

БОЕВОЙ СТРЕСС: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И МИШЕНИ НАПРАВЛЕННОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© 2024 г. С. В. Чепур*

*Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: gniiivm_2@mil.ru*

Поступила в редакцию 29.02.2024 г.

После доработки 29.07.2024 г.

Принята к публикации 28.08.2024 г.

Статья подготовлена по материалам доклада на научной сессии Отделения физиологических наук РАН, посвященной физиологии и фармакологии экстремальных состояний. С учетом результатов научных исследований и опыта оказания медицинской помощи в современных вооруженных конфликтах определены мишени и направления фармакологического воздействия для коррекции функционального состояния организма. Изложены современные подходы к поддержанию боеспособности военнослужащих и эффективности операторской деятельности для создания функциональных резервов реакции на формирующиеся витальные угрозы. Прослежены возможности комбинирования лекарственных средств, взаимодействие которых обеспечивает возможность снижения доз психоактивных компонентов, повышения безопасности и приверженности к их применению. Обозначена целесообразность поддержания эубиоза и коррекции нарушений микробиоты организма, участвующей в формировании стресс-опосредованных реакций.

Ключевые слова: боевой стресс, боеспособность, операторская деятельность, постстрессовые расстройства, эубиоз.

DOI: 10.31857/S0131164624060116 **EDN:** AFFKMZ

Вопросы физиологии боевого стресса как механизма адаптации, так и причины снижения боеспособности и даже санитарных потерь войск в настоящее время приобретают особую актуальность [1]. Постулированная Г. Селье стадийность стресса при действии раздражителей чрезвычайной силы, свойственных боевой обстановке, часто отсутствует, а течение стресса, в противоположность мобилизации функциональных резервов, сопряжено с их истощением. При ведении боевых действий состояние боевого стресса возникает абсолютно у всех военнослужащих, причем в 40–80% случаев оно приводит к дистрессу в отличие от адаптации, увеличению потерь и возрастанию затрат на лечение [2]. Возможно появление постстрессовых патологических состояний в виде острых стрессовых реакций и посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) — отдельной нозологической единицы патологии [3]. Постстрессовые состояния сопряжены с тяжелыми повторными переживаниями психотравмирующих событий, попытками избегания стрессогенных ситуаций, повышенной возбудимостью и тревожностью лиц с неадекватной оценкой ситуации, что значительно снижает боеспособность военнослужащих.

Общие характеристики боевого стресса

Структура стрессогенных факторов в современном военном конфликте в целом зависит от интеллектуального уровня военнослужащих, их мотивации и индивидуальной оценки событий. Она сохраняет выявленные ранее [4] приоритеты с рядом особенностей. В настоящее время отмечено притупление горечи утрат близких, опыт общения с которыми может быть кратковременным, тогда как ответственность за принятие самостоятельных решений в условиях неопределенности часто приводит к стрессовым ситуациям. Особое значение приобретают риски непрогнозируемого изменения состояния при воздействии средств химического поражения или вспышки опасных инфекционных заболеваний. Часто психотравмирующие последствия применения кустарных средств химического поражения существенно превышают по значимости клинические проявления интоксикаций.

Быстротечность современного боя с многообразием методов подавления и уничтожения противника приводит к тому, что адаптивные реакции в процессе боестолкновения могут быть расценены как патологические после его окончания [5]. При

возникающих нарушениях большое значение имеет внимание командира и адекватная психокоррекция. Результаты проведенных эпидемиологических исследований с анкетированием и психофизиологическим тестированием военнослужащих доказывают, что в современных условиях большинству из них показано назначение психотропных лекарственных средств вследствие выраженных астено-депрессивных нарушений (51%) и даже психических реакций (23%).

Средства поддержания боеспособности в системе противодействия витальным угрозам

Условия формирования боевого стресса можно представить как несоответствие между выполнением приказа (внутренним побуждением, долгом) и невозможностью выполнения задачи в конкретных условиях, формирующее функциональное напряжение организма. По результатам анализа боевой деятельности в локальных конфликтах на Северном Кавказе и при чрезвычайных ситуациях, боеспособность военнослужащих как функция многих аргументов более чем на половину зависит от функционального состояния человека [6], что доказывает необходимость его соответствия условиям стрессогенной обстановки. Для повышения боеспособности разработаны несколько поколений препаратов, применение которых учитывает особенности военно-профессиональной деятельности военнослужащих. В целом коррекция функционального состояния должна быть направлена на повышение боеспособности, купирование боли, коррекцию дисбиоза, профилактику сепсиса, предупреждение острых стрессовых реакций и ПТСР.

Средства поддержания и повышения боеспособности прошли долгий путь совершенствования. В 1960-х гг. на снабжение войск были приняты наркотенные стимуляторы амфетаминовой (фенамин) и неамфетаминовой (центедрин) структуры. В середине 1970-х гг. в НИХФИ им. Орджоникидзе (г. Москва) при участии лаборатории фармакогенетики 2-го Московского медицинского института академиком М.Д. Машковским получен сиднокарб, изначально принятый на табель снабжения для обеспечения пограничников в Арктике; внедрен экстракт элеутерококка для экипажей формирующегося советского атомного подводного флота. Для купирования проявлений первичной реакции на облучение и восстановление боеспособности в 1982 г. в Институте военной медицины МО СССР (г. Ленинград) В.И. Легезой разработан диметкарб [7]. В 2010 г. на базе исследований С.Б. Середенина и Ю.В. Вахитовой создан комплексный препарат локсидан [8], который считают наиболее безопасным психостимулятором, пригодным для

широкого применения при решении задач современного боя.

Существенное развитие военной психофармакологии сопряжено с событиями войны в Афганистане: для купирования тревожных состояний работами НИИ фармакологии АМН СССР (г. Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Ленинград) и 2-го Московского медицинского института обосновано применение отечественного препарата феназепам [9] и создана его инъекционная форма, сиднокарб стал табельным психостимулятором для всех Вооруженных Сил СССР, а для повышения мышечной активности использован актопротектор бемитил, созданный ранее на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова В.М. Виноградовым в сотрудничестве с НИИ фармакологии АМН СССР [10]. Опыт военных врачей по поддержанию боеготовности войск обобщен в руководстве “Фармакологическая коррекция военно-профессиональной работоспособности (боеспособности) личного состава Вооруженных Сил СССР”, введенном в действие в 1989 г. приказом заместителя Министра обороны СССР и на несколько десятилетий ставшим основным документом в этом вопросе.

Известно, что экстренное повышение физической работоспособности может быть достигнуто повышением уровня дофамина в центральной системе, например, посредством применения амфетаминов или сиднонимининов. Применение этих средств должно обеспечить выполнение задачи и эвакуацию из зоны витальной угрозы. Следует отметить, что амфетамины использовали в военных конфликтах достаточно давно, а безопасность однократного применения их быстро метаболизируемых правовращающих изомеров в дозе 5–10 мг детально прослежена и апробирована [11] в интересах профессиональной армии. Вместе с тем оборот указанных средств в Российской Федерации запрещен. Сиднониминины лишены ряда психотических эффектов амфетаминов и в меньшей степени вызывают вегетативные нарушения [12]. Для снижения риска зависимости психоактивные вещества используют в возможно низких дозах, а целевой результат достигают их функциональным комбинированием с другими препаратами, обеспечивающими суммацию и даже потенцирование физиологических эффектов. Сочетание психостимуляторов с ингибиторами МАО и кофеином эффективно, но обладает малой терапевтической широтой и крайне опасно в применении. В составе современных разработанных средств медикаментозного повышения и поддержки боеспособности военнослужащих в случае витальной угрозы предусмотрены возможности повышения возбудимости N-метил-D-аспаратного (NMDA) рецептора в присутствии солей цинка, торможения метаболизма психостимуляторов в печени циметидином, повышения

безопасности применения при контроле их кардиальных эффектов β -адреноблокаторами. Наиболее эффективным признано одновременное воздействие на центральные и периферические нервные структуры, дополнительное влияние на скелетные мышцы антимиастеническими ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ), “энергизаторами”, и, в меньшей степени вследствие медленного действия, актопротекторами. Следует отметить, что изложенная фармакологическая стратегия позволяет достичь значимого целевого эффекта лишь кратко-срочно. Для длительного поддержания достигнутого уровня боеспособности курсами применяют менее активные, но более безопасные препараты: бемитил (метапрот), мельдоний (милдронат), кофеин-бензоат натрия, ладастен и др.

Для развертывания органов военного управления, организации связи, средств противовоздушной обороны и разведки необходимо обеспечить длительное поддержание эффективной операторской деятельности. Для этих целей применили агонисты орексиновых рецепторов (модафинил и его аналоги: армодафинил, адрафинил), составившие основу современных промышленно выпускаемых средств поддержания боеспособности. Считают, что эффекты препаратов этой группы опосредованы возбуждением гипокретиновой системы мозга, однако до настоящего времени в фармакологии этих соединений существует большое количество белых пятен [13]. Однозначно можно утверждать, что они способствуют повышению содержания катехоламинов, в том числе, что важно, гистамина в ядрах-проекциях орексиновых нейронов, снижают содержание γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и оказывают ноотропный эффект [14]. Их комбинировали с другими препаратами, положительно влияющими на память (центральные антихолинэстеразные средства, например, донепезил, селективный блокатор NMDA-рецепторов, и лиганд ГАМК-рецепторов мемантин), а также с ноотропными и “энергизующими” метаболическими препаратами (пирацетам, фонтурацетам, милдронат, мексидол и др.). Функциональное комбинирование препаратов с различными точками приложения позволило достичь потенцирования физиологических эффектов и снижения дозы ограниченных к распространению модафинилов, вывести созданные комбинированные средства медикаментозной поддержки военнослужащих из наркотического списка, обеспечив безопасность их применения.

Совершенствование средств повышения боеспособности возможно по нескольким направлениям с учетом ранее сформированных подходов [15]. В области разработки ноотропных средств положительный опыт получен при изучении свойств соединений с рецепторным механизмом активации когнитивных функций и повышения энергетического метаболизма нейронов (янтарные,

фумаровые, кетоглутаровые или ацетилглутаматные соли эфиров диметил- и диэтиламиноэтанола); олигопептидов нервной ткани; синтетических нейростероидов, ассоциированных с циклическими пептидами регулирования памяти; производных антифеина, проявляющих свойства обратимых центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы в Н-холинореактивных синапсах; ампакинов с растормаживающим действием, способных в зависимости от образца дополнительно проявлять свойства парциальных блокаторов NMDA, глициновых или α_2 -адренорецепторов. Целесообразно продолжение разработок переносимых психостимуляторов на основе геранаминовых и сиднонимининовых производных, а также производных адмантилфениламина. Совершенствование актопротекторов возможно на основе солей производных этилтиобензимидазола и диметиламиноэтанола с кислотами цикла Кребса (янтарной, фумаровой, кетоглутаровой); производных аминотиазолоиндола, пиперазинотиетанилбензимидазола, оксифенилимидазобензимидазола, протатранхлорметилфеноксиацетата, для которых был установлен актопротекторный тип действия [16].

Боль как фактор инициации боевого стресса

Помимо отсутствия возможности выполнить боевую задачу (нивелировать витальную угрозу) в формировании дистресса важное место независимо от особенностей структуры личности занимает боль, вследствие чего формирование системы обезболивания способствует снижению риска ПТСР. В настоящее время сформирована двухэтапная система обезболивания. Широкое применение нашел производимый Московским эндокринным заводом препарат нефопам, для которого, в отличие от леривона и дулоксетина, было возможно создание инъекционной формы. Особенность нефопам в отличие от аналогов состоит в том, что он, кроме ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина (обеспечивающих обезболивание), блокирует обратный захват дофамина, т. е. оказывает амфетаминоподобный эффект, хорошо выраженный при приеме препарата в десятикратной дозе. Вместе с тем создание инъекционной формы позволило включить нефопам в аптечки в дозе для разового применения как условно ненаркотическое средство, не ограничивающее способность легкораненого самостоятельно покинуть поле боя. Для санитаров и фельдшеров сохранена возможность введения агонистов или агонистов-антагонистов опиатных рецепторов с последующим выносом тяжелораненых из-под огня. Характеристики промедола по продолжительности действия и устойчивости к температурам не удовлетворяют условиям современного вооруженного конфликта, что актуализировало ранее

проведенные разработки универсального обезболивающего препарата. Эффективность обезболивающих средств может быть повышена их рациональной комбинацией, обеспечивающей воздействие на разные группы промежуточных нейронов в цепи болевого рефлекса [17, 18] и взаимное нивелирование побочных эффектов препаратов. Отдельную группу занимают фантомные боли. Их манифестацию ряд исследователей связывают исключительно с возникновением концевых невром центрального фрагмента нервов при ампутациях, однако все больше доказательств получено в поддержку теории возникновения триггерных зон в центральной нервной системе вследствие изначальной интенсивной болевой афферентации и последующего дефицита торможения. Лечение этих болей составляет отдельную проблему и предусматривает применение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, антихолинэстеразных средств, а также различных противосудорожных препаратов для снижения порога возбудимости нейронов. Кроме того, в современных исследованиях [19] установлена отчетливая коморбидность ПТСР и хронической боли и их патогенетическая взаимосвязь. Общие патогенетические механизмы позволяют говорить об ассоциированной несостоятельности стресслимитирующих и антиноцицептивных систем в физиологическом механизме восприятия боли и стресс-реакции [20].

Стресс-опосредованные изменения микробиома

Важно отметить, что боевой стресс затрагивает различные уровни функциональной организации организма. Помимо психофизиологических аспектов и фармакологического зондирования механизмов его формирования, по результатам обследования поступивших в хирургическое отделение обращено внимание, что в 78% случаев раневой инфекции у военнослужащих выявляли наиболее вирулентный фенотип симбионтных микроорганизмов [21]. Еще в 1993 г. М. Lyte [22] сформулировал понятие “микробная эндокринология”, изучая влияние катехоламинов на изменение фенотипа грамположительной флоры кишечника с резким повышением ее вирулентности. Микроорганизмы воспринимали медиаторы, в первую очередь норадреналин, в избытке представленный в вегетативных сплетениях кишечника, в концентрациях, соотносимых с таковыми в плазме крови, как стимулы [23]. Позднее это было прослежено и в отношении грамотрицательной флоры, а в качестве стимулов исследованы также эндогенные опиоиды и растительные катехолы. Кроме того, реакция стресса сопряжена с выбросом кортиколиберина, кортикотропин-рилизинг-фактора, который, кроме стимуляции секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, наряду

с урокортинами, воздействует на специфические рецепторы в кишечнике, изменяя функцию энтероэндокринных клеток, мастоцитов, макрофагов, бокаловидных клеток, приводит к изменениям секреции, барьерной функции и колонизационной резистентности органа и, следовательно, создает предпосылки для микробной инвазии [24]. Активация кортиколибериновых рецепторов в кишечнике, кроме того, приводит к экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR₄), их активации липополисахаридами микрофлоры со стимуляцией синтеза эндогенных опиатов, что замыкает порочный круг [25]. Эти изменения крайне важны, учитывая, что симбионтный кишечный микробиом составляет 1–3 кг массы взрослого человека.

Профилактика и терапия постстрессовых расстройств

Клиника формирующихся ПТСР включает соматические, когнитивные, эмоциональные и более поздние поведенческие проявления [26]. Терапия ПТСР разработана в США после серии военных конфликтов в Персидском заливе и в Африке. Препараты первой линии представлены селективными и неселективными ингибиторами обратного захвата серотонина, тогда как эффективность бензодиазепинов признана не имеющей доказательной базы, а препараты этой группы даже наносящими вред за счет привыкания и влияния на когнитивные процессы. К препаратам первой линии относят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как сертралин и пароксетин, а также применяемый *off-label* флуоксетин [27], и неселективные ингибиторы — в первую очередь венфлаксин. Несмотря на отнесение препаратов к первой линии, их эффективность не превышает 30%, а более половины пациентов отказываются от лечения, что требует дополнения или замены их на атипичные антипсихотики, назначаемые с эскалацией дозы [28]. Среди препаратов второй группы особый интерес представляет атипичный нейрорептик оланзапин, влияющий на все критериальные проявления ПТСР, а также снижающий выраженность ночных кошмаров и бессонницы. В современных гарвардских рекомендациях [29] особое внимание обращают именно на устранение фрагментированного сна и ночных кошмаров, достигаемое применением празозина (блокатор постсинаптических α_1 -адренорецепторов) и тразодона (селективный ингибитор обратного захвата серотонина, антагонист 5-HT_{2A/2C}-рецепторов, антагонист α_1 -адренорецепторов), тогда как применение антидепрессантов, а при необходимости их сочетаний, может быть отсрочено. При частичном улучшении продолжают терапию клонидином (агонист α_2 -адренорецепторов и центральных имидазолиновых рецепторов), топираматом (противоэпилептическое

средство, блокатор натриевых и кальциевых каналов) или ламотриджином (противоэпилептическое средство, предположительно ингибирует высвобождение возбуждающих аминокислот, антагонист 5-НТ₃-рецепторов). Следует отметить, что зарубежная стратегия рассчитана преимущественно на коррекцию более отсроченных состояний в условиях психиатрического стационара и не затрагивает острые постстрессовые реакции, требующие купирования в войсковом звене и влияющие на боеспособность военнослужащих.

Несмотря на существенную эволюцию взглядов на медиаторную роль серотонина и накопленные знания о модулирующем дуализме его действия в российских рекомендациях (Приказ МЗ РФ от 21.06.2023 г. № 311н), достаточное внимание уделено агонистам бензодиазепинового сайта ГАМК_A-рецептора, которые вследствие изучения свойств алпразолама, дневных транквилизаторов (гидазепама и тофизопама), а также свойств небензодиазепиновых агонистов и индукторов синтеза нейростероидов (этифоксина) заняли особое место в коррекции ранних проявлений тревоги и возбуждения, осуществляемой непосредственно в войсковом звене. Раннее внимание к возникающим проявлениям дистресса и профилактика ПТСР способствуют купированию патологических проявлений на начальной стадии, предупреждая формирование патологических доминант и обусловленной участием вегетативной нервной системы “соматизации” психических расстройств.

С позиции мишеней фармакологического воздействия при боевом стрессе, как последствия высокоинтенсивного воздействия, рассматривают моноаминергические системы головного мозга. Постсинаптическое (празозин) или пресинаптическое (клонидин) ослабление норадренергических влияний способствуют нормализации сна и преодолению ночных кошмаров. Не вызывающий привыкание Н₁-гистаминолитик гидроксиэтан (атаракс) применяют как альтернативу бензодиазепиновым анксиолитикам. Сонливость после назначения Н₁-гистаминолитиков обусловлена блокадой метаботропных рецепторов, из которых Н₁ и Н₂ относят к постсинаптическим активирующим, а Н₃ и Н₄ — к пресинаптическим тормозным. Источником гистаминергической иннервации головного мозга считают туберомамиллярное ядро, отростки нейронов которого, древовидно распределяясь, оказывают активирующее влияние на нейроны различных отделов головного мозга [30]. Следует отметить наличие механизма мультипликации эффекта гистамина, модулирующего посредством метаботропных рецепторов NMDA-реактивные нейроны [31]. В купировании последствий боевого стресса важную роль отводят серотонину. Его источником служат ядра шва. Возбуждение дорзального компонента, проецирующегося

в околосредоводное серое вещество мозга, обеспечивает купирование страха и паники, тогда как раздражение вентральных ядер, отростки нейронов которых поступают в миндалину, не влияя на панику, повышает тревожность, что определяет необходимость фармакологических комбинаций препаратов с анксиолитиками. Дофамин традиционно рассматривают как естественное противотревожное средство, а амфетаминовая активация его рецепторов вызывает агрессивность. Вследствие сопряженности эффектов дофамина с различными вегетативными реакциями воздействие на него практически не используют в фармакотерапии ПТСР.

ГАМК_A-рецептороканальный комплекс имеет сложную структуру и содержит сайты связывания веществ различных групп, среди которых собственно ГАМК и ее аналоги, а также барбитураты и бензодиазепины [32]. Небензодиазепиновый активатор входа хлора с гиперполяризацией клетки этифоксин рассматривают в настоящее время как альтернативу бензодиазепиновым транквилизаторам. Этот же препарат способствует выработке в глиоцитах нейростероидов, сложная структура ГАМК_A-рецептора содержит сайты их связывания. В эксперименте на примере ГАМК-негативных судорог при отравлениях коразолом и тетраметилendisulfotetraмином изучено взаимодействие нейростероида аллопрегнанолон и бензодиазепинов и показан их дозозависимый синергизм, открывающий перспективы комбинации препаратов для повышения эффективности терапии тревожных расстройств, в том числе при боевом стрессе.

Учитывая большое количество отказов от применения психофармакологических средств, повышение приверженности терапии с увеличением ее безопасности может быть достигнуто разработкой нейропептидов с анксиолитической активностью. Большой опыт работы в этом направлении накоплен с использованием для синтеза пептидов как твердофазного способа, так и биотехнологического получения их рекомбинантных аналогов. Для скринингового изучения эффектов пептидов на животных применяют стереотаксические способы введения, тогда как фармакологически приемлемые субстанции испытывают при интраназальном введении. Испытания пептидов при интраназальном и ингаляционном введении животным и испытываемым в ряде случаев не позволили в полной мере подтвердить трансляционный потенциал экспериментальных моделей. В частности, в испытаниях на добровольцах прослежены седативные и анксиолитические эффекты пептидов, которые по эффектам аналогичного введения в эксперименте относили к анксиогенам. Интраназальное введение таких белков снижало тревожность испытуемых, приводило к замедлению реакций, снижало объем рабочей памяти на числа и образы, сокращало время сложных

сенсомоторных реакций, увеличивая количество ошибок и абстрагированность от проблем. Между 15- и 120-минутным интервалами наблюдений у испытуемых регистрировали глубокий сон.

Экспериментальное моделирование боевого стресса на животных в интересах изучения эффективности лекарственных средств сопряжено со многими трудностями, несмотря на применение различных моделей и методик, каждая из которых имеет свои достоинства и недостатки. Получение корректных результатов возможно только при тщательном метаболическом [33] и поведенческом [34] типировании животных, позволяющем с необходимой статистической значимостью подтверждать или опровергать наличие у препаратов исследуемых эффектов. В тех же случаях, когда возможности биологических моделей ограничены в условиях учебно-боевой деятельности войск и при эксплуатации военной техники, исследования выполняют с участием испытуемых. Подобного рода исследования также имеют допущения, однако стандартизацию результатов в этих случаях достигают одинаковыми условиями воспроизведения навыка и многолетней выучкой испытуемых, а также возможностью сравнения с индивидуальными исходными значениями. Отступая от канонов персонифицированной медицины, в ряде случаев с учетом целей испытаний оценивают “групповой эффект” выполнения коллективной задачи, понимая, что реальные воинские подразделения будут также случайно подобраны по метаболическому и генетическому критериям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ эффектов лекарственных средств позволил с позиций фармакологического зондирования сформировать и обеспечить практическое применение целостных представлений о физиологии и механизмах формирования боевого стресса, оценить роль триггерных стрессогенных факторов в условиях современного общевойскового боя. В результате повреждающего действия боевого стресса на человеческий организм возникает многоуровневая патологическая система, на основе которой происходит формирование адаптивных и патологических процессов, таких как ПТСР, стрессиндуцированные заболевания, хронические болевые синдромы, ускоренное старение. Купирование патологических реакций боевого стресса представляет собой важную задачу, сопряженную с созданием таргетных комбинированных препаратов, модулирующих дисбаланс медиаторных систем и реализующих принцип потенцирования целевых эффектов лекарственных средств при нивелировании их побочного действия, что повысит безопасность и эффективность терапии, обеспечит доверие пациентов к ее проведению.

Финансирование работы. Исследования проведены инициативно в рамках плановых научно-исследовательских работ, выполняемых по государственному заданию и государственному оборонному заказу.

Конфликт интересов. Автор данной работы заявляет, что у него нет конфликта интересов.

Благодарности. Инициатива системного обсуждения данного вопроса принадлежит академику РАН профессору С.Б. Середенину, который на протяжении многих лет руководил исследованиями в области специальной фармакологии и контролировал подготовку материалов доклада на всех этапах его обсуждения. При подготовке доклада большое содействие оказали сотрудники НИИ фармакологии им. В.В. Закусова — член-корреспондент РАН Ю.В. Вахитова, доктор медицинских наук М.А. Яркова. Сбор материалов для обсуждения был бы невозможен без кропотливого труда сотрудников ГНИИ военной медицины МО РФ профессоров Н.Н. Плужникова, М.А. Юдина и Е.Б. Шустова, доктора медицинских наук И.В. Фатеева и кандидатов медицинских наук Е.А. Коновалова и А.Г. Анохина. Всем научным сотрудникам, а также войсковым врачам и специалистам в области боевой подготовки войск, принимавшим участие в исследованиях и обсуждении результатов, автор выражает глубокую благодарность и признательность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евдокимов В.И., Рыбников В.Ю., Шамрей В.К. Боевой стресс: наукометрический анализ отечественных публикаций (2005–2017 гг.). СПб.: Политехника-принт, 2018. 170 с.
2. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А. Стресс смертельно опасных ситуаций — особый вид стресса // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011. № 4. С. 5.
3. Шамрей В.К., Лыткин В.М., Баразенко К.В., Зун С.А. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2023. № 1. С. 68.
4. Рядинская Е.Н. Особенности психологических состояний человека, проживающего в зоне вооруженного конфликта, в контексте трансформаций смысловых стратегий в постконфликтный период // Психология и право (эл. журн.). 2016. Т. 6. № 4. С. 196.
5. Hoge C.W. Interventions for war-related posttraumatic stress disorder: Meeting veterans where they are // JAMA. 2011. V. 306. № 5. P. 549.
6. Погодина Т.Г., Трошин В.Д. Динамика нервно-психических расстройств участников боевых

- действий // Вестн. Ивановской гос. мед. акад. 2009. Т. 14. № 1. С. 26.
7. Научно-исследовательский испытательный центр (медико-биологической защиты) ФГУ “Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации”. К 40-летию основания / под ред. А.В. Иванченко СПб.: НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ, 2009. 265 с.
 8. Ченур С.В., Фатеев И.В., Шустов Е.Б. и др. Локсидан — психостимулятор нового поколения // Эксперим. клин. фармакология. 2021. Т. 84. № 2. С. 84.
 9. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Наука, 2007. 380 с.
 10. Oliynyk S., Oh S.-K. The pharmacology of astrotroptors: Practical application for improvement of mental and physical performance // Biomol. Ther. 2012. V. 20. № 5. P. 446.
 11. Ermer J., Homolka R., Martine P. et al. Lisdextramfetamine dimesylate: Linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2010. V. 50. № 9. P. 1001.
 12. Александровский Д.Д., Максимов М.Л. Эффективность приема мезокарба при купировании астенических состояний у людей, принимающих антипсихотические препараты, а также перспективы его использования при патологиях дофаминергической системы головного мозга // Главврач. 2022. № 6. С. 54.
 13. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла “бодрствование—сон” (эл. ресурс). 2-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 239 с.
 14. Ковальзон В.М. Роль орексиновой системы мозга в регуляции бодрствования и сна // Эффективная фармакотерапия. 2016. Т. 19. Неврология и психиатрия. Сон и его расстройства-4: Спец. выпуск. С. 6.
 15. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Деадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.
 16. Новиков В.С., Фатеев И.В., Шустов Е.Б. Перспективы и физиологическое обоснование выбора средств коррекции работоспособности человека при экстремальных условиях деятельности // Вестн. образования и развития науки Росс. акад. естественных наук. 2020. № 1. С. 89.
 17. Звартау Э.Э., Калинин В.Н. Бупранал — эффективный отечественный анальгетик нового поколения // Воен.-мед. журн. 2000. Т. 321. № 8. С. 46.
 18. Кубынин А.Н., Пчелинцев М.В. Опиоидные анальгетики: пути совершенствования терапии болевых синдромов // Росс. мед. журн. 2007. Т. 15. № 5. С. 417.
 19. Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивная чувствительность в условиях стрессорных воздействий // Росс. журн. боли. 2022. Т. 20. № 3. С. 42.
 20. Гордеев С.А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронейромиографические методы исследования // Усп. физiol. наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 87.
 21. Ченур С.В., Плужников Н.Н., Сайганов С.А. и др. Динамика вирулентности комменсалов: упреждающая фенотипическая изменчивость // Усп. соврем. биол. 2023. Т. 143. № 3. С. 197.
 22. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease // J. Endocrinol. 1993. V. 137. № 3. P. 343.
 23. Freestone P.P.E. Communication between bacteria and their hosts // Scientifica. 2013. V. 2013. P. 361073.
 24. Murakami T., Kamada K., Mizushima K. et al. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model // Digestion. 2017. V. 95. № 1. P. 55.
 25. Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: Current concepts and future perspectives // J. Gastroenterol. 2014. V. 49. № 1. P. 24.
 26. Alexander W. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder in combat veterans: Focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents // Pharm. Ther. 2012. V. 37. № 1. P. 32.
 27. Martenyi F., Soldatenkova V. Fluoxetine in the treatment and relapse prevention of combat-related post-traumatic stress disorder: Analysis of the veteran group of a placebo-controlled, randomized clinical trial // Eur. Neuropsychop. 2006. V. 16. Is. 5. P. 340.
 28. Watts B.P., Schnurr P.P., Mayo L. et al. Meta-analysis of the efficacy of the treatments for posttraumatic stress disorder // J. Clin. Psychiatry. 2013. V. 74. № 6. P. e541.
 29. Bajor L., Ticlea A.N., Osser D.N. The Psychopharmacology Algorithm project at the Harvard South Shore program: An update on posttraumatic stress disorder // Harv. Rev. Psychiatry. 2011. V. 19. № 5. P. 240.
 30. Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т. 118. № 4 вып. 2: Расстройства сна. С. 73.
 31. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствования

- ние-сон // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 6. С. 13.
32. Гладких В.Д., Елькин А.И., Иванов В.Б., Назаров В.Б. Токсикология блокаторов ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов нейрональных мембран: экспериментально-теоретические аспекты. М.: ВА РХБЗ, 2007. 248 с.
 33. Середенин С.Б., Рубина И.В., Хлопушина Т.Г., Жердев В.П. Определение окислительного фенотипа у инбредных мышей C57BL/6 и BALB/C // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1990. Т. 110. № 11. С. 491.
 34. Башкатова В.Г., Судаков С.К. Современные подходы к изучению генетически детерминированной устойчивости лабораторных животных к стрессорным нагрузкам (обзор) // Бюлл. мед. науки. 2018. Т. 1. № 9. С. 34.
 10. Oliynyk S., Oh S.-K. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance // Biomol. Ther. 2012. V. 20. № 5. P. 446.
 11. Ermer J., Homolka R., Martine P. et al. Lisdexamfetamine dimesylate: Linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2010. V. 50. № 9. P. 1001.
 12. Aleksandrovsky D.D., Maksimov M.L. [Mesocarb efficiency in relieving asthenic conditions in patients taking antipsychotic drugs, as well as prospects of its use in pathologies of the brain dopaminergic system] // Chief Medical Officer. 2022. № 6. P. 54.
 13. Kovalzon V.M. [Fundamentals of somnology: Physiology and neurochemistry of the wakefulness—sleep cycle] (electronic resource). 2nd ed. Moscow: BINOM. Knowledge Laboratory, 2013. 239 p.
 14. Kovalzon V.M. Orexin/hypocretin system of the brain in the regulation of wakefulness and sleep // Effective Pharmacotherapy. 2016. V. 19. (Neurology and psychiatry. Special issue “Sleep and sleep disorders – 4”). P. 6.
 15. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. [Maladaptation states of a person under extreme influences and their correction]. St. Petersburg: Politekhnikaprint, 2018. 548 p.
 16. Novikov V.S., Fateev I.V., Shustov Ye.B. [Prospects and physiological grounds of choosing ways of influencing human performance under extreme conditions] // Herald of education and science development of Russian Academy of Natural Sciences. 2020. № 1. P. 89.
 17. Zvartau E.E., Kalinin V.N. [Bupranal: a new highly efficacious Russian analgesic] // Voen. Med. Zh. 2000. V. 321. № 8. P. 46.
 18. Kubinin A.N., Pchelintsev M.V. [Opioid analgesics: ways to improve the therapy of pain syndromes] // Russ. Med. J. 2007. V. 15. № 5. P. 417.
 19. Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Pertsov S.S. [Nociceptive sensitivity under stress influence] // Russ. J. Pain. 2022. V. 20. № 3. P. 42.
 20. Gordeev S.A. [Pain: Classification, the structurally functional organization of the nociceptive and antinociceptive systems, electroneuromyographic research methods] // Usp. Fiziol. Nauk. 2019. V. 50. № 4. P. 87.
 21. Chepur S.V., Pluzhnikov N.N., Saiganov S.A. et al. Dynamics of virulence of commensals: Preventive phenotypical mutability // Biology Bulletin Rew. 2023. V. 13. № 6. P. 537.
 22. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease // J. Endocrinol. 1993. V. 137. № 3. P. 343.
 23. Freestone P.P.E. Communication between bacteria and their hosts // Scientifica. 2013. V. 2013. P. 361073.

REFERENCES

24. *Murakami T., Kamada K., Mizushima K. et al.* Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model // *Digestion*. 2017. V. 95. № 1. P. 55.
25. *Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J.* Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: Current concepts and future perspectives // *J. Gastroenterol.* 2014. V. 49. № 1. P. 24.
26. *Alexander W.* Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder in combat veterans: Focus on antidepressants and atypical antipsychotic agents // *Pharm. Ther.* 2012. V. 37. № 1. P. 32.
27. *Martenyi F., Soldatenkova V.* Fluoxetine in the treatment and relapse prevention of combat-related post-traumatic stress disorder: Analysis of the veteran group of a placebo-controlled, randomized clinical trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006. V. 16. № 5. P. 340.
28. *Watts B.P., Schnurr P.P., Mayo L. et al.* Meta-analysis of the efficacy of the treatments for posttraumatic stress disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2013. V. 74. № 6. P. e541.
29. *Bajor L., Ticlea A.N., Osser D.N.* The Psychopharmacology Algorithm project at the Harvard South Shore program: An update on posttraumatic stress disorder // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2011. V. 19. № 5. P. 240.
30. *Strygin K.N.* [The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2018. V. 118. № 4–2. P. 73.
31. *Kovalzon V.M.* The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep-wakefulness cycle // *Fiziologiya Cheloveka*. 2013. V. 39. № 6. P. 13.
32. *Gladkikh V.D., Elkin A.I., Ivanov V.B., Nazarov V.B.* [Toxicology of blockers of GABA-dependent chlorine ion channels of neuronal membranes: experimental and theoretical aspects]. Moscow: MA RChBF, 2007. 248 p.
33. *Seredenin S.B., Rybina I.V., Khlopushina T.G., Zherdev V.P.* [The determination of the oxidation phenotype in inbred C57Bl/6 and BALB/c mice] // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1990. V. 110. № 11. P. 491.
34. *Bashkatova V.G., Sudakov S.K.* [Modern approaches to the study of genetically determined resistance of laboratory animals to stress loads (review)] // *Bull. Med. Sci.* 2018. V. 1. № 9. P. 34.

Combat Stress: Formation Mechanisms and Targets of Directed Pharmacological Effects

S. V. Chepur*

*State Scientific-Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation,
St. Petersburg, Russia*

**E-mail: gniiivm_2@mil.ru*

The article is based on the materials of the report at the scientific session of the Department of Physiological Sciences of the Russian Academy of Sciences, dedicated to the physiology and pharmacology of extreme conditions. Taking into account the results of scientific research and the experience of organizing and providing medical care in modern armed conflicts, the targets and directions of pharmacological action to correct the functional state of the body are determined. Modern methods for maintaining the combat readiness of military personnel and the effectiveness of operator activities to create functional reserves of response to emerging vital threats are presented. The possibilities of combining drugs, the interaction of which provides the ability to reduce the doses of psychoactive components, increase safety and adherence to their use, are traced. The expediency of maintaining eubiosis and correcting disorders of the body's microbiota, which is involved in the formation of stress-mediated reactions, is indicated.

Keywords: combat stress, combat effectiveness, operator activity, post-stress disorders and eubiosis.