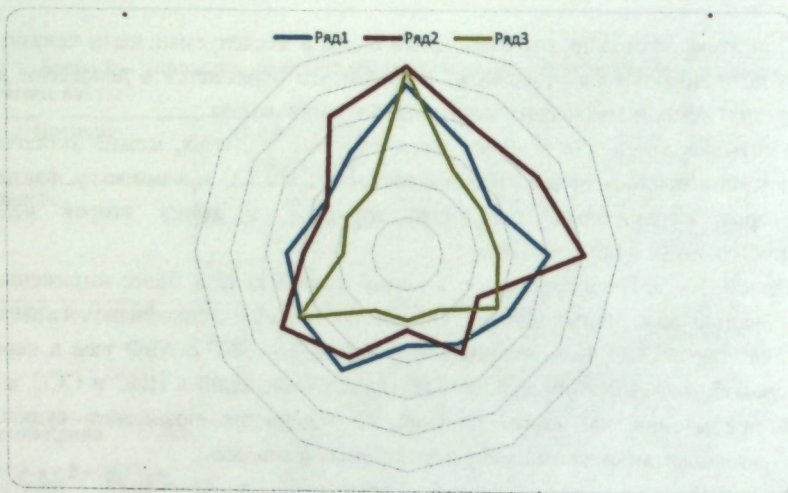


Рис. 4. Состояние систем сенсомоторного реагирования на свет у шахтеров рудника Кумтор и ее реакция на физическую нагрузку в течение вахты

Ряд 1 – плацебо, ряд 2 – 2 - этилтиобензимидазола гидробромид (2 - ЭБГ), ряд 3 – комбинация препаратов АБФ-а с 2-ЭБГ-ом.

По осям:

- 1 – 1 день ВПДР до нагрузки;
- 2 – 1 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 3 – 1 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 4 – 1 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 5 – 7 день ВПДР до нагрузки;
- 6 – 7 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 7 – 7 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 8 – 7 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 9 – 14 день ВПДР до нагрузки;
- 10 – 14 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 11 – 14 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 12 – 14 день ВПДР после 30 минут отдыха.

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

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

Через 7 дней этот показатель был статистически достоверно ниже, чем в первые сутки и в группе плацебо. При этом, судя по отсутствию различия во времени реагирования до нагрузки, после первой и второй нагрузок, а также через 30 минут отдыха, можно заключить о полной адаптации этой системы уже на 7 сутки пребывания на вахте. Такая же реакция отмечалась и через две недели пребывания горняков на вахте.

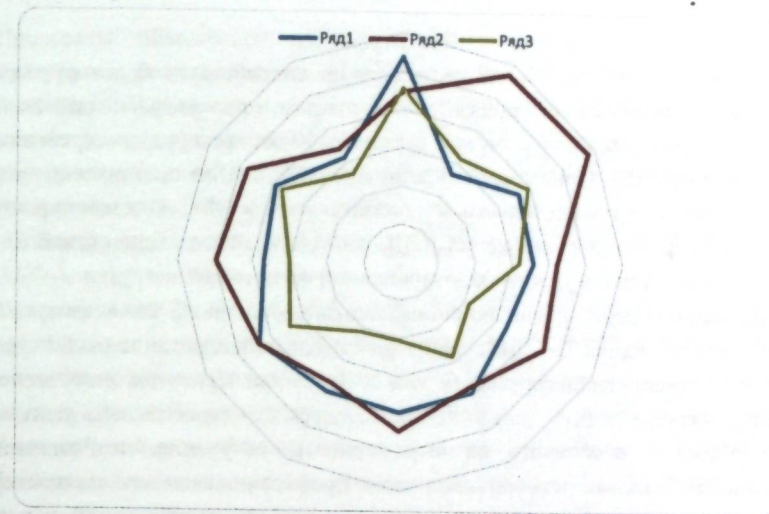


Рис. 5. Состояние системы сенсомоторного реагирования на звук у шахтеров рудника Кумтор и ее реакция на физическую нагрузку в течении вахты

Ряд 1 – плацебо, ряд 2 – 2 - этилтиобензимидазола гидробромид (2 - ЭБГ), ряд 3 – комбинация препаратов АБФ-а с 2-ЭБГ-ом.

По осям:

- 1 – 1 день ВПДР до нагрузки;
- 2 – 1 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 3 – 1 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 4 – 1 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 5 – 7 день ВПДР до нагрузки;
- 6 – 7 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 7 – 7 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 8 – 7 день ВПДР после 30 минут отдыха;
- 9 – 14 день ВПДР до нагрузки;
- 10 – 14 день ВПДР после 1 нагрузки;
- 11 – 14 день ВПДР после 2 нагрузки;
- 12 – 14 день ВПДР после 30 минут отдыха.

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

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

Обобщая полученные данные по реакции ССС на дозированную физическую нагрузку в условиях высокогорного рудника Кумтор, можно заключить, что адаптивные изменения в центральной гемодинамике начинаются через неделю пребывания в условиях выполнения горняками своих профессиональных обязанностей. Наиболее выражены они к концу второй недели. Однако эти изменения не позволяют говорить о завершении процессов адаптации к комплексу исследуемых факторов, осложненных нагрузкой.

Прием 2 - ЭБГ за час до тестирования способствует более выраженным изменениям исследуемых показателей, причем, по ряду показателей эти изменения начинаются уже в первые сутки пребывания на руднике (реакция АДД и ЧСС на нагрузку). Прием комбинации 2 - ЭБГ с АБФ практически повторял спектр активности по исследуемым показателям 2 - ЭБГ. Однако при этом не отмечалось выраженного снижения АДД, что имело место после приема 2 - ЭБГ, как до нагрузки, так и в условиях дозированной физической нагрузки.

Исходя из представленных данных, можно заключить, что исследуемые ЛП (2 - ЭБГ и комбинация 2 - ЭБГ с АБФ) имеют близкий адаптационный потенциал, который начинает реализовываться уже к 7 суткам. При этом включение АБФ позволяет предупредить снижение исследуемых показателей центральной гемодинамики и обеспечить их выраженность на уровне, необходимом для эффективного выполнения горняками своих профессиональных обязанностей.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований в условиях реального производства свидетельствуют о том, что в процессе работы у горняков адаптация к комплексу факторов, включая высокогорье и физические нагрузки, наступает к концу второй недели, однако в этот период уже начинают накапливаться элементы усталости, что отрицательно отражается на адаптивных процессах. Прием 2 - ЭБГ повышает эффективность адаптивных систем, однако его прием сопровождается некоторым депрессивным действием. Применение АБФ корректирует эти неблагоприятные с точки зрения качества профессиональной деятельности эффекты 2-ЭБГ и обеспечивает уже в первые сутки позитивные сдвиги в адаптивных системах, а к 7 суткам отмечается наиболее полная их адаптация к факторам труда шахтеров на высокогорном руднике.

ВЫВОДЫ

1. ЛП с адренергическим действием существенно изменяют активность САС, что в свою очередь приводит к изменению функционального состояния систем обеспечивающих высокое качество профессиональной деятельности - центральной гемодинамики и психофизиологического состояния. ЛП обладающие холинэргической активностью, а также ингибиторы ГАМК - трансферазы не приводят к существенным изменениям в функциональной активности систем, обеспечивающих высокое качество операторской деятельности. Бензодиазепиновые транквилизаторы существенно ухудшают предикторы качества операторской деятельности, но при этом, в отличие от препаратов, оказывающих влияние на САС, эти ухудшения не связаны с ее активностью.

2. Препараты, обладающие метаболическим типом действия, в отличие от препаратов, реализующих свой эффект на уровне медиаторных систем, не оказывают выраженного действия на активность ЦНС. Однако регуляция метаболизма в клетке позволяет предупредить развивающееся утомление и улучшить, как простые (сенсомоторная координация), так и более сложные (оперативная память) функции ЦНС. Эти свойства наиболее выражены при комбинированном приеме АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом, а также при приеме одного АБФ-а.
3. Краткосрочное (1 сутки) пребывание человека в условиях высокогорья не приводит к существенным изменениям его субъективного самочувствия, психофизиологического состояния, показателей центральной гемодинамики и исследуемых биохимических показателей углеводного, липидного и белкового обмена. Однако дополнительные физические нагрузки в этих условиях приводят к ухудшению исследованных показателей, особенно центральной гемодинамики. Прием препаратов АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом способствует их стабилизации.
4. Анализ функционального состояния систем, обеспечивающих высокое качество профессиональной деятельности в условиях 3-х суточного пребывания в высокогорье, свидетельствует о том, что тяжесть адаптивных процессов в большей степени ложится на системы энергетического обеспечения и систему крови. При этом установлено, что к 3 суткам пребывания в условиях высокогорья у здорового человека не отмечается направленности к завершению адаптивных процессов.
5. Прием актопротекторов и антигипоксантов в течение трех суток пребывания в условиях высокогорной гипоксии позволяет к 3 суткам уже обеспечить направленность адаптивных изменений в сторону завершения. При этом наиболее выражен эффект был при приеме актопротекторов АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом, причем на уровне метаболических систем комбинированный прием этих препараты обеспечивает наиболее выраженную положительную реакцию адаптации, что выражается в отсутствии изменений в этих системах даже в первые часы пребывания человека в условиях высокогорья.
6. Исследования адаптивных процессов в организме горняков, работающих в условиях высокогорной шахты, свидетельствуют о том, что адаптация психофизиологического состояния и сердечно - сосудистой системы наступает только к концу вахты, но накапливающееся при этом утомление не позволяет полностью завершиться процессам адаптации. Совместный прием АБФ-а с 2 - ЭБГ-ом позволяет ускорять процессы адаптации уже с первых суток пребывания на шахте, а к седьмым суткам обеспечить полную адаптацию к комплексу исследуемых факторов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты оценки влияния ЛП на основные предикторы качества деятельности операторского типа позволяют рекомендовать их специалистам, выполняющим свои профессиональные обязанности с учетом спектра их фармакологической активности, учитывая особенность каждой группы препаратов, в частности:
 - препараты бензодиазепинового ряда существенно ухудшают качество профессиональной деятельности, могут быть назначены только в тех случаях, если профессиональная деятельность конкретного работника не связана с выполнением точных действий и быстрого реагирования (водители, диспетчеры, специалисты, работающие во вредных условиях труда и т.д.);
 - назначение центральных дофаминolitikов (галоперидол) в связи с их влиянием на сенсорные компоненты противопоказано специалистам, у которых в основе профессиональной деятельности лежат сенсорные компоненты (операторы на пультах управлений, акустики, музыканты и т.д.);
 - препараты класса блокаторов β - адренорецепторов (пропранолол), изменяющих характер простых моторных компонентов противопоказаны у специалистов, чья деятельность связана с быстротой реакции на сигнал, но показаны у специалистов, чья деятельность требует высокой точности выполнения операций (хирурги, стрелки и т.д.);
 - препараты с центральным адренопозитивным действием, в частности мезокарба, повышают эффективность деятельности операторского типа, однако имеют такой отрицательный компонент, как ухудшения сенсомоторной координации и тонкой моторной деятельности, поэтому они противопоказаны специалистам управляющих процессами на расстоянии (операторы дистанционного управления);
 - препараты, регулирующие метаболические процессы энергообразования и стабилизирующие клеточные мембраны (комбинация 2 – ЭБГ с АБФ) показаны при длительной деятельности операторского типа с компонентами психо-эмоционального напряжения, так как позволяют предупредить накапливающееся утомление, что позволяет длительно сохранить работоспособность и снизить риски аварийных и нештатных ситуаций в условиях реальной производственной деятельности.
2. Полученные данные о выраженных корректорных эффектах комбинации 2 – ЭБГ с АБФ позволяют рекомендовать прием этих ЛП при срочной адаптации к условиям высокогорья, в частности:
 - специалистам высокогорных шахт по два приема в сутки с первых по пятые сутки пребывания на вахте;

- шоферам, планирующим поездки через высокогорные перевалы, следует принимать за 2 - 3 часа до въезда в зону высокогорья;
 - геологам, пастухам, туристам при подъеме в высокогорье следует принимать за 2 - 3 часа до подъема в горы и в течение первых 5 суток.
3. С целью профилактики дезадаптивных состояний у специалистов, выполняющих свои профессиональные обязанности в условиях высокогорья, министерствам труда и здравоохранения, целесообразно разработать программу внедрения фармакологических методов в практику охраны труда. Для чего необходимо запланировать и финансировать исследования по разработке методов использования фармакологической поддержки специалистов, вынужденных выполнять свои производственные обязанности в условиях высокогорья, внести изменения и дополнения в законодательно-нормативную базу по охране труда, определяющие необходимость работодателя обеспечить соответствующий контингент такими препаратами.
 4. Для практической реализации и бесперебойных поставок необходимых ЛП на базе Межотраслевого учебно - научного центра биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии нужно создать подразделение для комплектования необходимых упаковок и организации их поставок на нуждающиеся предприятия. А также организацию экспортных поставок в страны, имеющие горные регионы (Боливия, Чили, Непал, горные районы Китая, Индии, Пакистана и т.д.), что позволит привлечь в академию дополнительное финансирование.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кундашев, У.К. Психофизиологическое состояние человека при кратковременных вертикальных перемещениях в высокогорье на фоне применения фармакологических препаратов [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, И.С. Морозов, М.Т. Нанаева, Т.О. Маатов // В кн.: Адаптация к социальным и природным факторам среды. Сборник трудов ЦНИЛ КГМИ. - Бишкек. - 1993. - С. 18 - 20.
2. Кундашев, У.К. Влияние фармакологических препаратов на динамику психофизиологических процессов людей в условиях высокогорья [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, И.С. Морозов, М.Т. Нанаева, Т.О. Маатов, А.Н. Идрисов // В кн.: Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма (мат. 2 Международного симпозиума), т. 1. - Чолпон-Ата. - 1995. - С. 34 - 37.
3. Кундашев, У.К. Перспективы изучения смешаннолигандных соединений металлов с витаминами и аминокислотами для повышения противогипоксического и адаптивного потенциала организма [Текст] / У.К.

- Кундашев, Л.И. Атарская, М.Т. Нанаева, Р.Р. Тухватшин // В кн.: Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма (мат. 2 Международного симпозиума), т. 1. ч. 3. - Чолпон-Ата. - 1995. - С. 18 - 20.
4. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция работоспособности при вертикальных перемещениях со среднегорья в высокогорье [Текст] / У.К. Кундашев, М.Т. Нанаева, А.З. Зурдинов // В кн.: В кн.: Материалы международной конференции: «Высокогорные исследования: Изменения и перспективы в 21 веке». - Бишкек. - 1996. - С. 413 - 414.
 5. Кундашев, У.К. Влияние новой органической соли цинка, кальция на морфо-функциональное строение тимуса при длительном введении [Текст] / У.К. Кундашев, М.Т. Нанаева, Г.М. Оморова, У.М. Тилекеева, К.М. Максутов // В кн.: Пластичность и реактивность организма, органов, тканей и клеток. Сб. научн. труд. КГМА. - Бишкек. - 1997. - С. 90 - 93.
 6. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция оперантной деятельности крыс в условиях сочетанного воздействия эмоционального стресса и острой гипобарической гипоксии [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова, Л.И. Сытина. // В кн.: Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века, Сб. науч. труд. симпозиума посвященного 70-летию профессора Б.Т. Турусбекова. - Бишкек. - 1998. - С. 113 - 118.
 7. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция функционального состояния военнослужащих в условиях высокогорья [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, В.П. Махновский, А.Н. Идрисов // Методические рекомендации. - Бишкек. - 2001. - 26 с.
 8. Кундашев, У.К. Исследование индивидуальной чувствительности центральной нервной системы специалистов операторского профиля при приёме препаратов с метаболическими и психотропными свойствами в условиях высокогорной гипоксии [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, И.С. Морозов, В.Г. Барчуков, Н.С. Шестопалова // Сб. трудов 4-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». - Москва, 2007. - С. 31 - 32.
 9. Кундашев, У.К. Оценка эффективности применения препаратов, обладающих антигипоксическими свойствами, в предоперационной подготовке больных [Текст] / У.К. Кундашев, С.С. Шестопалов, В.Г. Барчуков, Ю.А. Саленко // Военно-медицинский журнал. - Москва. - 2013. - том 334, № 3. - С. 60.
 10. Кундашев, У.К. Препараты с антигипоксическими свойствами в предоперационной подготовке больных [Текст] / У.К. Кундашев, С.С. Шестопалов, В.Г. Барчуков, А.Ю. Саленко // Журнал: Медико-биологические и социально психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - СПб. - 2013. - №3. - С. 33 - 36.
 11. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция адаптивных реакций сердечно-сосудистой и центральной нервной системы у рабочих высокогорного рудника при вахтовом методе организации труда [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, И.С. Морозов, В.Г. Барчуков // Журнал: Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - СПб. - 2013. - № 4. - С. 76 - 81.
 12. Кундашев, У.К. Возможности фармакологической коррекции адаптивных реакций организма человека при краткосрочных перемещениях из среднегорья в высокогорье [Текст] / У.К. Кундашев, Ю.А. Саленко, И.С. Морозов, А.З. Зурдинов, В.Г. Барчуков // Журнал Экспериментальная и клиническая фармакология. - Москва. - 2014. - том 77. - № 9. - С. 70 - 76.
 13. Кундашев, У.К. Препараты с актопротекторными свойствами в предоперационной подготовке больных [Текст] / У.К. Кундашев, Ю.А. Саленко, С.С. Шестопалов, В.Г. Барчуков // Журнал Медицина катастроф. - Москва. - 2015. - № 3(91). - С. 21 - 25.
 14. Кундашев, У.К. Влияние лекарственных препаратов медиаторного типа действия на психофизиологическое состояние при модельной операторской деятельности [Текст] / У.К. Кундашев, Ю.А. Саленко, И.С. Морозов, А.З. Зурдинов, В.Г. Барчуков // Журнал Экспериментальная и клиническая фармакология. - Москва. - 2016. - том 79. - № 2. - С. 9 - 13.
 15. Кундашев, У.К. Биологическое испытание аддуктов клозапина и глицирама в соотношении 1:2 и 1:4 [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Джуманазарова, А.Т. Тологонов, Т.К. Кадыралиев, Ж.Р. Райымбеков // Приволжский научный вестник. - 2016. - № 4(56). - С. 8 - 12.
 16. Кундашев, У.К. Биологические испытания комплексов глицерама с L – глутаминовой и D – аспарагиновой кислотами в условиях высокогорья [Текст] / У.К. Кундашев, А.М. Матаипова, А.З. Джуманазарова, Т.К. Кадыралиев, Ж.Р. Райымбеков, Т.Э. Курамаева, А.С. Маметова // Научно-практический журнал Здравоохранение Кыргызстана. - Бишкек. - 2017. - №3. - С. 52 - 57.
 17. Кундашев, У.К. Фармакологическая коррекция деятельности сердечно-сосудистой системы у горнорабочих при вахтовом методе организации труда в условиях высокогорья [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, В.Г. Барчуков // Вестник Кыргызскадакадэмии им. И.К. Ахунбаева. - Бишкек. - 2017. - №5. - С. 67 - 71.
 18. Кундашев, У.К. Высокогорная фармакология: научно - практические аспекты [Текст] / У.К. Кундашев, А.З. Зурдинов, Ж.А. Махмудова // Журнал Экспериментальная и клиническая фармакология. - Москва. - 2018 (материалы съезда 14 - 18 мая) - С. 93 - 94.

У.К. Кундашевдун “Бийик тоолуу шарттарда атайын контингенттердин ишке жөндөмдүүлүгү жана дезадаптивдүү абалдын илимий негизде фармакологиялык коррекциясы” деген темадагы 14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология адистиги боюнча медицина илиминин доктору илимий даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

КОРУТУНДУСУ

Негизги сөздөр: бийик тоолуу гипоксия, ыйгайлашуу, антигипоксантилар, актопротекторлор, оператордук иштөө жөндөмдүүлүгү.

Изилдөөнүн предмети: Бийик тоолуу шарттарда адистердин оператордук ишмердүүлүгү жана организмдин функционалдык абалын изилдөө.

Изилдөөнүн объектиси: оператордук эмгек адистеринин кесиптик ишмердүүлүгүнө мүнөздүү шарттын мыйзам ченемдүүлүгүн жана алардын таасирин таап чыгуу максатында, дары каражаттарынын негизги класстарынын типтүү өкүлдөрү болуп эсептелген дары каражаттары жана ыктыярдуу – эркектер.

Изилдөөнүн методу: фармакологиялык, психофизиологиялык, статистикалык.

Алынган натыйжалар жана алардын жанылыгы: Психофизиологиялык абалдын даана байкалышы активдүү адренергикалык жана бензодиазепиналдуу транквилизатордук дары-дармектер, борбордук гемодинамикага жана САСнын активдүүлүгүнө таасирин тийгизери далилденген. Эң эле даана оң аракеттер, оператордук тибиндеги моделдик ишмердүүлүктө чарчоону алдын алууга багытталган жана актопротекторлук класстагы препараттарга ээ болот. Антигипоксантилар адамдын организмнин бийик тоолуу шарттарга ыйгайлашуусун тездетет. Өндүрүштүк реалдуу шарттарда актопротекторлорду айкалыштырып колдонуу, бийик тоолуу шахталарга мүнөздүү комплексттик факторлор шахтерлордун организмдин ыйгайлашуусунун мөөнөтүн 2 эсе кыскартат.

Алынган жыйынтыктар адистердин өздүк өндүрүштүк милдеттерин аткарууда бийик тоолуу шартта авариялык кырдаалдагы тобокелдиктерди төмөндөтүүчү кесиптик ишмердүүлүктөгү негизги предикторлорду таап чыгууну эске алуу менен дары каражаттарын дайындоого мүмкүнчүлүк түзөт. Дары каражаттардын актопротектордук касиети менен комбинацияланышы, өндүрүш ишмердүүлүгүнүн күчү, ушундай шарттарда иштөөгө мажбур болгон адамдарга колдонуу сунушталат (айдоочулар бийик тоолуу ашуулардан өтүүдө, бийик тоолуу шахталардын шахтерлору, альпинисттер жана тоо туристтери ж.б.).

Колдонуу тармагы: фармакология, саламаттыкты сактоо.

РЕЗЮМЕ

диссертации Кундашева Улана Кельгиновича на тему: «Научное обоснование фармакологической коррекции дезадаптивных состояний и работоспособности специальных контингентов в условиях высокогорья» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Ключевые слова: высокогорная гипоксия, адаптация, антигипоксанти, актопротекторы, операторская работоспособность.

Предмет исследования – изучение функционального состояния организма и операторской деятельности специалистов в условиях высокогорья.

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

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

Методы исследования: фармакологические, психофизиологические, биохимические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Установлено, что наиболее выражено на психофизиологическое состояние, показатели центральной гемодинамики и активность САС влияют ЛП с адренергической активностью и бензодиазепиновые транквилизаторы. Наиболее выраженным положительным действием, направленным на профилактику утомления при модельной деятельности операторского типа, обладают ЛП класса актопротекторов. Антигипоксанти также способствуют ускорению процессов адаптации организма человека к условиям высокогорья. Использование комбинации актопротекторов в условиях реального производства позволяет почти в два раза сократить сроки адаптации организма шахтеров к комплексу факторов, характерных для высокогорных шахт.

Полученные данные позволяют назначать ЛС с учетом их влияния на основные предикторы профессиональной деятельности, что снижает риск аварийных ситуаций при выполнении специалистом своих производственных задач в условиях высокогорья. Комбинации препаратов с актопротекторными свойствами рекомендуются к использованию у людей, которые в силу производственной деятельности вынуждены работать в таких условиях (шофера при переезде высокогорных перевалов, шахтеры высокогорных шахт, альпинисты и горные туристы и т.д.).

Область применения: фармакология, здравоохранение.

SUMMARY

of dissertation of Kundashev U.K. on the topic: "The Scientific substantiation of the pharmacological correction of desadaptive states and the performance capacity of special contingents in high-altitude" for attainment of a scientific degree of a Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.03.06 - Pharmacology, Clinical Pharmacology

Key words: high-altitude hypoxia, adaptation, antihypoxants, actoprotectors, operator performance capacity.

The subject of the study is the study of the functional state of the organism and operational activities of the specialists in the conditions of Highland.

The object of the study: male volunteers and medicines, which are typical representatives of the main classes of medicines, in order to identify patterns of their action on the nature of the professional activity of operators.

The purpose of the study: developing conceptual approaches to adjusting the adaptive processes of the human body, performing their professional duties in high-altitude mines and justifying the preparations for the necessary solution.

Research methods: pharmacological, psycho-physiological and statistical.

The results and their novelty. It was found that drugs with adrenergic activity and benzodiazepine tranquilizers affects the psycho-physiological state, central hemodynamic parameters and SAS activity most pronouncedly. The most pronounced positive action directed to the prevention of fatigue during the model activity of the operator type has drugs of actoprotectors class. The antihypoxants also help to accelerate the adaptation processes of the human body to high-altitude conditions. The use of actoprotector's combination in real production conditions makes it possible to reduce the periods of adaptation of miner's organism to the complex of harmful factors of high-altitude mines.

The data received allow prescribing medicines taking into consideration their influence on the main professional performance predictors, which reduce the risk of accidental situations in performing their production tasks in the highlands. The combining drugs with act-protective properties are recommended for use by people who, due to their production activities have to work under such conditions (chauffeurs when crossing high-altitude pass, mining miners, mountaineers and mountain tourists, etc.)

Application area: pharmacology, health care.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, ЕДИНИЦ И ТЕРМИНОВ

АБФ	Адамантилбромфениламин
АДД	- Артериальное давление диастолическое
АДС	- Артериальное давление систолическое
АД _{ср}	- Артериальное давление среднее
АМН	Академия медицинских наук
ВМА	- Военно - медицинская академия
ВМК	- Ванилил миндальная кислота
ВМФ	- Военно - морской флот
ВПДР	- Время простых двигательных реакций
ГАМК	- Гамма аминокислотная кислота
ГНЦ	Государственный научный центр
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДО	- Реакция на движущийся объект
ДОФА	- Диоксифенилаланин
ЖКТ	Желудочно - кишечный тракт
ИПКД	- Интегральный показатель качества деятельности
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
КР	- Кыргызская Республика
КЧСМ	- Критическая частота световых мельканий
КПД	- Коэффициент полезного действия
МЗ КР	- Министерства здравоохранения
МО	- Минутный объем
МО РФ	Министерство обороны Российской Федерации
НИИ	Научно - исследовательский институт
ОАО	- Открытое акционерное общество
ОВ	- Объем внимания
ОД	- Операторская деятельность
ООО	- Общество с ограниченной ответственностью
ОПС	- Общее периферическое сопротивление
ОТО	Отдел технического обслуживания
ПЭВМ	- Портативная электронная вычислительная машина
ПТУРС	- Противотанковый управляемый реактивный снаряд
РАМН	- Российская Академия Медицинских Наук
РАН	- Российская Академия Наук
РасВ	- Распределение внимания
РВ	- Реакция выбора
РДО	- Реакция на движущийся объект

РНК	Рибонуклеиновая кислота
САД	- Систолическое артериальное давление
САН	- Самочувствие, активность, настроение
САС	- Симпато - адреналовая система
СС МР	- Сенсомоторная реакция
ССС	- Сердечно - сосудистая система
УО	- Ударный объем
ЧСС	- Частота сердечных сокращений
ЦНС	Центральная нервная система
ц-АМФ	- Циклический аминокислотный монофосфат
ЭЭГ	- Электроэнцефалография
ЭВМ	- Электронно вычислительная машина
2-ЭБГ	- 2- этилдибензимидазола гидробромид

1999
1998
1997
1996
1995
1994
1993
1992
1991
1990
1989
1988
1987
1986
1985
1984
1983
1982
1981
1980
1979
1978
1977
1976
1975
1974
1973
1972
1971
1970
1969
1968
1967
1966
1965
1964
1963
1962
1961
1960
1959
1958
1957
1956
1955
1954
1953
1952
1951
1950
1949
1948
1947
1946
1945
1944
1943
1942
1941
1940
1939
1938
1937
1936
1935
1934
1933
1932
1931
1930
1929
1928
1927
1926
1925
1924
1923
1922
1921
1920
1919
1918
1917
1916
1915
1914
1913
1912
1911
1910
1909
1908
1907
1906
1905
1904
1903
1902
1901
1900

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.
Тираж 100 экз.

