

И.Б. Ушаков¹, В.Н. Комаревцев^{2,3}, Н.В. Сапецки¹,
А.О. Сапецкий⁴, Н.Н. Тимофеев⁴

Теория ансамблей гибернации и возможности ее использования для обеспечения жизнедеятельности при экстремальных воздействиях

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва

²Всероссийский центр медицины катастроф «Защита», Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва

⁴Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва

Резюме. Рассматривается возможность эффективного использования теории ансамблей гибернации для обеспечения жизнедеятельности при экстремальных состояниях. Ансамбли гибернации – это строго отобранные наборы инструментов, среди которых специальные комбинации фармакологических препаратов и гипостабилизаторов, различные по газовому составу дыхательные смеси, управляемая гипотермия и пр., вызывающие при согласованном действии формирование особого состояния организма, обозначаемого как «гипобиоз и криобиоз», или искусственная гибернация. Обобщены данные экспериментальных исследований об изменениях резистентности организма к экстремальному воздействию гамма-излучения, к острой гипобарической гипоксии и к летным перегрузкам в условиях искусственно вызванной гибернации для определения возможности использования теории ансамблей гибернации при обеспечении жизнедеятельности при экстремальных воздействиях. Показано, что под воздействием вегетотропных средств на фоне гипотермии значительно замедляется скорость метаболических процессов и организм теплокровных животных начинает приобретать температуру окружающей среды. Возникающее при этом состояние сопровождается повышением устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов, таких как острая гипобарическая гипоксия, глубокие уровни переохлаждения, воздействие ионизирующей радиации, токсические поражения, массивная кровопотеря, болевой шок и др. Это направление исследований имеет особую актуальность для разработки методик длительного поддержания жизнедеятельности человека при экстремальных состояниях, при тяжелых травмах и при оказании медицинской помощи в условиях массового поступления пострадавших, так как предоставляет резерв времени, необходимый для организации безопасной транспортировки пострадавших к местам оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, то есть фактически оказания медицинской помощи в более поздние сроки.

Ключевые слова: гибернация, ансамбль инструментов, жизнедеятельность, экстремальные воздействия, резистентность, ионизирующее излучение, гипобарическая гипоксия, гипотермия, острая кровопотеря, метаболизм.

Введение. Результатом глубокого анализа данных литературы и результатов собственных исследований стало обоснование и формулирование основных концептуальных положений теории ансамблей гибернации. В предлагаемом названии теории мы использовали понятие «ансамбль» (фр. *Ensemble* – совокупность, стройное целое – согласованность, единство частей, образующих что-либо целое), в которое вкладываем совокупность строго отобранных наборов инструментов регуляции механизмов и систем поддержания гомеостаза. Среди этих инструментов мы выделяем специальные комбинации фармакологических препаратов и гипостабилизаторов, различные по газовому составу дыхательные смеси, управляемую гипотермию и пр., которые благодаря согласованному и четко скоординированному воздействию приводят к формированию особых состояний организма, характеризующихся в первую очередь снижением уровня метаболизма. Отечественными учеными в области

космической медицины такие состояния целенаправленно изучались начиная с конца 1950-х – начала 1960-х годов и впервые описаны под названиями «гипобиоз и криобиоз» академиком В.В. Париным и Н.Н. Тимофеевым [1–4]. Ранее нами [5] показано, что дальнейшие исследования выявили существенную значимость в развитии подобных состояний не только снижения метаболизма, но и замедления практически всех без исключения процессов жизнедеятельности, подобно тому, как это происходит у животных, впадающих в спячку. Новые факты привели к изменению терминологии. Из англоязычной литературы было заимствовано понятие «искусственная гибернация» (*artificial hibernation*), причем слово «искусственная» использовалось прежде для размежевания состояния спячки у зимоспящих от сходных состояний у других млекопитающих в экспериментальных условиях (искусственная спячка). Однако в последнее время словосочетание «искусственная гибернация» прак-

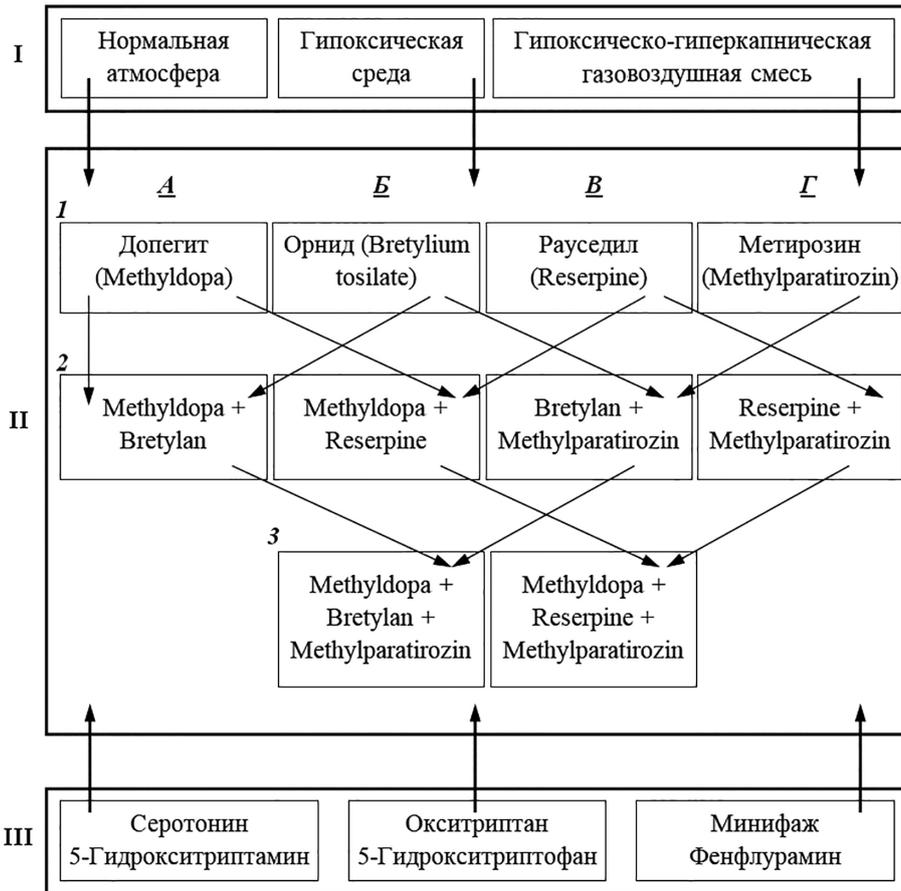


Рис. Схема формирования ансамблей гибернации в различных газовых средах: I – в атмосферном воздухе; при гипоксии, полученной путем снижения парциального давления кислорода до 350–300 мм рт. ст. или за счет замещения кислорода (до 10%) в атмосферном воздухе газообразным азотом (аргоном); в условиях гипоксическо-гиперкапнической газовой среды, содержащей 8–10% кислорода и 10–12% углекислого газа; II – комбинации фармакологических препаратов для моделирования гибернации: А – образование ложного нейромедиатора, Б – блокада высвобождения нейромедиатора из адренергических нейронов, В – опустошение депонированных резервов катехоламинов (КА), Г – нарушение механизма синтеза КА (1); комбинация основных принципов адренергической блокады первого порядка со снижением дозы в каждой из них до 50% (2); комбинации вариантов второго порядка, позволяющие снизить исходные дозы применяемых средств до 1/4 от исходной (3); III – гипостабилизаторы, оказывающие серотонинергическое действие при формировании ансамблей гибернации

тически перестало употребляться и повсеместно используется термин «гибернация». В этой связи мы пришли к мнению о целесообразности использования и в своих публикациях термина «гибернация», а для обозначения различающихся по глубине гибернационных состояний – терминов «начальная гибернация», «глубокая гибернация» и «сверхглубокая гибернация». С учетом этих обстоятельств сформулированная теория обрела название – «теория ансамблей гибернации».

Полагаем, что пришло время изучения возможности использования теории ансамблей гибернации для разработки методик длительного поддержания жизнедеятельности пострадавших при техногенных авариях и природных катастрофах, сопровождающихся массовым поражением людей, когда оказать квалифицированную помощь одновременно большому числу пострадавших не представляется возможным и,

кроме того, необходимо создать резерв времени для обеспечения дальнейшей безопасной транспортировки пострадавших и оказания им медицинской помощи в более поздние сроки (так называемой отсроченной медицинской помощи) [7]. Кроме того, этот подход имеет самостоятельное значение в области медико-биологического обеспечения дальних космических полетов [6], поскольку позволяет значительно снизить риски, связанные с воздействием факторов космического полета: изменение психического состояния и нарушение работоспособности членов экипажа [11, 13]; опасность лучевого поражения организма при воздействии космической радиации [8, 9]; изменение иммунной системы организма [10]; ухудшение физической работоспособности из-за снижения мышечной массы, выносливости, аэробной мощности [12] и др.

Выше указано, что состояния гибернации формируются под влиянием ансамблей гибернации. В зави-

симости от состава ансамблей (рисунок) изменение функционального состояния организма млекопитающих может варьироваться в широких пределах – от интактности высшей нервной деятельности до почти полной остановки жизненно важных процессов, при которой все еще сохраняется самостоятельное дыхание и кровообращение.

Исходя из этого, состояния гибернации, различающиеся по продолжительности, температурному режиму, уровню снижения метаболических процессов и функциональному состоянию организма мы обозначаем терминами «начальная гибернация», «глубокая гибернация» и «сверхглубокая гибернация».

Ниже представлены параметры, которые различают виды гибернации между собой: температура окружающей среды (T_c), температура тела (T_t), продолжительность гибернации (Δt) и уровень метаболизма в процентах от нормы (% от нормы).

Исходя из этого, начальная гибернация характеризуется следующими параметрами: $T_c = +17 \div +24^\circ\text{C}$. T_t – субнормальная, уровень метаболизма снижен на 30–50% от нормы, $\Delta t = 2\text{--}3$ суток, при этом полностью сохраняется высшая нервная деятельность (ВНД), но отключаются энергетически наиболее затратные функции мозга – все виды эмоций и эмоциональных стрессов.

Глубокая гибернация: $T_c = +9 \div +17^\circ\text{C}$, верхней температурной границей является субнормальная T_t , нижней – достижение состояния «холодового наркоза», уровень метаболизма снижен на 50–70% от нормы, $\Delta t = 3\text{--}7$ суток, при этом исчезают все виды ВНД и произвольная двигательная активность животных, кроме «сторожевых реакций» [3].

Сверхглубокая гибернация характеризуется понижением уровня метаболизма на 90–95% от нормы в условиях форсированного снижения температуры среды до $+2 \div +9^\circ\text{C}$, верхняя температурная граница сверхглубокой гибернации находится на уровне, когда исчезают произвольные движения, нижняя – T_t , при которой все еще сохраняется самостоятельное дыхание и кровообращение или наблюдается полная остановка любых физиологических процессов в организме (до 30–60 мин). Для достижения сверхглубокой гибернации требуется применение термокамер с регулируемой по составу газовой смеси. Также необходимы меры антиоксидантной защиты от процессов свободнорадикального окисления. После полной нормализации жизнедеятельности при выходе из сверхглубокой гибернации наиболее сложные виды ВНД восстанавливаются на 5–6-е сутки.

Цель исследования. Обобщение данных экспериментальных исследований об изменениях резистентности организма к экстремальному воздействию гамма-излучения, к острой гипобарической гипоксии и к летным перегрузкам в условиях искусственно вызванной гибернации для определения возможности использования теории ансамблей гибернации при обеспечении жизнедеятельности в экстремальных условиях.

Материалы и методы. Эксперименты по оценке устойчивости животных к воздействию гамма-излучения были проведены на 230 крысах линии Wistar. В качестве источника излучения использовали ^{60}Co , мощность дозы – 709 сГр/мин. Для сравнения использовали клиническую гипотермию и пролонгированную гибернацию при одинаковых условиях эксперимента [2]. За исходную основу была взята абсолютно смертельная доза гамма-облучения (800 сГр), приводящая к гибели всех контрольных животных.

Для создания описанных выше уровней гибернации использовали четыре основные модели гибернации, основанные на инактивации адренергических влияний на нейрональном уровне (см. рис. 1).

Метилдофовая модель. Гибернация формировалась у крыс и кроликов путем внутримышечного или внутрибрюшинного введения допегита из расчета 100 мг/кг. В течение 20–30 мин после премедикации наступает блокада процессов химической терморегуляции и происходит снижение уровня метаболизма на 60–70%. Особенность этой модели состоит в кратковременности, и все попытки сохранить начальный уровень гибернации без иммобилизации животных успеха не имеют.

Орнидовая модель. Гибернация создается парентеральным введением орнида в общей дозе 30 мг/кг для крыс и 50 мг/кг для кроликов [4]. Максимальный эффект термоблокады достигается уже через 1–1,5 ч при субнормальной T_t , уровень метаболизма при этом снижается на 30–40%. Если премедикацию орнидом дополнить введением небольших доз серотонина или окситриптана в дозах 5–10 мг/кг, то время развития гибернации значительно сократится. При умеренно низких $T_c = +5 \div +7^\circ\text{C}$ животные легко переходят в оптимальные режимы глубокой гибернации. Сверхглубокие уровни гибернации можно было получить путем комбинирования 50% дозы орнида и допегита при $T_c = +3 \div +5^\circ\text{C}$, что позволяет за 2–3 ч снизить T_t у крыс до $+7 \div +9^\circ\text{C}$.

Резерпиновая модель. Гибернация формируется внутримышечным или внутрибрюшинным введением резерпина в дозе 1,2–1,5 мг/кг крысам и 0,8 мг/кг – кроликам. Максимальный эффект термоблокады достигается через 15–20 ч. Это время можно сократить на 3–4 ч, если через 5 ч после основной премедикации ввести небольшие дозы серотонина или окситриптана. Особенность этой модели гибернации состоит в том, что эффект сохраняется от 8 до 15 сут, уровень метаболизма при этом снижается на 60–70% при субнормальной T_t . Такой вариант премедикации также рассчитан на возможность достижения глубоких и сверхглубоких уровней гибернации.

Метилпаратирозиновая модель. Для достижения полезного результата – состояния начального уровня гибернации – α -метилпаратирозин вводится в дозе 150 мг/кг. Максимальный эффект термоблокады достигается через 1 ч при субнормальной T_t , уровень метаболизма при этом снижается на 30–40%. Иммо-

билизация животных при $T_c = +5^\circ\text{C}$ позволяет в течение 2–2,5 ч охладить животных и перевести их в состояние глубокой и сверхглубокой гибернации. Время пролонгирования глубоких состояний гибернации не превышает 1–1,5 сут [2].

Выше отмечалось, что глубокие и сверхглубокие уровни гибернации организма сопровождаются повышенной устойчивостью к воздействию экстремальных факторов окружающей среды. В результате проведения серий исследований были установлены пределы переносимости этих воздействий, которые для контрольных животных являлись абсолютно смертельными. При этом учитывался не только процент выживших и погибших животных, но и среднее эффективное время гибели 50% животных (ET-50).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что облучение крыс в дозе 709 сГр/мин, находящихся в состоянии «клинической гипотермии» (охлаждение с применением тиопенталового наркоза), после нормализации жизнедеятельности привело к гибели 90% животных с ET-50=12 дней. Животные, охлажденные с применением резерпина в сочетании с дроперидолом, оказались в два раза более устойчивы к γ -излучению (40% гибели). При этом наиболее выраженное повышение устойчивости было достигнуто в условиях нарастающей гиперкапнии-гипоксии с ET-50=28,5 дня. При очень больших дозах гамма-облучения (1500 сГр/мин) защитного эффекта ни в одном из вариантов опытов не обнаружено, и на 2–3-й день от начала эксперимента все животные погибали.

Эксперименты по оценке устойчивости животных к воздействию острой гипобарической гипоксии были проведены на 162 крысах линии Wistar. Моделировали острую гипоксию при субнормальной T_t – у 51 крысы, при $T_t +18 \div +21^\circ\text{C}$ – у 75 крыс, при $T_t +7 \div +9^\circ\text{C}$ – у 17 крыс; нарастающую гипоксию при $T_c +19 \div +20^\circ\text{C}$ – у 19 крыс. Для этого крыс помещали в барокамеру и создавали в ней разные уровни разрежения атмосферы [2]. Время достижения заданного уровня разрежения атмосферы составляло 10 мин, затем 5 мин «чистого» времени экспозиции в этом режиме и соответственно 10-минутная нормализация атмосферного давления. Предельно переносимый уровень гипобарической гипоксии (т. е. гибель 50% животных) в контрольных опытах, по показаниям высотомера, находился в пределах 12 км (18–19 кПа). В состоянии гибернации при температурах тела $+18 \div +21^\circ\text{C}$ предельно переносимый уровень составлял 14,2 км (12–13 кПа). При сверхглубокой гибернации ($+7 \div +9^\circ\text{C}$) предельно переносимый уровень гипобарической гипоксии достигал 20 км (5,5 кПа) – в этих условиях животные могли безопасно находиться в течение 45–60 мин, тогда как контрольные животные погибали в течение нескольких секунд, поскольку у них развивались декомпрессионные осложнения.

Опыты по определению устойчивости животных к высоким перегрузкам были проведены на 227 крысах

линии Wistar (в эксперименте – 159 крыс, в контроле – 68 крыс), которых подвергали различным перегрузкам на специальной технической центрифуге ($R=31$ см), позволяющей использовать воздействие ускорений величиной от 30 до 80 g. Животные в этих опытах иммобилизовались, и при вращении центрифуги постоянно сохранялось поперечно направленное ускорение «грудь – спина» [2]. Продолжительность каждого режима перегрузок составляла 5 минут без учета времени набора скорости вращения и торможения центрифуги. За основу были взяты перегрузки в 30–35 g, которые вызывают гибель 2/3 всех контрольных животных с нормальной температурой тела. Из 45 животных, находящихся в состоянии глубокой гибернации ($T_t=20^\circ\text{C}$), выжило 27 крыс, 2/3 погибло при величине перегрузок в пределах 50 g. При экстремально больших перегрузках (70–80 g), когда кровь становится тяжелее ртути, погибли все контрольные животные и все животные в состоянии глубокой гибернации. Среди подопытных животных, подвергнутых таким же перегрузкам в состоянии сверхглубокой гибернации ($T_t=+3 \div +9^\circ\text{C}$), жизнедеятельность удалось восстановить у всех крыс. Однако среди животных с $T_t=+3 \div +5^\circ\text{C}$ (8 крыс) восстановление жизнедеятельности оказалось возможным лишь кратковременно (на 30–40 мин). У 5 крыс с $T_t=+7 \div +9^\circ\text{C}$ наблюдалось более длительное восстановление жизненных функций (4–8 ч), у остальных 4 животных жизнедеятельность была полностью восстановлена и при последующем наблюдении не было обнаружено каких-либо значительных функциональных нарушений.

Заключение. Выявлено, что весьма эффективным средством спасения от летального исхода и защиты организма при экстремальных воздействиях любой природы является перевод животных в режим пролонгированной гибернации. Это дает основание утверждать, что теория ансамблей гибернации имеет не только теоретическое, но и прикладное значение, поскольку является эффективным способом длительного обеспечения жизнедеятельности пострадавших при техногенных авариях и природных катастрофах с массовыми санитарными потерями. Кроме того, она предоставляет резерв времени, необходимый для организации безопасной транспортировки пострадавших к местам оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, т. е. оказания медицинской помощи в более поздние сроки (так называемой отсроченной медицинской помощи). Кроме того, использование ансамблей гибернации имеет самостоятельное значение в области медико-биологического обеспечения дальних космических полетов, поскольку позволяет значительно снизить риски, связанные с воздействием на организм факторов космического полета.

Литература

1. Парин, В.В. Проблема искусственного гипобиоза / В.В. Парин, Н.Н. Тимофеев // Физиол. журнал СССР. – 1969. – Т. 55, № 8. – С. 912–919.

2. Тимофеев, Н.Н. Гипобиоз и криобиоз. Прошлое, настоящее и будущее / Н.Н. Тимофеев. – М.: Информ-Знание, 2005. – 256 с.
3. Тимофеев, Н.Н. Искусственный гипобиоз как устойчивое функциональное состояние сниженной жизнедеятельности / Н.Н. Тимофеев // Успехи физиол. наук. – 1981. – Т. 12, № 4. – С. 52–76.
4. Тимофеев, Н.Н. Нейрохимические основы химической терморегуляции и искусственный гипобиоз / Н.Н. Тимофеев // Физиол. человека. – 1985. Т. 11, № 5. – С. 1145–1150.
5. Самойлов, А.С. Перспективы применения искусственной гибернации в медицине экстремальных ситуаций / А.С. Самойлов [и др.] // Медицина экстрем. ситуаций. – 2017. – № 1. – С. 78–88.
6. Уйба, В.В. Роль ФМБА России в программе освоения космоса / В.В. Уйба // Медицина экстрем. ситуаций. – 2014. – № 4. – С. 6–10.
7. Уйба, В.В. ФМБА России: курс на политику развития и внедрение технологий завтрашнего дня: Федеральный справочник / В.В. Уйба. – М.: Здоровоохранение России, 2015. – Т. 16. – С. 51–67.
8. Ушаков, И.Б. Малые радиационные воздействия и мозг / И.Б. Ушаков, В.П. Федоров. – Воронеж: Научная книга, 2015. – 536 с.
9. Chancellor, J.C., Space radiation: the number one risk to astronaut health beyond low earth orbit / J.C. Chancellor, G.B. Scott, J.P. Sutton // Life. – 2014. – Vol. 4. – P. 491–510.
10. Human health and performance risks of space exploration missions / Ed. by J.C. McPhee, J.B. Charles. – NASA: Houston, 2008. – 398 p.
11. Nelson, G.A., Risk of acute and late central nervous system effects from radiation exposure: Evidence Report / G.A. Nelson, L. Simonsen, J.L. Huff. – NASA: Houston, 2016. – 68 p.
12. Ploutz-Snyder, L. Risk of impaired performance due to reduced muscle mass, strength, and endurance: Evidence Report / L. Ploutz-Snyder Ryder J., English K. – NASA: Houston, 2015. – 80 p.
13. Slack, K.J. Risk of adverse cognitive or behavioral conditions and psychiatric disorders: Evidence Report / K.J. Slack, T.J. Williams, J.S. Schneiderman. – NASA: Houston, 2016. – 123 p.

I.B. Ushakov, V.N. Komarevtsev, N.V. Sapetsky, A.O. Sapetskiy, N.N. Timofeev

Theory of hibernation ensembles and the possibility of its use to ensure life activity for extremal impacts

Abstract. The possibility of efficient use of the theory of hibernation ensembles to ensure vital activity in extreme conditions is considered. Hibernation ensembles are strictly selected sets of tools, among which are special combinations of pharmacological preparations and hypostabilizers, respiratory mixtures different in gas composition, controlled hypothermia, etc., which, when coordinated, cause the formation of a special state of the body, referred to as «hypobiosis and cryobiosis» or artificial hibernation. The data of experimental studies on changes in the body's resistance to the extreme effects of gamma radiation, to acute hypobaric hypoxia and to flight overloads under conditions of artificially induced hibernation are generalized to determine the possibility of using the theory of hibernation ensembles while ensuring vital activity under extreme influences. It is shown that under the influence of vegetotropic agents against the background of hypothermia, the metabolic processes slow down significantly and the organism of warm-blooded animals begins to acquire ambient temperature. The condition that occurs in this case is accompanied by an increase in the body's resistance to extreme factors, such as acute hypobaric hypoxia, deep hypothermia, exposure to ionizing radiation, toxic lesions, massive blood loss, pain shock, etc. This area of research is of particular relevance for the development of methods for long-term life support person in extreme conditions, with severe injuries and in the provision of medical care in conditions of mass admission victims, since it provides a reserve of time necessary for organizing the safe transportation of victims to the places of specialized and high-tech medical care, that is, actually providing medical care at a later date.

Key words: hibernation, ensemble of instruments, vital functions, extreme effects, resistance, ionizing radiation, hypobaric hypoxia, hypothermia, acute blood loss, metabolism.

Контактный телефон: 8-499-190-93-91; e-mail: ibushakov@gmail.com