

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)
14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки)

УДК613.731: 611.737:615.322

DOI 10.17021/2019.14.1.8.17

© А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, М.П. Воронкова, 2019

ПСИХОФИЗИЧЕСКАЯ УТОМЛЯЕМОСТЬ И ПУТИ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Воронков Андрей Владиславович, доцент, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Геращенко Анастасия Дмитриевна, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-928-820-89-54, e-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru.

Воронкова Мария Павловна, доктор биологических наук, доцент, старший преподаватель кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Представлены механизмы развития утомления, связанные с психофизическими перегрузками. Целью работы явился анализ имеющихся литературных источников, затрагивающих проблему психофизической утомляемости. Исследование проводили с использованием информационно-поисковых систем (PubMed), а также баз данных (eLibrary). Физические нагрузки, которым подвергаются высококвалифицированные спортсмены, а также лица опасных профессий (водолазы, космонавты, альпинисты), приводят к активации свободнорадикальных реакций, нарушению центральной нервной системы, метаболическим нарушениям, оксидативному стрессу, а также дисфункции митохондрий, что обуславливает развитие множества различных заболеваний и снижению трудовой деятельности. Установлено, что патогенез психофизического утомления объединяет в себе психоментальные и скелетно-мышечные симптомы, воздействуя на которые, можно нивелировать проявления утомляемости. Проведенный анализ различных публикаций позволил установить ключевые звенья патогенеза данной дисфункции с возможными путями ее фармакологической коррекции.

Ключевые слова: психофизическая усталость, высококвалифицированные спортсмены, актопротекторы, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, апоптоз, Метапрот.

PSYCHOPHYSICAL FATIGUABILITY AND THE WAYS OF ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Voronkov Andrey V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Gerashchenko Anastasia D., postgraduate student, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel: + 7-928-820-89-54, e-mail: anastasia_gerashchenko@mail.ru.

Voronkova Maria P., Dr. Sci (Bio.), Associate Professor, Senior teacher, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: + 7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

This review presents the mechanisms for the development of fatigue associated with psychophysical overload. The aim of the work was the analysis of available literature sources touching upon the problem of psychophysical fatigability. This study was conducted using information retrieval systems (PubMed), as well as databases (eLibrary). Physical exertion experienced by highly skilled athletes, as well as persons in hazardous occupations (divers, astronauts, alpinists), leads to the activation of free radical reactions, CNS disorders, metabolic disorders, oxidative stress,

and mitochondrial dysfunctions, which lead to the development of many different diseases and reduced labor activity. It has been established that the pathogenesis of psychophysical fatigue combines psychomental and musculoskeletal symptoms, by acting upon which, it is possible to reduce the manifestations of fatigue. The analysis of various publications made it possible to establish the key elements of the pathogenesis of this dysfunction with possible ways of its pharmacological correction.

Key words: *psychophysical fatigue, highly skilled athletes, actoprotectors, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, Metaprot.*

Как в повседневной, так и в профессиональной деятельности организм человека подвергается воздействию различных факторов окружающей среды, чаще всего негативному. Среди них можно выделить: шум, радиацию, ионизирующее излучение, вибрацию, вызывающие определенные сдвиги в системе гомеостаза и способствующие развитию психофизической усталости [20]. Профилактика и фармакотерапия психической и физической усталости, которая имеет широкую теоретическую базу, представляет собой глобальную проблему во многих областях медицины, поскольку данная патология трудно диагностируется и часто может сопровождать ряд других заболеваний. Последние исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), показывают, что доля хронических заболеваний, ассоциированных с усталостью, в процентном выражении составляет 76,6 % [42]. Стоит также отметить, что низкий уровень физической активности, вызванный физической усталостью, по данным ВОЗ, является причиной смерти в 6–10 % случаев от общего числа летальных исходов, которые вызваны неинфекционной патологией, что составляет более 5 млн человек ежегодно (в абсолютном выражении) [22]. Примечателен и тот факт, что ограничение физической подвижности непосредственно отрицательно сказывается на когнитивном потенциале человека. Ввиду чего возникшее психическое и ментальное напряжение отягощает уже имеющийся дефицит физической активности, что приводит к развитию новых патологий, а иногда и их обострению, связанных с сердечно-сосудистой системой и системой дыхания [32].

Оптимальный уровень физической работоспособности для некоторых категорий лиц имеет первостепенное значение в их профессиональной деятельности. В первую очередь, к данному числу лиц следует отнести спортсменов высокого уровня [14]. Интенсивная соревновательная и предсоревновательная деятельность приводит к истощению всех энергетических и психоэмоциональных ресурсов организма, что без должного фармакологического обеспечения дезадаптирует спортсмена, ухудшая результат соревновательной деятельности и удлиняя период реабилитации. Прежде всего спортивные травмы затрагивают костно-мышечный аппарат и нервную систему [25, 26].

Помимо спортсменов, постоянному психическому и физическому перенапряжению подвержены представители экстремальных профессий: военные, спасатели, космонавты и т.д. [5, 6, 10]. Стоит сказать, что у лиц данных профессий отмечается также риск развития психического стресса, который вторично способен ухудшить соматические и вегетативные функции, наряду со скелетно-мышечной и эндокринной дисфункцией [3].

В связи с этим, опираясь на высокую эпидемиологическую роль психофизической дисфункции, можно предположить, что коррекция данного патологического состояния представляет одну из актуальных проблем современной фармакологии и медицины.

Психофизическое утомление и его патогенез базируются на положениях, предложенных А. Моссо в 1904 г., а в 2013 г. они были дополнены В.М. Клугер и соавторами [29].

Данная теория базируется на двух постулатах:

1. Утомляемость есть объективное снижение производительности деятельности в течение определенного дискретного временного промежутка.

2. Утомляемость объединяет в себе психоментальные и скелетно-мышечные симптомы [29].

В данном контексте психоментальные симптомы включали в себя такие факторы, как тревожность, агрессивность, депрессия, ажитация, трудности выбора / принятия решения, уменьшение объема и мощности кратковременной памяти [15].



Рис. 1. Симптомы психофизического утомления

Агрессия, ажитация, тревога, депрессия и т.д. связаны с нарушением нейромедиаторных систем, контролирующих процессы возбуждения и торможения.

В патогенезе психофизической дисфункции существенную роль отводят восходящей системе возбуждения, которая является одной из нейромедиаторных систем головного мозга. Данный сложный комплекс состоит из групп нейронов, он включает в себя множество областей мозга, а также обеспечивает проведение возбуждающих импульсов к коре и таламусу (холинергические нейроны, моноаминергические группы клеток) [24]. Непосредственно нарушения в данных структурах головного мозга (\uparrow концентрации ацетилхолина (АЦХ) и \uparrow дофамина) могут лежать в основе снижения мотивационного компонента действий, ажитации, трудности в принятии решения, что в экспериментальных условиях проявляется в виде уменьшения ориентировочной, исследовательской и локомоторной активности животных [31]. В то же время излишняя агрессия, тревожность и снижение когнитивных функций [39], вероятно, связаны со сниженной активностью ГАМК-эргической системы. Дисбаланс концентраций дофамина и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в головном мозге приводит к ухудшению течения метаболических процессов в нейронах, что, в свою очередь, может обусловить интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (оксидативный стресс) и активации каскада апоптоза [21].

Наряду с психоментальными симптомами, скелетно-мышечная симптоматика усталости объединяет в себе факторы, лимитирующие активность поперечно-полосатой мускулатуры. Сюда следует отнести: уровень кровотока в скелетных мышцах, концентрацию ионов кальция, генерацию свободных радикалов, метаболические процессы в мышечной ткани (рис. 1) [1].

При этом фактором, лимитирующим активность скелетной мышцы, является снижение уровня кровотока в ткани. Известно, что интенсивные физические нагрузки приводят к повышенному потреблению кислорода мышечной тканью [28]. При его снижении до 50 % в скелетной мышце наблюдаются изменения чаще всего необратимого характера, приводящие к активации оксидантного стресса, апоптозу, расстройству метаболических путей. Основываясь на данных фактах, можно сказать, что в патогенезе мышечного утомления [23] одну из ведущих ролей занимает оптимальное кровоснабжение скелетной мускулатуры, при этом эндотелию сосудов [19] придают основополагающее значение.

Сосудистый эндотелий – ключевое регуляторное связующее звено между кровью и тканями. Представляет собой тонкий монослой специализированных клеток, выстилающих просвет кровеносных сосудов. Интенсивные физические нагрузки и усиленная мышечная работа приводят к повышению частоты сердечных сокращений, увеличению сердечного выброса, провоцирующих образование турбулентного тока крови, который повреждает эндотелиальную выстилку, формируя патологический процесс, именуемый эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [35]. В свою очередь, ЭД определяется как сдвиг активности клеток эндотелия в сторону образования вазоконстрикторных, проагрегантных, провоспалительных и пролиферативных агентов [7]. Известно, что эндотелиальная дисфункция связана с недостатком оксида азота (NO), который является центральной биомолекулой сосудистого

гомеостаза [12]. Истощение NO наблюдается в условиях интенсивной работы мышц и сопряжено с прогрессирующей инактивацией eNOS метилированными производными L-аргинина (ADMA) [35]. В результате компенсаторной реакции происходит активация индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), которая продуцирует NO в значительно большей концентрации. Оксид азота, образовавшийся в избытке, инактивируется рядом ферментов, генерирующих супероксидный анион-радикал [40]. В дальнейшем реакционное взаимодействие данных радикалов (NO^- и O_2^-) приводит к образованию цитотоксичного пероксонитрита (ONOO^-), инициирующего клеточное повреждение, запуская новый патогенетический механизм повреждения скелетной мускулатуры – окислительный стресс [17]. В свою очередь, продукты липопероксидации и ацилгидроперекиси инициируют вторичное повреждение миоцитов поперечно-полосатой мускулатуры, приводящее к усиленной деструкции мышечной ткани [30].

В патогенезе повреждения мышечной ткани [16] огромную роль играют митохондрии. При снижении кровотока в мышцах до критического значения происходит формирование субпопуляций митохондрий: SSM (subsarcolemmal mitochondria) и IFM (interfibrillar mitochondria) (рис. 2).

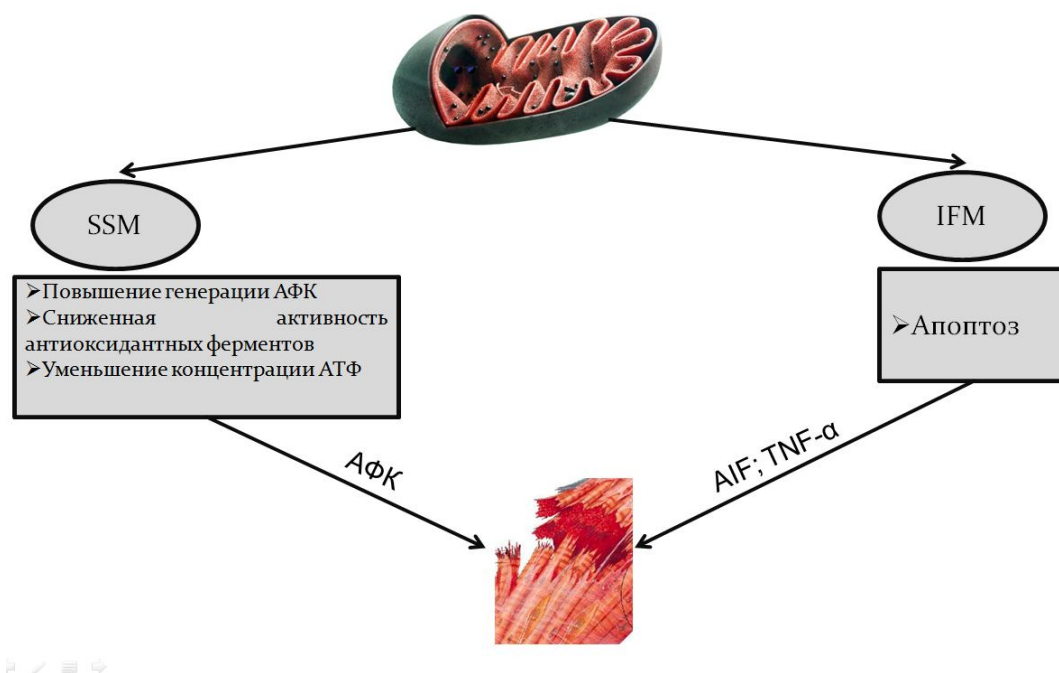


Рис. 2. Структурно-функциональные особенности митохондрий в условиях интенсивной работы скелетной мускулатуры

Примечание: SSM-subsarcolemmal mitochondria, IFM-interfibrillar mitochondria, АФК-активные формы кислорода, AIF-апоптоз-индуцирующий фактор, TNF-α-фактор некроза опухоли

Основным внутриклеточным источником активных форм кислорода являются митохондрии типа SSM. Благодаря быстрому окислению субстратов в комплексах I, II, III, приводящему к терминции окислительно-восстановительных реакций митохондриальной дыхательной цепи, происходит перенаправление потока кислорода в сторону образования его активных форм, уменьшая при этом синтез аденозинтрифосфата (АТФ) [16]. Важно также то, что в митохондриях типа SSM отмечается повышение функциональных свойств НАДФ-оксидазы и снижение активности АТФ-синтазы (комплекс V), что ведет к образованию продуктов окисления глюкозы-молочной кислоты [27].

Митохондрии субпопуляции IFM, в противовес субпопуляции SSM, более чувствительны к апоптотическим процессам в мышечной ткани. Стоит отметить при этом два возможных варианта течения апоптотического события, известных как каспаз-зависимый и каспаз-независимый пути апоптоза [34].

Таким образом, дисфункция митохондрий субпопуляции SSM может опосредовать ацидоз в клетках скелетной мускулатуры и энергодифицит.

Апоптоз в условиях интенсивной работы мышц, наряду с окислительным стрессом, является

одним из основных патогенетических механизмов деструкции миоцитов скелетной мускулатуры [24].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что патогенез психофизического утомления (затрагивающий как центральное, так и периферическое звено регуляции мышечной активности) сложен и многофазен и носит комплексный характер, что предполагает целесообразность назначения препаратов поливалентного действия с целью медикаментозной коррекции данного состояния.

Сегодня фармакотерапия психофизической дисфункции основывается на двух основных стратегиях [9]:

- 1) мобилизация внутренних ресурсов организма;
- 2) оптимизация процессов энергопродукции и энергопотребления в организме [11].

В этой связи в качестве корректоров психофизического утомления выделяют две фармакотерапевтические группы (табл. 1).

Таблица 1

Группы препаратов, применяемых для коррекции психофизического утомления

Средства «мобилизующего» действия [18, 33]	Средства «оптимизирующего» действия [1]
Аналоги фенамина (первитин, пиридрол)	Адаптогены (препараты женьшеня, лимонника китайского, золотого корня, элеутерококка, левзеи, аралии маньчжурской, заманихи)
Производные сидномина (сиднокарб, сиднофен)	Макроэргические субстраты и корректоры метаболизма (АТФ, креатинфосфат, аминокислоты, субстраты цикла трикарбоновых кислот (яблочная, янтарная, кетоглутаровая кислоты)
Ксантины (кофеин, тебромин, теofilлин) и другие средства природного происхождения (секуренин, стрихнин)	Поливитаминовые комплексы
Антидепрессанты-ингибиторы моноаминоксидазы (ниаламид)	Антиоксиданты и антигипоксанты (токоферол, эмоксипин, мексидол, гипоксен)

Препараты «мобилизующего» действия имеют ряд недостатков, особенно при длительном приеме (истощение запасов медиаторов центральной нервной системы), а также ряд побочных эффектов: головная боль, изжога, аритмогенное действие, увеличение силы и частоты сердечных сокращений [13, 37]. Кроме того, согласно списку World Anti-Doping Agency (WADA), большинство препаратов относится к средствам регламентированного отпуска и запрещены к применению [1, 43].

Группа средств «оптимизирующего» действия обладает активирующим и противострессорным действием, повышает неспецифическую резистентность организма, оптимизирует процессы синтеза белка и ДНК, устраняет негативные проявления окислительного стресса, энергодефицита [41]. Однако, несмотря на перечисленные «позитивные» стороны данной группы, эффект от применения данных средств отмечается только при их длительном употреблении, что исключает возможность их использования для кратковременного повышения физической и ментальной активности [38].

В последнее время все большее внимание уделяется концепции актопротекторных препаратов, относительно новой группе фармакотерапевтических средств.

Существует несколько определений термина «актопротектор», суммируя которые, можно сказать, что «актопротекторы – это группа веществ неистощающего типа действия, способных повышать физическую работоспособность, а также проявлять антиоксидантную и антигипоксическую активность» [2].

Актопротекторы – это группа препаратов «неистощающего» действия с более широким механизмом, предназначенных для коррекции психофизического утомления как в стрессовых, так и повседневных условиях, имеющих синтетическое или природное происхождение.

Кроме того, данная группа препаратов, помимо перечисленных видов активности, безусловно, должна обладать ноотропной, анксиолитической и эндотелиотропной активностью (рис. 3).

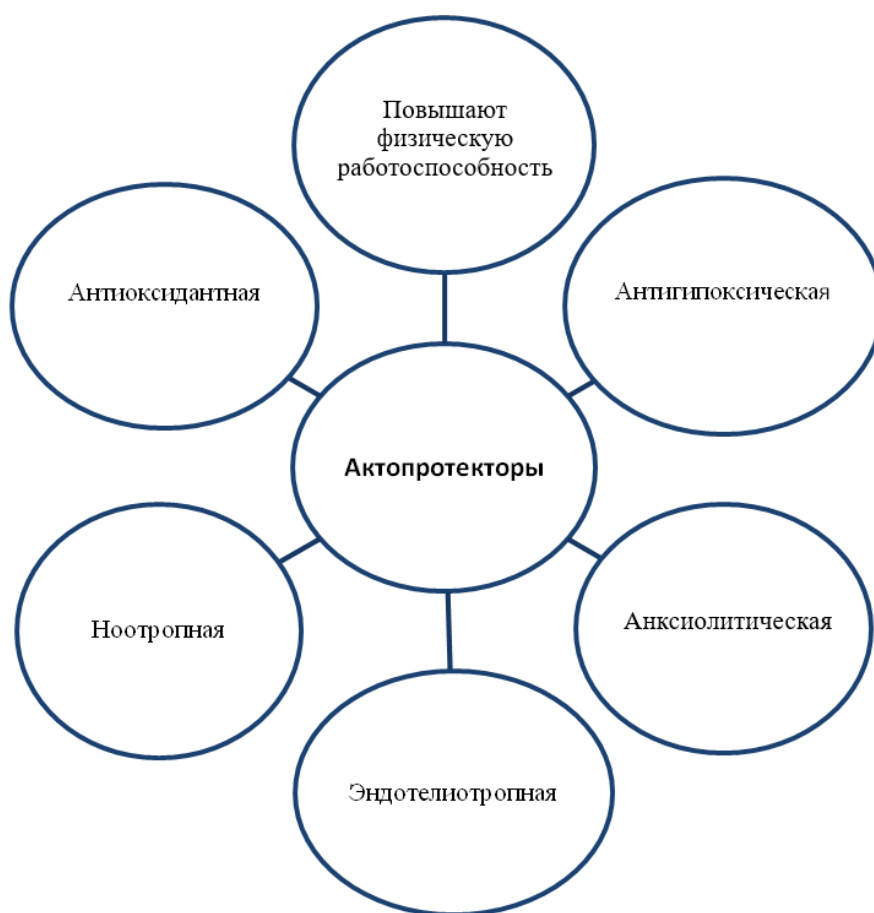


Рис. 3. Виды фармакологической активности актопротекторов

Важно отметить, что актопротекторы обладают пролонгированным действием и проявляют низкую системную токсичность [4].

Несмотря на перспективность применения препаратов данной группы истинным актопротектором, разрешенным для использования в практической медицине, является Метапрот. Как и любой другой синтетический препарат, данный препарат не всегда обеспечивает оптимальный профиль безопасности применения при всей своей терапевтической эффективности [8]. В данное время Метапрот не зарегистрирован как лекарственное средство в Российской Федерации [1].

В этой связи целесообразным является поиск веществ, обладающих данным видом активности. Особое внимание стоит обратить на природные соединения, безопасность от применения которых (при сопоставимой эффективности) выше, чем у аналогичных веществ, полученных путем химического синтеза.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 11.02.2019.
2. Гунина, Л. М. Эргогенный вклад регуляции антиоксидантных процессов в создание здоровьесберегающей технологии улучшения работоспособности тяжелоатлетов / Л. М. Гунина, С. А. Конюшок, Р. В. Головащенко, С. А. Рябина, Л. И. Коцера // Современные здоровьесберегающие технологии. – 2016. – № 3 (4). – С. 34–43.
3. Дьячкова, О. М. Психолого-педагогические принципы профессионального отбора для профессий экстремального профиля деятельности / О. М. Дьячкова // Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия : Педагогика. Психология. – 2014. – № 3. – С. 94–96.
4. Кулиненко, О. С. Фармакология спорта в таблицах и схемах / О. С. Кулиненко. – М. : Советский спорт, 2011. – 192 с.
5. Купко, Е. Н. Анализ фармакологических подходов к повышению физической работоспособности спасателей в условиях чрезвычайных ситуаций / Е. Н. Купко, Б. А. Гусова, М. В. Молчанов, А. Н. Семухин // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С. 88–91.

6. Савилов, Е. Д. Техногенное загрязнение окружающей среды – новый фактор риска инфекционной патологии / Е. Д. Савилов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2011. – № 2 – С. 4–8.
7. Тюренков, И. Н. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецац, Е. В. Волотова // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2012. – № 7. – С. 50–57.
8. Шабанов, П. Д. Клиническая фармакология Метапрота, нового противоастенического препарата с психоактивирующими свойствами / П. Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – Т. 7, № 3. – С. 48–81.
9. Шустов, Е. Б. Обоснование направлений коррекции функционального состояния спортсменов исходя из методологии экстремальных состояний / Е. Б. Шустов, Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко // *Биомедицина*. – 2013. – № 3. – С. 26–35.
10. Яковлев, А. А. Экологическое направление в эпидемиологии / А. А. Яковлев // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2011. – № 3 – С. 33–37.
11. Abbiss, C. R. Role of ratings of perceived exertion during self-paced exercise; what are we actually measuring? / C. R. Abbiss, J. J. Peiffer, R. Meeusen, S. Skorski // *Sport Med*. – 2015. – Vol. 45. – P. 1235–1243. doi: 10.1007/s40279-015-0344-5.
12. Adler, A. L. Age and exercise training alter signaling through reactive oxygen species in the endothelium of skeletal muscle arterioles / A. L. Adler, R. Reyes, B. Chen, P. Ghosh, A. N. Gurovich, L. S. Kang, A. J. Cardounel // *J. Appl. Physiol*. – 2013. – Vol. 114. – P. 681–693. doi: 10.1152/jappphysiol.00341.2012.
13. Asser, A. Psychostimulants and movement disorders / A. Asser, P. Taba // *Front Neurol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 75. doi:10.3389/fneur.2015.00075.
14. Baron, D. A. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review / D. A. Baron, D. M. Martin, S. Abol Magd // *World Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6. – P. 118–123.
15. Blank, M. Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents / M. Blank, J. Zhang, F. Lamers, A. D. Taylor, I. B. Hickie, K. R. Merikangas // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, № 2. – P. 197–204. doi: 10.5665/sleep.4396.
16. Dai, D. F. Mitochondria and cardiovascular aging / D. F. Dai, P. S. Rabinovitch, Z. Ungvari // *Circ. Res*. – 2012. – Vol. 110, № 8. – P. 1109–1124. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246140.
17. Di Meo, S. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions / S. Di Meo, T. T. Reed, P. Venditti, V. M. Victor // *Oxid. Med. Cell Longev*. – 2016. – Vol. 2016. – P. e1245049. doi:10.1155/2016/.
18. Docherty, J. R. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA) / J. R. Docherty // *Br. J. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 154, № 3. – P. 606–622. doi:10.1038/bjp.2008.124.
19. Eitenmuller, I. The range of adaptation by collateral vessels after femoral artery occlusion / I. Eitenmuller, O. Volger, A. Kluge, K. Troidl, M. Barancik, W. J. Cai, M. Heil, F. Pipp, S. Fischer, A. J. Horrevoets, T. Schmitz-Rixen, W. Schaper // *Circ. Res*. – 2006. – Vol. 99. – P. 656–662. doi: 10.1161/01.RES.0000242560.77512.dd.
20. Ferguson, A. Review of the Field on Children's Exposure to Environmental Contaminants : A Risk Assessment Approach. / A. Ferguson, R. Penney, H. A. Solo-Gabriele // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 265–290. doi:10.3390/ijerph14030265.
21. Govindpani, K. Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer's Disease / K. Govindpani, B. Calvo-Flores Guzmán, C. Vinnakota, H. J. Waldvogel, R. L. Faull, A. Kwakowsky // *Int. J. Mol. Sci*. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1813–1854. doi:10.3390/ijms18081813.
22. Hallal, P. C. Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels : surveillance progress, pitfalls, and prospects / P. C. Hallal, L. B. Andersen, F. C. Bull, R. Guthold, W. Haskell, U. Ekelund // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 247–257. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.881888.
23. Hamburg, N. M. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease Functional impact and mechanisms of benefits / N. M. Hamburg, G. J. Balady // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 87–97.
24. Hao, Y. β -Hydroxy- β -methylbutyrate reduces myonuclear apoptosis during recovery from hind limb suspension-induced muscle fiber atrophy in aged rats / Y. Hao, J. R. Jackson, Y. Wang, N. Edens, S. L. Pereira, S. E. Alway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2011. – Vol. 301, № 3. – P. 701–715. doi:10.1152/ajpregu.00840.2010.
25. Harington, M. Neurobiological studies of fatigue / M. Harington // *Prog. Neurobiol*. – 2012. – Vol. 99, № 2. – P. 93–105. doi: 0.1016/j.pneurobio.2012.07.004.
26. Hespanhol Junior, L. C. Measuring sports injuries on the pitch : a guide to use in practice / L. C. Hespanhol Junior, S. D. Barboza, W. van Mechelen, E. Verhagen // *Braz. J. Phys. Ther*. – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 369–380. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0110.
27. Hollander, J. M. Physiological and structural differences in spatially distinct subpopulations of cardiac mitochondria : influence of cardiac pathologies / J. M. Hollander, D. Thapa, D. L. Shepherd // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2014. – Vol. 307, № 1. – P. 1–14. doi:10.1152/ajpheart.00747.2013.

28. Joyner, M. J. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise : a hierarchy of competing physiological needs / M. J. Joyner, D. P. Casey // *Physiol. Rev.* – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 549–601. doi: 10.1152 / physrev.00035.2013.
29. Kluger, B. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy / B. M. Kluger, L. B. Krupp, R. M. Enoka // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80. – P. 409–416. doi:10.1212 / WNL.0b013e31827f07be.
30. Kozakowska, M. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration : focus on antioxidant enzymes / M. Kozakowska, K. Pietraszek-Gremplewicz, A. Jozkowicz, J. Dulak // *J. Muscle Res. Cell Motil.* – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 377–393. doi:10.1007 / s10974-015-9438-9.
31. Kudo, T. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease / T. Kudo, D. H. Loh, D. Truong, Y. Wu, C. S. Colwell // *Exp. Neurol.* – 2011. – Vol. 232. – P. 66–75. doi:10.1016 / j.expneurol.2013.01.014.
32. Ouellet, J. Patients presenting to an outpatient sport medicine clinic with concussion [Cas de commotion en clinique externe de médecine du sport] : Retrospective observational analysis / J. Ouellet, L. Boisvert, L. Fischer // *Can. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 62, № 6. – P. e340–e345.
33. Peña, I. Psychostimulants affect dopamine transmission through both dopamine transporter-dependent and independent mechanisms / I. Peña, R. Gevorkiana, W. X. Shi // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 764. – P. 562–570.
34. Pérez-Garijo, A. Apoptotic cells can induce non-autonomous apoptosis through the TNF pathway / A. Pérez-Garijo, Y. Fuchs, H. Steller // *Elife.* – 2013. – Vol. 2. – P. e01004-e01022. doi:10.7554/eLife.01004.
35. Shuvaev, V. V. Targeted endothelial nanomedicine for common acute pathological conditions / V. V. Shuvaev, J. S. Brenner, V. R. Muzykantov // *J. Control Release.* – 2015. – Vol. 219. – P. 576–595.
36. Smith, A. R. Vascular endothelial dysfunction in aging : loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid / A. R. Smith, T. M. Hagen // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1447–1449. doi:10.1042/bst0311447.
37. Smith, T. E. Subjective Report of Side Effects of Prescribed and Nonprescribed Psychostimulant Use in Young Adults / T. E. Smith, M. M. Martel, A. D. De Santis // *Subst. Use Misuse.* – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 548–552. doi: 10.1080/10826084.2016.1240694.
38. Sreemantula, S. Adaptogenic and nootropic activities of aqueous extract of *Vitis vinifera* (grape seed) : an experimental study in rat model / S. Sreemantula, S. Nammi, R. Kolanukonda, S. Koppula, K. M. Boini // *BMC Complement Altern. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 1–8. doi:10.1186/1472-6882-5-1.
39. Stagg, C. J. Magnetic Resonance Spectroscopy as a tool to study the role of GABA in motor-cortical plasticity / C. J. Stagg // *Neuroimage.* – 2014. – Vol. 86. – P. 19–27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.009.
40. Su, J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment / J. B. Su // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. 719–741.
41. Thakur, A. K. Adaptogenic potential of andrographolide : An active principle of the king of bitters (*Andrographis paniculata*) / A. K. Thakur, S. S. Chatterjee, V. Kumar // *J. Tradit. Complement. Med.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 42–50. doi:10.1016/j.jtcme.2014.10.002.
42. Vos, T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi, R. Lozano, C. Michaud, M. Ezzati // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
43. World Anti-Doping Agency. List of prohibited substances and methods 2019. – Режим доступа : <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 11.02.2019.

References

1. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of Medicines] Available at : <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 11 February 2019).
2. Gunina L.M., Konyushok S. A. Golovashchenko R. V., Ryabina S. A., Kotseruba L. I. Ergogenyy vklad regulyatsii antioksidantnykh protsessov v sozdanie zdorov'esberegayushchey tekhnologii uluchsheniya rabotosposobnosti tyazheloatletov [Ergogenic contribution to the regulation of antioxidant processes in the creation of health-saving technologies improve efficiency of weightlifters.]. *Sovremennye zdorov'esberegayushchie tekhnologii [Modern Health Saving Technologies]*, 2016, no. 3 (4), pp. 34–43.
3. D'yachkova O. M. Psikhologo-pedagogicheskie printsipy professional'nogo otbora dlya professiy ekstremal'nogo profilya deyatelnosti [Psychology and pedagogical principles of professional selection for extreme professions]. *Vektor nauki Tol'yatinskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pedagogika. Psikhologiya [Vector of Science of Togliatti State University. Series: Pedagogy. Psychology]*, 2014, no. 3, pp. 94–96.
4. Kulinenkov O. S. *Farmakologiya sporta v tablitsakh i skhemakh [Sports pharmacology in tables and charts]*. Moscow, Soviet sport, 2011. 192 p.
5. Kupko E. N., Gusova B. A., Molchanov M. V., Semukhin A. N. Analiz farmakologicheskikh podkhodov k povysheniyu fizicheskoy rabotosposobnosti spasateley v usloviyakh chrezvychaynykh situatsiy [Analysis of pharmacological approaches to improve the physical health of rescue workers in emergency situations]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]*, 2014, no. 6 (7), pp. 88–91.

6. Savilov E. D. Tekhnogennoe zagryaznenie okruzhayushchey sredy – novyy faktor riska infektsionnoy patologii [Anthropogenic environmental pollution is a new risk factor in infectious pathology]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases], 2011, no. 2, pp. 4–8.
7. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Slietsans A. A., Volotova E. V. Endotelioprotektory-novyy klass farmakologicheskikh preparatov [Endothelial protection drugs - a new class of pharmacological agents]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences], 2012, vol. 67, no. 7. pp. 50–57.
8. Shabanov P. D. Klinicheskaya farmakologiya Metaprot, novogo protivoastenicheskogo preparata s psikhoaktiviruyushchimi svoystvami [Clinical pharmacology of metaprot, a new antiasthenic drug with psychoactivating properties]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy], 2009, vol. 7, no. 3, pp. 48–81.
9. Shustov E. B., Karkishchenko N. N., Karkishchenko V. N. Obosnovanie napravleniy korektsii funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov iskhodya iz metodologii ekstremal'nykh sostoyaniy [Justification directions of correction of functional state of athletes according to the basis of the methodology of extreme states]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2013, no. 3, pp. 26–35.
10. Yakovlev A. A. Ekologicheskoe napravlenie v epidemiologii [An ecological area in epidemiology]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases], 2011, no. 3, pp. 33–37.
11. Abbiss C. R., Peiffer J. J., Meeusen R., Skorski S. Role of ratings of perceived exertion during self-paced exercise; what are we actually measuring? *Sport Med.*, 2015, vol. 45, pp. 1235–1243. doi: 10.1007/s40279-015-0344-5.
12. Adler A. L., Reyes R., Chen B., Ghosh P., Gurovich A. N., Kang L. S., Cardounel A. J. Age and exercise training alter signaling through reactive oxygen species in the endothelium of skeletal muscle arterioles. *J. Appl. Physiol.*, 2013, vol. 114, pp. 681–693. doi: 10.1152/jappphysiol.00341.2012.
13. Asser A., Taba P. Psychostimulants and movement disorders. *Front Neurol.*, 2015, vol. 6, pp. 75. doi:10.3389/fneur.2015.00075.
14. Baron D. A., Martin D. M., Abol Magd S. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review. *World Psychiatry*, 2007, vol. 6, pp. 118–123.
15. Blank M., Zhang J., Lamers F., Taylor A. D., Hickie I. B., Merikangas K. R. Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents. *Sleep*, 2015, vol. 38, no. 2, pp. 197–204. doi: 10.5665 / sleep.4396.
16. Dai D. F., Rabinovitch P. S., Ungvari Z. Mitochondria and cardiovascular aging. *Circ. Res.*, 2012, vol. 110, no. 8, pp. 1109–1124. doi: 10.1161 / CIRCRESAHA.111.246140.
17. Di Meo S., Reed T. T., Venditti P., Victor V. M. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid. Med. Cell. Longev*, 2016, vol. 2016, pp. e 1245049. doi:10.1155/2016/1245049.
18. Docherty J. R. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 154, no. 3, pp. 606–622. doi:10.1038/bjp.2008.124.
19. Eitenmuller I., Volger O., Kluge A., Troidl K., Barancik M., Cai W. J., Heil M., Pipp F., Fischer S., Horrevoets A. J., Schmitz-Rixen T., Schaper W. The range of adaptation by collateral vessels after femoral artery occlusion. *Circ. Res.*, 2006, vol. 99, pp. 656–662. doi: 10.1161/01.RES.0000242560.77512.dd.
20. Ferguson A., Penney R., Solo-Gabriele H. A. Review of the Field on Children's Exposure to Environmental Contaminants: A Risk Assessment Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 265–290. doi:10.3390/ijerph14030265.
21. Govindpani K., Calvo-Flores Guzmán B., Vinnakota C., Waldvogel H. J., Faull R. L., Kwakowsky A. Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 8, pp. 1813–1854. doi:10.3390/ijms18081813.
22. Hallal P. C., Andersen L. B., Bull F. C., Guthold R., Haskell W., Ekelund U. Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*, 2012, vol. 380, pp. 247–257.
23. Hamburg N. M, Balady G. J. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease Functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation*, 2011, vol. 123, pp. 87–97.
24. Hao Y., Jackson J. R., Wang Y., Edens N., Pereira S. L., Alway S. E. β -Hydroxy- β -methylbutyrate reduces myonuclear apoptosis during recovery from hind limb suspension-induced muscle fiber atrophy in aged rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 3, pp. 701–715. doi:10.1152 / ajpregu.00840.2010.
25. Harrington M. Neurobiological studies of fatigue. *Prog Neurobiol.*, 2012, vol. 99, no. 2, pp. 93–105. doi: 0.1016 / j.pneurobio.2012.07.004.
26. Hespahan Junior L. C., Barboza S. D., van Mechelen W., Verhagen E. Measuring sports injuries on the pitch: a guide to use in practice. *Braz. J. Phys. Ther.*, 2015, vol. 19, no. 5, pp. 369–380. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0110.
27. Hollander J. M, Thapa D., Shepherd D. L. Physiological and structural differences in spatially distinct subpopulations of cardiac mitochondria: influence of cardiac pathologies. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2014, vol. 307, no. 1, pp. 1–14. doi:10.1152 / ajpheart.00747.2013.
28. Joyner M. J, Casey D. P. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev.*, 2015, vol. 95, no. 2, pp. 549–601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013.

29. Kluger B. M., Krupp L. B., Enoka R. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 2013, vol. 80, pp. 409–416. doi:10.1212 / WNL.0b013e31827f07be.
30. Kozakowska M., Pietraszek-Gremplewicz K., Jozkowicz A., Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 2016, vol. 36, no. 6, pp. 377–393. doi:10.1007 / s10974-015-9438-9.
31. Kudo T., Loh D. H., Truong D., Wu Y., Colwell C.S. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 2011, vol. 232, pp. 66–75. doi:10.1016 / j.expneurol.2013.01.014.
32. Ouellet J., Boisvert L., Fischer L. Patients presenting to an outpatient sport medicine clinic with concussion [Cas de commotion en Clinique externe de médecine du sport]: Retrospective observational analysis. *Can. Fam. Physician*, 2016, vol. 62, no. 6, pp. e340–e345.
33. Peña I., Gevorkiana R., Shi W. X. Psychostimulants affect dopamine transmission through both dopamine transporter-dependent and independent mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 764, pp. 562–570.
34. Pérez-Garijo A., Fuchs Y., Steller H. Apoptotic cells can induce non-autonomous apoptosis through the TNF pathway. *Elife*, 2013, vol. 2, pp. e01004–e01022. doi:10.7554/eLife.01004.
35. Shuvaev V. V., Brenner J. S., Muzykantov V. R. Targeted endothelial nanomedicine for common acute pathological conditions. *J. Control Release*, 2015, vol. 219, pp. 576–595.
36. Smith A. R., Hagen T. M. Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid. *Biochem Soc Trans.*, 2003, vol. 31, pp. 1447–1449. doi:10.1042/bst0311447.
37. Smith T. E., Martel M. M., De Santis A. D. Subjective Report of Side Effects of Prescribed and Nonprescribed Psychostimulant Use in Young Adults. *Subst. Use Misuse*, 2017, vol. 52, no. 4, pp. 548–552. doi: 10.1080/10826084.2016.1240694.
38. Sreemantula S., Nammi S., Kolanukonda R., Koppula S., Boini K. M. Adaptogenic and nootropic activities of aqueous extract of *Vitisvinifera* (grape seed): an experimental study in rat model. *BMC Complement Altern. Med.*, 2005, vol. 5, p. 1–8. doi:10.1186/1472-6882-5-1.
39. Stagg C. J. Magnetic Resonance Spectroscopy as a tool to study the role of GABA in motor-cortical plasticity. *Neuroimage*, 2014, vol. 86, pp. 19–27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.009.
40. Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J. Cardiol.*, 2015, vol. 7, no. 11, pp. 719–741.
41. Thakur A. K., Chatterjee S. S., Kumar V. Adaptogenic potential of andrographolide: An active principle of the king of bitters (*Andrographis paniculata*). *J. Tradit. Complement. Med.*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 42–50. doi:10.1016/j.jtcme.2014.10.002.
42. Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, vol. 380, pp. 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736 (12)61729-2.
43. World Anti-Doping Agency. List of prohibited substances and methods 2019. Available at : <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited> (accessed 11 February 2019).

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616-853.32-036.838

DOI 10.17021/2019.14.1.17.27

© О.В. Лебедева, Э.З. Полянина,

О.К. Кирилочев, Е.И. Каширская, 2019

АБИЛИТАЦИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Лебедева Оксана Вячеславовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-362-19-00, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

Полянина Элла Заурбековна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-614-31-56, e-mail: polyanina.ez@mail.ru.