

АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

AVIAKOSMICHESKAYA I EKOLOGICHESKAYA MEDITSINA

НАУЧНЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC PERIODIC JOURNAL

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ушаков И.Б., д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ардашев В.Н., д.м.н., профессор
Баранов В.М., д.м.н., профессор, академик РАН
Буравкова Л.Б., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Бухтияров И.В., д.м.н., профессор
Виноградова О.Л., д.м.н., профессор
Давыдов Б.И., д.м.н., профессор
Денисов С.Л., к.м.н. – заведующий издательством
Иванов И.В., д.м.н., профессор
Ильин Е.А., д.м.н., профессор – заместитель главного редактора
Котов О.В., к.м.н.
Меденков А.А., к.психол.н., д.м.н., профессор
Носков В.Б., д.м.н.
Орлов О.И., д.м.н., член-корреспондент РАН
Синяк Ю.Е., к.м.н., д.т.н., профессор
Усов В.М., д.м.н., профессор
Хоменко М.Н., д.м.н., профессор
Шипов А.А., д.б.н. – ответственный секретарь
Родионова Н.В., д.б.н., профессор (Украина)
Mukai Ch., M.D., Ph.D. (Japan)
Sutton J., M.D., Ph.D. (USA)
Suchet., Ph.D. (France)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Григорьев А.И., д.м.н., профессор, академик РАН – **председатель**
Благинин А.А., д.м.н., д.психол.н., профессор
Гальченко В.Ф., д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН
Жданько И.М., д.м.н.
Козловская И.Б., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Котовская А.Р., д.м.н., профессор
Никольский Е.Е., д.м.н., профессор, академик РАН
Островский М.А., д.б.н., профессор, академик РАН
Розанов А.Ю., д.г.-м.н., профессор, академик РАН
Рубин А.Б., д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН
Залуцкий И.В., д.б.н., профессор, член-корреспондент НАНБ (Беларусь)
Крышталь О.А., д.б.н., профессор, академик НАНУ (Украина)
Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)
Gharib C., Ph.D., professor (France)
Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

2014 Т. 48 № 2

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1967 ГОДУ

С 1967 по 1974 г. назывался «Космическая биология и медицина»,
с 1974 по 1991 г. – «Космическая биология и авиакосмическая медицина»

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ
ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук»

**Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати 28.02.1995,
рег. № 01072, лицензия ИД № 05859 от 18.09.2001 г.**

© Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, 2014
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2014

Все права зарегистрированы. Никакая часть журнала не может быть воспроизведена
каким-либо способом без письменного разрешения Издателя
All rights reserved. Articles and information contained in this publication may not be reproduced
in any form or translated without the written of the Editorial Board

**Метаданные статей, опубликованные в журнале,
доступны в базе данных РИНЦ (www.elibrary.ru)**

Выпускающий редактор О.Г. Сорокин
Редакторы: С.О. Николаев, С.М. Плаксина
Корректор М.Е. Козлова
Перевод Л.М. Смирновой
Компьютерная верстка Е.В. Рзаевой

Адрес: 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а, метро «Полежаевская»,
Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН
(редакция) тел.: 8 (499) 195-68-74, факс: 8 (499) 195-22-53, эл. почта: library@imbp.ru
(отв. секретарь) тел.: 8 (499) 195-20-93, эл. почта: shipov3838@mail.ru

Сдано в набор 02.04.2014.
Подписано в печать 17.05.2014.
Формат 60 × 84 1/8.
Гарнитура Таhoma.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 8,37.
Тираж 300 экз.
Заказ № 178.

Отпечатано в типографии ООО ИПЦ «Научная книга».
Адрес: 394030, г. Воронеж, Московский пр-т, д. 116.

Содержание

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Андреева Е.Р., Гончарова Е.А., Горностаева А.Н., Григорьева О.В., Буравкова Л.Б. Характеристика кариоцитов костного мозга большеберцовой кости мышей после космического полета на биоспутнике «Бион-М1»

Мирзоев Т.М., Вильчинская Н.А., Ломоносова Ю.Н., Немировская Т.Л., Шенкман Б.С. Влияние 30-суточного космического полета и последующей реадaptации на сигнальные процессы в *m. longissimus dorsi* мыши

Соловьева А.А., Седова Е.А., Томиловская Е.С., Шигуева Т.А., Афонин Б.В. Функциональная активность печени в условиях иммерсии и влияние на нее средств профилактики

Гурфинкель Ю.И., Васин А.Л., Матвеева Т.А., Сасонко М.Л. Оценка влияния гипомангнитных условий на капиллярный кровоток, артериальное давление и частоту сердечных сокращений

Яснецов В.В., Мотин В.Г., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Чельная Н.А. Исследование вестибулопротекторных свойств мелатонинергических средств

Карапетян М.А., Адамян Н.Ю. Влияние раздражения некоторых ядер заднего гипоталамуса на импульсную активность бульбарных дыхательных нейронов при гипоксии

Борzych А.А., Кузьмин И.В., Лысенко Е.А., Виноградова О.Л. Региональные различия уровней фосфорилирования ERK1/2 и экспрессии миогенных регуляторных факторов после электростимуляции с различным механическим и метаболическим воздействием на икроножную мышцу

Климарев С.И., Синяк Ю.Е. Обеззараживание воды при комбинированном воздействии СВЧ-энергии и активного хлора, образующего при ее электролизе

Хулапко С.В., Лягушин В.И., Архангельский В.В., Шуршаков В.А., Смит М. (Smith M.), Инг Х. (Ing H.), Машрафи Р. (Machrafi R.), Николаев И.В. Результаты измерения дозы и энергетического спектра нейтронов внутри российского сегмента Международной космической станции в эксперименте «Матрешка-Р» с использованием пузырьковых детекторов в период экспедиций МКС-24 – МКС-34

Contents

Experimental and Theoretical Investigations

5 Andreeva E.R., Goncharova E.A., Gornostaeva A.N., Grigorieva O.V., Buravkova L.B. Bone marrow mononuclear cells from murine tibia after the space flight on biosatellite «Bion-M1»

12 Mirzoev T.M., Vilchinskaya N.A., Lomonosova Yu.N., Nemirovskaya T.L., Shenkman B.S. Effect of 30-day space flight and subsequent readaptation on the signaling processes in *m. longissimus dorsi* of mice

16 Solovieva A.A., Sedova E.A., Tomilovskaya E.S., Shigueva T.A., Afonin B.V. Functional activity of the liver in immersion and effects of the countermeasures

24 Gurfinkel Yu.I., Vasin A.L., Matveeva T.A., Sasonko M.L. Evaluation of the hypomagnetic environment effects on capillary blood circulation, blood pressure and heart rate

31 Yasnetsov V.V., Motin V.G., Karsanova S.K., Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Chelnaya N.A. Investigation into the vestibular protective properties of melatoninergetic agents

35 Karapetian M.A., Adamian N.Yu. Effects of stimulating some dorsohypothalamic nuclei on the firing activity of bulbar respiratory neurons during hypoxia

43 Borzykh A.A., Kuz'min I.V., Lysenko E.A., Vinogradova O.L. Regional differences in the level of ERK1/2 phosphorylation and expression of the myogenic regulatory factors following electrostimulation with different mechanic and metabolic action on the gastrocnemius muscle

48 Klimarev S.I., Sinyak Yu.E. Water disinfection by the combined exposure to super-high frequency energy and available chlorine produced during water electrolysis

52 Khulapko S.V., Liagushin V.I., Arkhangelsky V.V., Shurshakov V.A., Smith M., Ing H., Machrafi R., Nikolaev I.V. Results of measuring neutrons doses and energy spectra inside Russian segment of the International Space Station in experiment «Matryoshka-R» using bubble detectors during the ISS-24–34 missions

Клинические исследования

Моисеев Ю.Б., Страхов А.Ю., Чурилов Ю.К., Вовкодав В.С., Радченко С.Н. Медицинские исходы аварийных катапультирований из российских самолетов в 2003–2010 годах **57**

Clinical Investigations

Moiseev Yu.B., Strakhov A.Yu., Churilov Yu.K., Vovkodav V.S., Radchenko S.N. Medical outcomes of emergency ejections from Russian aircrafts in 2003–2010

Хроника и информация

Поляков А.В. Совещание многосторонних медицинских органов Международной космической станции **63**

Александрова Э.Б. 4-я Международная конференции «Человек и электромагнитные поля» **66**

Ильин Е.А. Шестнадцатое совещание российско-американской совместной рабочей группы по исследованиям в области космической биомедицины и биологии **68**

Пономарёв С.А. Итоги XIII конференции молодых ученых, специалистов и студентов, посвященной 50-летию полета первого в мире врача-космонавта Б.Б. Егорова **70**

Chronicles and Information

Poliakov A.V. Results of the meetings of the International Space Station Multinational medical boards

Aleksandrova E.B. The 4th International conference on Human and Electromagnetic Fields

Ilyin E.A. The sixteenth meeting of the US/Russian Joint Working Group on Space Biomedical and Biological Sciences Research

Ponomarev S.A. Summary of the 13th conference of young scientists, specialists and students dedicated to the 50th anniversary of the flight of world's first cosmonaut-physician B.B. Egorov

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 576.5

ХАРАКТЕРИСТИКА КАРИОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА БИОСПУТНИКЕ «БИОН-М1»

Андреева Е.Р., Гончарова Е.А., Горностаева А.Н., Григорьева О.В., Буравкова Л.Б.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: andreeva_er@mail.ru

Проведена оценка количества, жизнеспособности и иммунофенотипа тотальной популяции клеток костного мозга из большеберцовой кости мышей C57bl/6 после длительного космического полета (КП) на биоспутнике «Бион-М1» и последующего восстановления. Количество кариоцитов в полетной группе было достоверно меньше, чем в группе виварного контроля. После 7 сут восстановления различий между опытом и контролем не выявлено. Цитофлуориметрический анализ не показал различий в иммунофенотипе (CD45, CD34, CD90.1 (Thy1)) клеток костного мозга, но у полетных животных оказалось больше крупных кариоцитов с фенотипом CD45 +, чем у мышей контрольных групп.

Полученные результаты показывают, что факторы КП не оказывают существенного повреждающего воздействия на количество и иммунофенотип кариоцитов костного мозга мышей. Эти наблюдения соответствуют высказанному ранее положению об умеренности и обратимости стресс-реакции после КП.

Ключевые слова: биоспутник «Бион-М1», мыши C57bl/6, кариоциты костного мозга, клеточность, иммунофенотип.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 5–11.

В настоящее время основной задачей биологических экспериментов в космических полетах (КП) является изучение фундаментальных механизмов адаптации земных организмов к воздействию комплекса факторов КП (главным образом невесомости и радиационного облучения) на различных уровнях организации: клеточном, тканевом, органном. Как известно, костный мозг представляет собой депо стволовых и прогениторных клеток мезенхимального происхождения, относящихся к гемопоэтическому и стромальному дифференциалу, функционирование которых обеспечивает физиологический гемопоэз и гомеостаз костной ткани. От состояния этого компартмента в значительной мере зависит адаптация организма к неблагоприятному воздействию факторов КП и последующему возвращению к условиям нормальной гравитации.

Значительный вклад в понимание процессов, происходящих в костном мозге в условиях невесомости, вносят биологические эксперименты, которые проводятся на беспилотных летательных аппаратах (биоспутниках). Очень важным является тот факт, что, в отличие от изучения реакции физиологических систем организма человека в пилотируемых полетах, где активно применяется система профилактики неблагоприятного воздействия невесомости, после полета животных есть возможность оценить реальные эффекты факторов КП. В экспериментах с млекопитающими (крысы линии Вистар), проведенных на биоспутниках серии «Космос», был обнаружен ряд серьезных функциональных и структурных изменений, возникающих под влиянием факторов КП, затрагивающих в том числе гемопоэтический дифференциал [1–3]. В частности, было обнаружено торможение эритропоэза, усиление гранулоцитопоэза, появление недифференцированных клеток [4, 5].

К сожалению, исследования компартмента стромальных предшественников, которые сейчас принято называть мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (МСК), при проведении экспериментов на биоспутниках пока немногочисленны. Эксперименты в рамках программы «Бион» выявили снижение количества остеобластов при сохранении числа остеокластов, угнетение перистального ремоделирования в трубчатых костях [6, 7]. Кроме того, было продемонстрировано и уменьшение числа костно-мозговых стромальных прогениторных клеток (КОЕ-ф) у крыс после КП [8]. Более поздние исследования позволили понять механизм вовлечения различных типов костных клеток в костный гомеостаз в невесомости. Так, было показано, что в этих условиях происходит замедление клеточного цикла остеобластов и усиление остеокит-опосредованного остеолитического [9]. Тем не менее, многие вопросы, связанные с потенциалом малодифференцированных стромальных предшественников, локализованных в костном мозге, остаются открытыми.

Целью данного исследования является характеристика количества, жизнеспособности и иммунотипа тотальной популяции кариоцитов костного мозга из большеберцовой кости мышей C57bl/6 после длительного КП на биоспутнике «Бион-М1» и последующего восстановления.

Методика

Исследование было проведено в рамках комплексной программы на биоспутнике «Бион-М1», запуск которого был осуществлен в апреле 2013 г. В эксперименте использовали мышей-самцов C57bl/6, полученных из питомника ФИБХ (г. Пущино). На проведение исследований было получено разрешение Комиссии ГНЦ РФ – ИМБП РАН по биомедицинской этике. Все эксперименты проводились в соответствии с соблюдением основных биоэтических правил [10]. Вывод животных из эксперимента осуществлялся путем цервикальной дислокации. При взятии биоматериала животные были разделены на следующие экспериментальные группы: полет (П) – животные после 30 сут КП на биоспутнике «Бион-М1» по околоземной орбите (5 мышей); контроль к полету (виварный контроль – К) (8 мышей); восстановление после полета (5 мышей); контроль к восстановлению после полета (виварный контроль – восстановление) (6 мышей).

Получение суспензии кариоцитов костного мозга. После выведения животных из эксперимента из костного мозга большеберцовой кости мышей C57bl/6 выделяли суспензию ядросодержащих клеток в соответствии с общепринятыми методиками [11, 12]. Количество ядросодержащих клеток определяли после лизиса эритроцитов в лизирующем

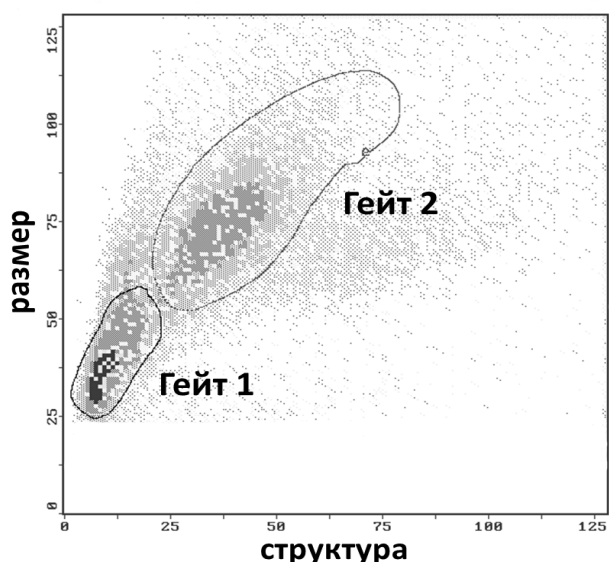


Рис. 1. Распределение кариоцитов костного мозга мышей C57bl/6 по размеру и структуре. Репрезентативная гистограмма

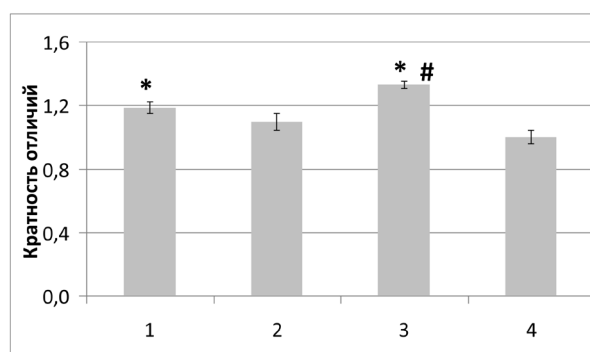


Рис. 2. Соотношение количества кариоцитов костного мозга мышей C57bl/6 в гейтах 1 и 2.

1 – полет; 2 – контроль к полету; 3 – восстановление после полета; 4 – контроль к восстановлению после полета; * – достоверное отличие от контроля, $p < 0,01$; # – достоверное отличие значений в группе 1 от группы 3, $p < 0,01$

буфере OptiLyse C (BD, США). К клеточной суспензии добавляли лизирующий буфер в соотношении 1 : 10, инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. После полного лизиса эритроцитов проводили подсчет клеток в гемоцитометре и их пулирование для дальнейшего культивирования.

Иммунотип кариоцитов костного мозга. Аликвота клеток от каждого пула была использована для выявления поверхностных антигенов CD45, CD34, CD90.1 (Thy1) на кариоцитах с помощью соответствующих моноклональных антител (Biolegend, США), конъюгированных с фикоэритрином (PE). В качестве изотипического контроля использовали IgG, конъюгированные с PE (Biolegend), того же подкласса, что и специфические антитела. На пробу отбирали по 100–300 тыс. клеток, отмывали от среды центрифугированием (5 мин при 1500 об/мин) и ресуспендировали в 100 мкл фосфатного буфера (ФБ). К 100 мкл суспензии добавляли 1 мкл раствора антиген-специфичных или изотипических антител, встряхивали на вортексе, затем клетки инкубировали 15 мин в темноте при +4 °C. Далее в каждую пробу добавляли по 400 мкл ФБ. Анализ флуоресценции клеток проводили на проточном цитофлуориметре Epics XL, используя программное обеспечение System II для захвата и анализа изображения (Beckman Coulter, США). Была определена доля CD45⁺, CD34⁺, CD90⁺ кариоцитов. При определении количества CD34⁺ и CD90⁺ клеток анализировали по 100 тыс. клеток, для остальных антигенов – 10 тыс. клеток.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программы Statistica 7.0, используя t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Количество кариоцитов, выделенных из костного мозга большеберцовой кости мышей C57bl/6

Кол-во животных	Животные, №	Кол-во клеток (10 ⁶)/кость	Пулы, №	Пулы, кл (10 ⁶)
Полет				
5	1	22,5	1 (1+2+5)	53,7
	2	16,5	2 (3+4)	54,9
	3	23,4		
	4	31,5		
	5	14,7		
		21,7 ± 3		
Контроль виварный				
8	1	23,8	1 (2+7)	54,6
	2	32,1	2 (1+8)	54,4
	3	28,2	3 (4+6)	52,8
	4	23,7	4 (3+5)	53,4
	5	25,2		
	6	29,1		
	7	22,5		
	8	30,6		
		26,9 ± 1,3*		
Полет – восстановление				
5	1	22,5	1 (1+2+4)	53,7
	2	13,2	2 (2+3+5)	53,4
	3	24,0		
	4	24,6		
	5	22,8		
		21,4 ± 2,1		
Контроль виварный – восстановление				
6	1	32,1	1 (1+3+4)	66,0
	2	25,5	2 (2+5+6)	67,5
	3	18,6		
	4	15,3		
	5	19,2		
	6	22,8		
		22,3 ± 2,4		

Примечание. Усредненные данные по группе представлены как М ± m; * – достоверное отличие от значения в группе полета, р < 0,05.

Результаты и обсуждение

Клеточность. В пределах каждой группы количество выделенных из одной кости клеток существенно варьировало (от 14 до 32 млн.), однако только в виварном контроле среднее значение количества кариоцитов было достоверно больше, чем в полетной группе. Количество клеток в группах восстановления после КП и соответствующего им виварного контроля не отличалось (табл. 1).

Жизнеспособность ЯСК была высокой и составила 95–100 % в тесте с трипановым синим. Цитофлуориметрический анализ позволил выявить неоднородность кариоцитов, по размеру можно было выделить 2 субпопуляции клеток (рис. 1). В гейте 1 оказались мелкие кариоциты, а в гейте 2 – клетки в среднем в 2 раза крупнее. В контрольных группах кариоциты распределились между гейтами практически поровну. В группе полетных животных, а также у мышей через 7 сут восстановления после КП, в гейте 2 было достоверно больше кариоцитов, чем в гейте 1 (на 20 и 30 % соответственно) (рис. 2).

Таблица 2

Иммунофенотип кариоцитов, выделенных из костного мозга большеберцовой кости мышей C57Bl/6

Экспериментальная группа	Окрашенные клетки, %					
	CD45-1	CD90-1	CD34-1	CD45-2	CD90-2	CD34-2
Полет	71,5 ± 6,4	12,3 ± 1,7	1,1 ± 0,2	92,2 ± 6,0	1,9 ± 0,7	1,09 ± 0,3
Контроль	60,7 ± 4,0	10,8 ± 0,5	1,0 ± 0,1	90,4 ± 0,8	0,9 ± 0,02	1,0 ± 0,2
Полет – восстановление	34,6 ± 2,1	9,9 ± 0,9	1,5 ± 1,1	96,8 ± 0,9	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,7
Контроль – восстановление	40,2 ± 2,5	7,2 ± 0,3	0,5 ± 0,3	92,3 ± 1,6	0,9 ± 0,03	0,7 ± 0,4

Эти данные позволяют предположить, что у полетных животных больше крупных кариоцитов среди клеток костного мозга, чем у мышей контрольных групп.

Иммунофенотип. Из-за того, что клетки в 2 описанных субпопуляциях отличались по размеру и исходной автофлуоресценции, иммунофенотипирование проводили отдельно в гейте 1 (мелкие кариоциты) и гейте 2 (крупные клетки) (табл. 2). Кариоциты костного мозга были окрашены антителами против CD45, CD90 и CD34 и проанализированы на проточном цитофлуориметре Epics XL. На рис. 3 приведены репрезентативные гистограммы распределения клеток, экспрессирующих определяемые антигены в гейтах 1 и 2.

Иммунофенотип кариоцитов, попавших в разные гейты, отличался. Среди мелких клеток гейта 1 в группах «полет» и «виварный контроль» доля CD45⁺ максимально составила 60–70 %, а в группах «полет – восстановление» и «контроль к восстановлению» – не превышала 40 %.

В этом же гейте во всех группах было около 10 % кариоцитов, несущих антиген CD90. Очень небольшая часть (0,5–1,5 %) клеток была положительна по CD34.

В гейте 2 практически все кариоциты (90–96 %) были положительны по CD45, а клеток, экспрессирующих другие анализируемые антигены, было очень мало (1–2 % – CD90⁺ и 0,7–1,3 % – CD34⁺ соответственно).

CD45 – общий лейкоцитарный антиген, который имеют все гемопоэтические клетки кроме эритроцитов и тромбоцитов [13, 14]. Соответственно согласно полученным нами данным, подавляющее большинство крупных кариоцитов, попавших при цитофлуориметрическом анализе в гейт 2, – это гемопоэтические клетки разной степени коммитированности. Оказалось, что у животных после полета доля таких клеток больше, чем у мышей наземных контрольных групп. Среди мелких клеток гейта 1 только часть кариоцитов была CD45⁺. По-видимому, в эту популяцию

попадают негематогенные клетки костного мозга, такие, как эндотелий, клетки стромы и др.

Доля CD90⁺ клеток была существенно выше в гейте 2, чем в гейте 1. В настоящее время CD90 (Thy1) рассматривается как конститутивный маркер, используемый для идентификации МСК и других малодифференцированных стромальных клеток [15].

Как известно, CD90 в костном мозге может быть экспрессирован на предшественниках Т-клеток, гемопоэтических стволовых клетках, мезенхимальных стромальных клетках, фибробластах, миофибробластах [16]. Из всех перечисленных клеточных типов, которые в костном мозге могут иметь этот антиген, наиболее многочисленную популяцию составляют клетки стромального дифферона. Поэтому логично предположить, что именно эти клетки были выявлены нами как CD90⁺ среди мелких клеток гейта 1.

CD34-антиген экспрессируется в основном ранними гемопоэтическими предшественниками и представляет молекулу межклеточной адгезии, играющую роль на ранних этапах гемопоэза, опосредуя связывание гемопоэтических клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или напрямую со стромальными клетками. Гемопоэтические предшественники, положительные по CD34, составляли незначительную долю в популяциях крупных и мелких кариоцитов, которая соответствовала имеющимся данным литературы о содержании CD34⁺ клеток в костном мозге мышей [17].

Таким образом, анализ кариоцитов костного мозга из большеберцовой кости мышей линии C57Bl/6 после длительного КП по сравнению с наземными контролями показал, что сразу после приземления количество клеток в костном мозге у животных полетной группы было достоверно меньше, чем у мышей виварного контроля. Кроме того, у животных после полета было отмечено увеличение доли крупных кариоцитов с фенотипом CD45⁺. После 7 сут восстановления количество кариоцитов в полетной и контрольной группах не отличалось, а повышенное число CD45⁺ крупных клеток сохранялось.

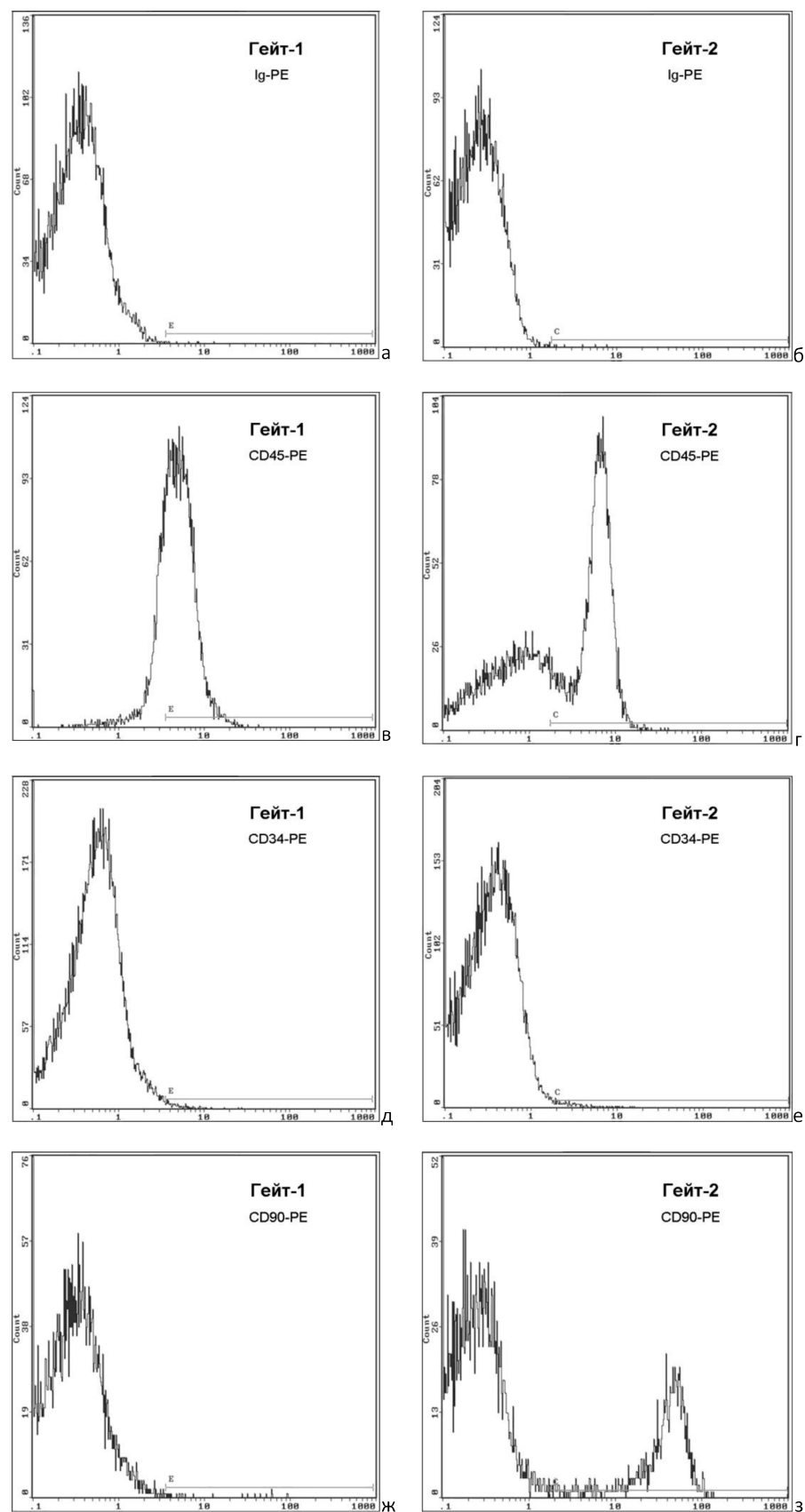


Рис. 3. Репрезентативные гистограммы распределения кариоцитов из костного мозга мышей C567bl/6, несущих различные антигены. А, б – негативный контроль; в, г – CD45; д, е – CD34; ж, з – CD90; PE - антителиа мечены фикоэритрином

Полученные результаты в целом подтверждают выводы, сделанные ранее в серии экспериментов с крысами линии Вистар на биоспутниках серии «Космос». Тогда было сделано заключение о возможности адаптации организма к длительной невесомости и об отсутствии в этих условиях необратимых патологических изменений во внутренних органах. При этом сразу после полета были обнаружены достаточно выраженные изменения, условно разделенные на 2 группы: специфические и неспецифические [1–3]. К первым, обусловленным воздействием длительной невесомости, следует отнести в первую очередь изменения в опорно-двигательном аппарате. К неспецифическим перестройкам были отнесены признаки умеренно выраженного повышения функциональной активности ряда эндокринных органов (гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников), участвующих в адаптации организма к необычным факторам среды обитания, и связанные с этим изменения в селезенке, вилочковой железе и в системе кроветворения. Эти изменения свидетельствуют в пользу того, что адаптация организма к условиям длительной невесомости подчиняется общебиологическим закономерностям, установленным применительно к воздействию необычных раздражителей внешней среды, т.е. сопровождается развитием в организме комплекса неспецифических реакций, объединяемых в понятие «общий адаптационный синдром, или умеренно выраженная стресс-реакция» [1–3].

Обобщение результатов, полученных после 18–22-суточных КП крыс линии Вистар на биоспутниках, позволило заключить, что в результате происходит угнетение эритроидного ростка при сохранении на уровне контроля общей митотической активности кариоцитов [4, 18]. При этом на миелограммах было отмечено статистически достоверное увеличение недифференцированных (бластных) клеток и полное отсутствие ретикулоцитов. Количество миелоидных элементов возросло примерно в 32 раза. В целом результаты анализа костного мозга полетных крыс свидетельствовали о торможении эритропоэза, усилении гранулоцитопоза, появлении недифференцированных клеток [4, 5]. Обнаруженные изменения носили обратимый характер и полностью компенсировались через 25–27 сут реадaptации [4].

Первичный анализ тотальной популяции клеток костного мозга большеберцовой кости мышей C57bl/6 после 30-суточного КП, выполненный в данной работе, показал, что факторы КП не оказывают существенного повреждающего воздействия на количество и иммунофенотип кариоцитов. Эти данные соответствуют высказанному ранее положению об умеренности и обратимости стресс-реакции после КП. Последующий анализ *in vitro* функциональной активности клеток гемопоэтического и

стромального дифференцов костного мозга мышей позволит получить более детальную информацию о влиянии факторов КП на прогениторные клетки мезенхимы млекопитающих.

Выводы

После длительного КП количество кариоцитов в костном мозге мышей C57bl/6 в полетной группе было достоверно меньше, чем у животных виварного контроля, а доля крупных клеток с фенотипом CD45⁺ увеличена. После 7 сут восстановления количество кариоцитов в полетной и контрольной группах не отличалось, а повышенное число CD45⁺ крупных клеток сохранялось.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Список литературы

1. Серова Л.В. Изменение уровня гравитации как стрессор // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1977. Т. 11. № 5. С. 25–32.
Serova L.V. Gravity changes as a stressor // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1977. V. 11. № 5. P. 25–32.
2. Газенко О.Г., Ильин Е.А., Генин А.М. и др. Основные результаты физиологических экспериментов с млекопитающими на биоспутнике «Космос-936» // Там же. 1980. Т. 14. № 2. С. 22–25.
Gazenko O.G., Ilyin E.A., Genin A.M. et al. Main results of physiological experiments with mammals on biosatellite «Cosmos-936» // Ibid. 1980. V. 14. № 2. P. 22–25.
3. Газенко О.Г., Генин А.М., Ильин Е.А. и др. Основные результаты эксперимента с млекопитающими животными на биоспутнике «Космос-782» // Там же. 1978. Т. 12. № 6. С. 43–49.
Gazenko O.G., Genin A.M., Ilyin E.A. et al. The main results of the experiment with mammals on biosatellite «Cosmos-782» // Ibid. 1978. V. 12. № 6. P. 43–49.
4. Шве́ц В.Н., Ва́цек А., Ко́зинец Г.И. и др. Состояние гемопоэза у крыс, находившихся в невесомости // Там же. 1984. Т. 18. № 4. С. 12–16.
Shvets V.N., Vacek A., Kozinets G.I. et al. Hematopoiesis state in rats after weightlessness // Ibid. 1984. V. 18. № 4. P. 12–16.
5. Vacek A., Serova L.V., Rotkovsky D. et al. Changes in the number of haemopoietic stem cells (CFUs) in bone marrow and spleens of pregnant rats after a short space flight onboard the «Cosmos-1514» biosatellite // Folia Biol. (Praha). 1985. V. 31. № 5. P. 361–365.
6. Wronski T.J., Morey E.R. Effect of spaceflight on periosteal bone formation in rats // Am. J. Physiol. 1983. V. 244. № 3. P. R305–309.
7. Jee W.S., Wronski T.J., Morey E.R., Kimmel D.B. Effects of spaceflight on trabecular bone in rats // Am. J. Physiol. 1983. T. 244. № 3. R310–314.

8. Domaratskaya E.I., Michurina T.V., Bueverova E.I. et al. Studies on clonogenic hemopoietic cells of vertebrate in space: problems and perspectives // *Adv. Space Res.* 2002. V. 30. № 4. P. 771–776.

9. Blaber E.A., Dvorochkin N., Lee C. et al. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21 // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 4. P. e61372.

10. Касаткина Т.Б., Капланский А.С. Этика экспериментальных исследований на животных в космической биологии и медицине // *Авиакосм. и экол. мед.* 2000. Т. 34. № 2. С. 17–20.

Kasatkina T.B., Kaplanski A.S. Ethics of experiments on animals in space biology and medicine // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2000. V. 34. № 2. P. 17–20.

11. Буравкова Л.Б., Анохина Е.Б. Влияние гипоксии на стромальные клетки-предшественники из костного мозга крыс на ранних этапах культивирования // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2007. Т. 143. № 4. С. 386–389.

Buravkova L.B., Anokhina E.B. Effect of hypoxia on stromal precursors from rat bone marrow at early stage of culturing // *Bullyuten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2007. V. 143. № 4. P. 386–389.

12. Meirelles Lda S., Nardi N.B. Murine marrow-derived mesenchymal stem cell: isolation, in vitro expansion, and characterization // *Br. J. Haematol.* 2003 V. 123. № 4. P. 702–711.

13. Taube C., Tertilt C., Gylveszi G. et al. IL-22 is produced by innate lymphoid cells and limits inflammation in allergic airway disease // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 7. P. e21799.

14. Sen A., Rothenberg M.E., Mukherjee G. et al. Innate immune response to homologous rotavirus infection in the small intestinal villous epithelium at single-cell resolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. № 50. P. 20667–20672.

15. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells // *The Intern. Society for Cellular Ther. position statement. Cytother.* 2006. V. 8. №. 4. P. 315–317.

16. Juniantito V., Izawa T., Yuasa T. et al. Immunophenotypical analysis of myofibroblasts and mesenchymal cells in the bleomycin-induced rat scleroderma, with particular reference to their origin // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2013. V. 65. № 5. P. 567–577.

17. Morel F., Szilvassy S.J., Travis M. et al. Primitive hematopoietic cells in murine bone marrow express the CD34 antigen // *Blood*. 1996. V. 88. № 10. P. 3774–3784.

18. Ellis J.T., Kraft L.M., Lushbaugh C.C. et al. The effects of cosmic particle radiation on pocket mice aboard Apollo XVII: Appendix III. Evaluation of viscera and other tissues // *Aviat. Space Environ. Med.* 1975. V. 46. № 4. Sec 2. P. 639–654.

Поступила 14.02.2014

BONE MARROW MONONUCLEAR CELLS FROM MURINE TIBIA AFTER THE SPACE FLIGHT ON BIOSATELLITE «BION-M1»

Andreeva E.R., Goncharova E.A., Gornostaeva A.N., Grigorieva O.V., Buravkova L.B.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 5–11

Cellularity, viability and immunophenotype of mononuclear cells derived from the tibial marrow of C57bL/6 mice were measured after the 30-day «Bion-M1» space flight and subsequent 7-day recovery. Cell number in the flight group was significantly less than in the group of vivarium control. There was no difference in the parameter between the flight and control groups after the recovery. Viability of mononuclear cells was more than 95 % in all examined groups. Flow cytometric analysis failed to show differences in bone marrow cell immunophenotype (CD45, CD34, CD90.1 (Thy1); however, the flight animals had more large-sized CD45⁺ mononuclears than the control groups of mice.

These results indicate that spaceflight factors did not have significant damaging effects on the number or immunophenotype of murine bone marrow mononuclears. These observations are consistent with the previously made assumption of a moderate and reversible stress reaction of mammals to space flight.

Key words: biosatellite «Bion-M1», C57bL/6 mice, bone marrow cellularity, immunophenotype.

УДК: 001.891:629.78+616.741:599.323.4

ВЛИЯНИЕ 30-СУТОЧНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕАДАПТАЦИИ НА СИГНАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В М. LONGISSIMUS DORSI МЫШИ

Мирзоев Т.М.¹, Вильчинская Н.А.¹, Ломоносова Ю.Н.¹, Немировская Т.Л.^{1, 2}, Шенкман Б.С.¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: tmirzoev@yandex.ru

Исследовали некоторые звенья анаболических и катаболических сигнальных путей m. longissimus dorsi мышей после 30-суточного космического полета (КП) биоспутника «Бион-М1» и 8-суточного периода восстановления после КП. Методом вестерн-блоттинга определили содержание субстрата инсулиновых рецепторов-1 (IRS-1) и AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), участвующих в регуляции анаболического и катаболического сигнальных путей по принципу обратной связи, а также содержание E3-лигазы MURF-1 и элонгационного фактора eEF2. Работа IRS-1-зависимого сигнального пути (регулируемого IGF-1) активизируется только в восстановительный период. Содержание убиквитинлигазы MURF-1 после КП увеличивается, однако после периода восстановления ее уровень достоверно не превышает контрольный.

Ключевые слова: биоспутник «Бион-М1», космический полет, m. longissimus dorsi, IRS-1, AMPK, MURF-1, eEF2.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 12–15.

Сократительные и цитоскелетные белки скелетных мышц при гипокинезии и гравитационной нагрузке подвергаются деструкции. Немного известно о триггерах, или молекулярных сигнальных событиях, лежащих в основе этого процесса. Атрофия, вызванная функциональной разгрузкой, обусловлена как снижением белкового синтеза, что сопровождается снижением чувствительности к миогенным ростовым факторам, в том числе инсулин-зависимому фактору роста 1 [IGF-1] и инсулину, так и резким увеличением белкового распада [1]. Ухудшение сигналинга, связанного с IGF-I, является одной из основных причин биохимических изменений в мышцах, вызванных гравитационной разгрузкой [2, 3]. Известно, что при разгрузке мышечная ткань теряет чувствительность к IGF-1 – одному из главных факторов роста [4, 5]. Промежуточным звеном, передающим сигнал от IGF-1, является IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора-1; Insulin receptor substrate-1). IRS-1 является одним из главных субстратов инсулин-рецепторной киназы (IRK), а также показателем как IGF-1-зависимого синтеза,

так и IGF-1-зависимого распада белка. При нормальном состоянии и в ответ на гипертрофический стимул IGF-1 обеспечивает мышечный рост и тормозит потерю мышечной массы в большей степени за счет Akt-зависимого фосфорилирования и снижения в мышцах уровня цитоплазматического транскрипционного фактора FOXO3, что ведет к ингибированию FOXO-зависимой экспрессии протеолитических ферментов. В противоположность этому при мышечной атрофии IGF-1-зависимый сигналинг Akt ухудшается, что снижает фосфорилирование FOXO3 и увеличивает активирование FOXO – генов мишеней. Такими мишенями, в частности, являются гены E3-лигаз атрогена-1 и MURF-1. Это RING-тип убиквитинлигаз, повышенное содержание которых приводит к развитию атрофии [6]. Известно также, что AMPK является ингибитором анаболических процессов в клетке. Эта киназа активируется увеличением соотношения AMP/ATP, которое происходит при мышечной нагрузке. В последнее время накапливаются представления о том, что AMPK также модулирует белковый синтез и клеточный рост посредством регуляции элонгационного фактора eEF2 (контролирующего синтез белка) и анаболического пути TSC2/mTOR. Есть сообщения и о регуляции AMPK NO-синтазы eNOS/nNOS.

Целями данных исследований являлись: 1) анализ хронических эффектов 30-суточной экспозиции в условиях микрогравитации при космическом полете (КП) на биоспутнике «Бион-М1» на познотоническую мышцу longissimus dorsi мышей и скорости ее восстановления в условиях земной силы тяжести; 2) изучение влияния микрогравитации на сигнальные механизмы, регулирующие синтез и распад белка в m. longissimus dorsi мыши.

Методика

В исследовании использовали 17 мышей линии C57bl/6, которые были разделены на 3 группы: 1) «контроль» – группа животных (n = 7), которые содержались в стандартных виварных условиях; 2) группа «полет» (n = 5) – животные, находившиеся

в невесомости в течение 30 сут; 3) группа «восстановление» ($n = 5$) – мыши, которые проходили период реадaptации в течение 8 сут после 30-суточного КП.

Эвтаназию животных осуществляли методом цервикальной дислокации. После извлечения исследуемую мышцу немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -85°C . Все процедуры с животными были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Для определения содержания белка IRS-1, p-AMPK, MURF-1 и eEF2 проводили гель-электрофорез и иммуноблоттинг. С помощью криостата делали срезы мышечной ткани *m. longissimus dorsi* толщиной 20 мкм, которые затем помещали в охлажденный RIPA Lysis Buffer System (с добавлением 0,5 M EDTA 24 мкл/мл; Na_3VO_4 20 мкл/мл; DTT 4 мкл/мл; PMSF 20 мкл/мл; аprotинин 5 мкл/мл; лейпептин 5 мкл/мл; пепстатин А 5 мкл/мл; Phosphatase Inhibitor Cocktail B 40 мкл/мл) из расчета 130 мкл буфера на 1 пробу. Затем проводили гомогенизацию и центрифугирование (в течение 15 мин, при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ и 12 000 об/мин). После этого отбирали надосадочную жидкость и определяли концентрацию белка на спектрофотометре UV 2450 (Shimadzu, Япония), измеряя поглощение на длине волны 595 нм. Концентрация белка в пробах рассчитывалась по калибровочной кривой. Электрофорез по методу Лэммли (Laemmli UK, 1970) проводили в 10 %-ном разделяющем полиакриламидном геле в мини-системе Bio-Rad (США) в течение 1 ч при силе тока 17 мА на 1 гель. Перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad, США) осуществляли в системе mini Trans-Blot (Bio-Rad, США) в течение 2 ч при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ и постоянном напряжении 100 В. После переноса мембрану блокировали в 4 %-ном растворе сухого молока в PBST (PBS + 0,1 % Tween 20) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем проводили инкубацию (в течение 15 ч) с первичными поликлональными антителами против IRS-1 (Santa-Cruz, США) в разведении 1 : 500, первичными поликлональными антителами p-AMPK α 1/2 (Thr 172) (Santa-Cruz, США) в разведении 1 : 500, первичными антителами eEF2 (Santa-Cruz, США) в разведении 1 : 5000, MuRF-1 (Santa-Cruz, США) в разведении 1 : 2000, а также моноклональными антителами Anti-GAPDH (Abm) в разведении 1 : 3000. После этого отмывали мембраны в PBST 5 раз по 5 мин. Затем мембраны инкубировали в течение 1 ч с биотинилированными вторичными антителами goat anti-rabbit (Santa Cruz, США) в разведении 1 : 1000. Для GAPDH использовали вторичные антитела goat anti-mouse в разведении 1 : 20000. Далее проводили отмывку в PBST 5 раз по 5 мин. Белковые полосы выявляли на пленке с помощью Star TM Substrate Kit (Bio-Rad, США). Анализ белковых полос проводили с использованием денситометра GS-800 (Quantity One

software TM, Bio-Rad, США). Оптическая плотность белковых полос была нормализована к референтному белку GAPDH.

Для сравнения 2 групп был использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Для определения достоверности между несколькими группами был применен непараметрический вариант критерия Ньюмена – Кейлса для множественных сравнений. Результаты приведены в величинах $M \pm SE$. Достоверными считали отличия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Масса тела мышей из групп «контроль», «полет» и «восстановление» достоверно не различалась между собой и составляла 28 ± 2 , 29 ± 3 и 25 ± 2 г соответственно, что может быть показателем отсутствия стресса у исследуемых животных. Это может косвенно свидетельствовать о том, что изменения исследуемых биохимических параметров, по-видимому, не были обусловлены стрессом.

В 70-х годах прошлого века на биоспутнике «Космос-782» отечественными учеными были проведены гистологические, цитохимические и метаболические исследования на различных скелетных мышцах крыс (камбаловидная, икроножная, четырехглавая мышца бедра) после 19,5-суточного КП и последующей 25-суточной реадaptации. Было показано, что через 25 сут восстановления после КП какие-либо изменения (атрофия, снижение активности изоферментов ЛДГ, снижение дыхательной и фосфорилирующей функций) в скелетных мышцах отсутствовали [7]. В связи с этим особый научный интерес представляют исследования скелетных мышц млекопитающих на более ранних сроках реадaptации к условиям земной гравитации.

Для исследования сигнальных механизмов, регулирующих синтез и распад белка в скелетных мышцах в условиях 30-дневного космического полета и 8-суточного периода восстановления на Земле, определяли содержание белков IRS-1, p-AMPK, MuRF-1 и eEF2. Содержание IRS-1 у мышей в *m. longissimus dorsi* после 30-суточного КП не отличалось от такового в группе контроля, однако в группе восстановления его уровень был достоверно выше (рис. 1). Физиологическая роль IRS-1 заключается в его влиянии на фосфорилирование Akt – главного регулятора фосфорилирования транскрипционного фактора FOXO3. Фосфорилирование FOXO3 предотвращает поступление этого транскрипционного фактора в ядро и тем самым предотвращает экспрессирование E3-лигазы атрогена-1 и MuRF-1 [8]. В то же время в группе 30-суточного КП содержание E3-лигазы MuRF-1 существенно выше, чем в группе контроля (рис. 2).

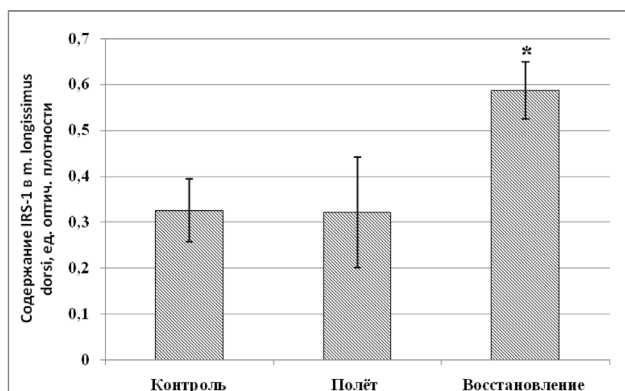


Рис. 1. Содержание белка IRS-1 в *m. longissimus dorsi* у мышей после 30 сут КП и 8-суточного восстановления после КП.

Здесь и на рис. 2 и 4 * – достоверное отличие от группы «контроль», $p < 0,05$

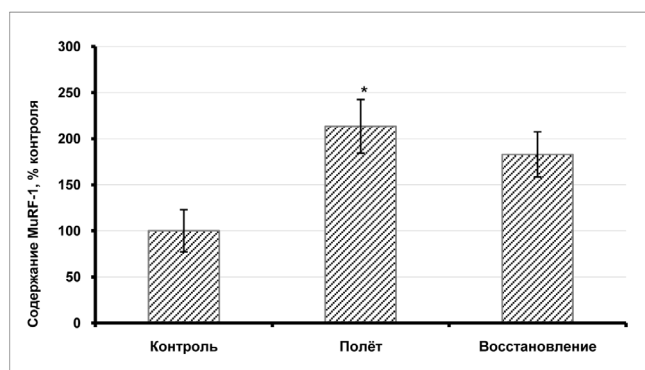


Рис. 2. Содержание белка MuRF-1 в *m. longissimus dorsi* у мышей после 30 сут КП и 8-суточного восстановления после КП

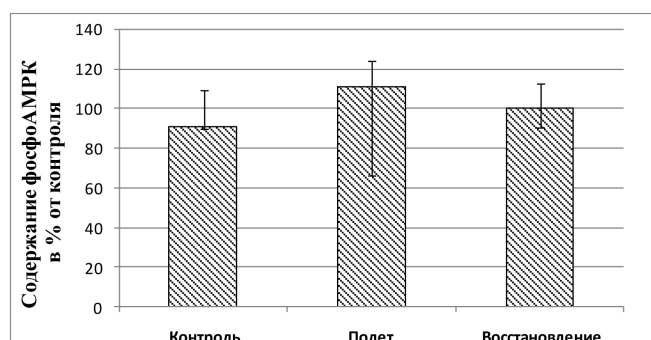


Рис. 3. Содержание белка p-AMPK в *m. longissimus dorsi* у мышей после 30 сут КП и 8-суточного восстановления после КП

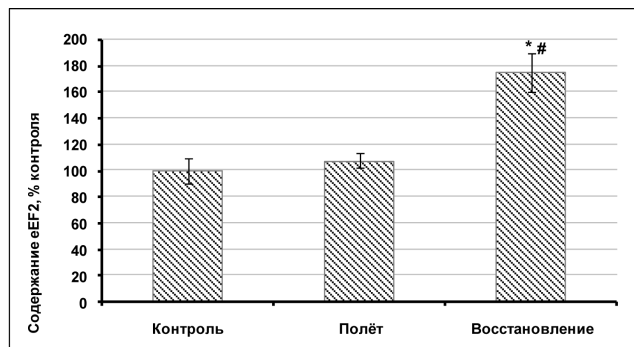


Рис. 4. Содержание белка eEF2 в *m. longissimus dorsi* у мышей после 30 сут КП и 8-суточного восстановления после КП.

– достоверное отличие от группы «контроль», $p < 0,05$

Ранее некоторыми авторами отмечалось, что регулирование экспрессии E3-лигаз атрогена-1 и MuRF-1 может осуществляться разными транскрипционными факторами. Например, S. Cohen [9] предположил, что регулирование экспрессии MuRF-1 может осуществляться E3-лигазой TRIM32. Вторым возможным кандидат на регулирование экспрессии MuRF-1 – это транскрипционный фактор pF-КарраВ. MuRF-1 является убиквитинлигазой, осуществляющей функцию протеолиза белков [8]. Неудивительно, что ее повышение наблюдалось только в группе КП. Период восстановления несколько снизил ее содержание относительно группы КП.

Известно, что AMPK играет ключевую роль в регуляции каскада mTOR. Поэтому мы посчитали важным определить концентрацию фосфорилированной формы AMPK в данном эксперименте (рис. 3). Ее уровень не отличался от уровня контроля как в полетной группе, так и в группе восстановления. Вполне вероятно, что к 30-м суткам КП содержание p-AMPK уже стабилизируется, так как ранее было показано, что атрофические процессы к 30-м суткам разгрузки мышц выходят на плато и атрофия мышц к этому сроку уже почти не углубляется [10]. На рис. 4 представлено содержание eEF2-элонгационного фактора, увеличение нефосфорилированной формы которого ведет к ускорению синтеза белка, т.е. он регулирует анаболические процессы. Его уровень был повышен в группе восстановления после КП, но не в группе полета. Эти результаты требуют дальнейшего изучения, так как мы выявили общее содержание элонгационного фактора, но не его фосфорилированной формы.

Выводы

Таким образом, данное исследование показало, что работа IRS-1-зависимого сигнального пути (регулируемого IGF-1) активизируется только в восстановительный период. Содержание убиквитинлигазы MURF-1, деградирующей тяжелые цепи миозина, после КП увеличивается, однако после недельного периода восстановления ее уровень существенно не превышает контрольный.

Авторы выражают благодарность сотрудникам, принимавшим участие в проведении эксперимента: О.В. Туртиковой, Э.Г. Алтаевой и С.П. Беловой. Работа была выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований РАН и в рамках Федеральной космической программы России на период 2006–2015 гг. (ОКР – «Бион-М»).

Список литературы

1. Jackman R.W., Kandarian S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004. V. 287. № 4. P. 834–843.
2. Costelli P., Muscaritoli M., Bossola M. et al. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. V. 291. P. 674–683.
3. Goldspink G. Impairment of IGF-I gene splicing and MGF expression associated with muscle wasting // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006. V. 38. P. 481–489.
4. Criswell D.S., Booth F.W., DeMayo F. et al. Overexpression of IGF-1 in skeletal muscle of transgenic mice does not prevent unloading-induced atrophy // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 275. P. 373–379.
5. Rennie M.J. Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the emperor's new clothes? // *Br. J. Sports Med.* 2003. V. 37. P. 100–105.
6. Bodine S.C., Stitt T.N., Gonzalez M. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo // *Nat. Cell Biol.* 2001. V. 3 № 11. P. 1014–1019.
7. Влияние динамических факторов космического полета на организм животных / А.М. Генин, ред. М., 1979.
Influence of dynamic factors of space flight on animal organism / A.M. Genin, ed. Moscow, 1979.
8. Bodine S.C. Disuse-induced muscle wasting // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013. V. 45 № 10. P. 2200–2208.
9. Cohen S., Zhai Bo, Gygi S.P., Goldberg A.L. Ubiquitylation by Trim32 causes coupled loss of desmin, Z-bands, and thin filaments in muscle atrophy // *J. Cell Biol.* 2012. V. 198. № 4. P. 575–589.

10. Ильина-Какуева Е.И., Краснов И.Б. Динамика атрофических процессов в скелетных мышцах крыс при дефиците опорной нагрузки // *Авиакосм. и экол. мед.* 1998. Т. 32. № 3. С. 41–44.

Il'ina-Kakueva E.I., Krasnov I.B. Dynamics of atrophic processes in the rat's muscles under the deficiency of support loads // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 1998. V. 32. № 3. P. 41–44.

Поступила 01.11.2013

EFFECT OF 30-DAY SPACE FLIGHT AND SUBSEQUENT READAPTATION ON THE SIGNALING PROCESSES IN M. LONGISSIMUS DORSI OF MICE

Mirzoev T.M., Vilchinskaya N.A., Lomonosova Yu.N., Nemirovskaya T.L., Sherkman B.S.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 12–15

Some steps of anabolic and catabolic signaling pathways were investigated in postural/tonic m. longissimus dorsi of mice following the 30-day orbital flight of biosatellite «Bion-M1» and 8-day recovery. Western blotting was used for determining insulin receptor substrate 1 (IRS-1) and AMP-activated protein kinase (AMPK) involved in reciprocal regulation of anabolic and catabolic pathways, as well as E3-ligase MURF-1, and elongation factor eEF2. Functioning of the IGF-1-dependent IRS-1 signaling pathway was activated in the recovery period only. Though the content of ubiquitinligase MURF-1 showed an increase after flight, on completion of the recovery period it did not exceed the pre-flight level unambiguously.

Key words: biosatellite «Bion-M1», space flight, m. longissimus dorsi, IRS-1, AMPK, MuRF-1, eEF2.

УДК 613.693+612.3:612.35.612.345+612.13+612.43+615.241

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ИММЕРСИИ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ

Соловьева А.А., Седова Е.А., Томиловская Е.С., Шигуева Т.А., Афонин Б.В.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: afonin@imbp.ru

В 2 группах мужчин-добровольцев на 4-е сутки пребывания в условиях «сухой» иммерсии, с применением и без средств профилактики: компенсатора опорной разгрузки (КОР) или высокочастотной элетромиостимуляции проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, органов и сосудов гастродуоденальной зоны и биохимические анализы крови. В 2 других группах с использованием ^{13}C -метацетинового дыхательного теста (^{13}C -МДТ) исследовали влияние пребывания в иммерсии на детоксикационную активность и метаболическую емкость печени и эффективность КОР. В иммерсии УЗИ выявили замедление венозного кровотока в печени и признаки полнокровия в венозной системе брюшной полости. Отмечено увеличение в крови пепсиногена, панкреатической амилазы, общего билирубина за счет его непрямой фракции, инсулина и С-пептида. Проведение ^{13}C -МДТ выявило снижение скорости инактивации ^{13}C -метацетина и снижение метаболической емкости печени. Использование в иммерсии средств профилактики существенно не повлияло на ультразвуковую картину гемодинамической перестройки в печени и брюшной полости. Высокочастотная электромиостимуляция в иммерсии нивелировала изменения всех биохимических показателей, кроме С-пептида, а применение КОР сопровождалось восстановлением до исходных значений только пепсиногена и амилазы. Кроме того, использование в иммерсии КОР предотвращало снижение скорости инактивации ^{13}C -метацетина и существенно не влияло на снижение метаболической емкости печени.

Ключевые слова: невесомость, иммерсия, гипокинезия, профилактика, брюшная полость, гемодинамика, система пищеварения, печень, вены, ферменты, гормоны, билирубин, ^{13}C -дыхательный метацетиновый тест (^{13}C -МДТ), метаболизм, детоксикационная активность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 16–23.

Пребывание в иммерсии вызывает характерные изменения функций пищеварительной системы, включающие повышение экскреторной активности желудка, поджелудочной железы, печени и инкреторной активности инсулярного аппарата, а также эвакуаторной активности кишечника [1, 2]. Особый интерес представляет отмеченное в этих же

исследованиях увеличение аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), билирубина, требующее более тщательного изучения. Увеличение общего билирубина, отмеченное в космических полетах (КП) [3], по-видимому, отражает напряжение детоксикационной функции печени, которое может быть связано с повышенным распадом эритроцитов или снижением функциональной активности гепатоцитов [4]. Выявленные в условиях иммерсии особенности функциональной активности органов пищеварительной системы, и в частности печени, по своему характеру близки к выявленным в КП и экспериментах с антиортостатической гипокинезией (АНОГ), что предполагает их взаимосвязь с гипокинезией [9, 11]. Аналогичные изменения пищеварительной системы моделируются в антиортостатическом положении (АНОП) [5–9], что предполагает их взаимосвязь с гемодинамической перестройкой [10–13] с формированием венозного полнокровия печени, которое в иммерсии может быть причиной снижения инактивации билирубина [6, 12, 13].

Изменения функциональной активности печени в условиях, моделирующих невесомость [11], так же как и при портальной гипертензии [4], трудно выявить неинвазивными методами исследования. В связи с появлением новых медицинских технологий, и в частности печеночных ^{13}C -дыхательных тестов, стало возможно проведение не только качественных исследований, но и количественное определение состояния функциональной активности печени [14]. Наиболее перспективной методикой для изучения функционального состояния печени в иммерсии является ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест (^{13}C -МДТ), который кроме детоксикационной активности позволяет также количественно оценить метаболическую емкость печени [14, 15].

Целью проведенных исследований являлось подтверждение возникающих в условиях иммерсии изменений функции органов пищеварительной системы, и в частности печени, характерных для невесомости, исследование влияния на эти изменения средств профилактики, выявление взаимосвязи этих изменений с перестройкой венозной гемодинамики в брюшной полости, а также определение

детоксикационной активности и метаболической емкости.

Методика

Исследование проведено с участием 32 мужчин-добровольцев в возрасте 23–37 лет, допущенных врачебно-экспертной комиссией к участию в исследовании и подписавших Информированное согласие в соответствии с положением Хельсинкской декларации прав человека. Процедуры исследований предварительно были рассмотрены и одобрены Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Проведены 2 серии исследований. В 1-й серии в «сухой» иммерсии продолжительностью 7 сут участвовали 16 человек, которые были разделены на 3 группы. Первая группа (контрольная иммерсия) включала 5 человек. Во 2-й группе (6 человек) в иммерсии применяли ежедневную механическую стимуляцию опорных зон стоп в режиме естественных локомоций с использованием компенсатора опорной нагрузки (КОР) [16, 17]. В 3-й группе (5 человек) ежедневно проводили высокочастотную электромиостимуляцию (ВЭМС) мышц голени и бедра по методике [18]. Используемый миостимулятор «Ампледин-ЭСТ» характеризовался синусоидальным током несущей частотой 2000 Гц, прерываемой прямоугольными импульсами частотой 50 Гц, длительностью 10 с. Силу электрического раздражения подбирали до порога комфортности. Стимуляционная процедура в режиме 10-секундной стимуляции и 50-секундного отдыха состояла из 10 сессий.

В каждой из 3 групп 1-й серии с целью выявления гемодинамических изменений в брюшной полости проводили УЗИ органов и сосудов гастродуоденальной зоны, сначала в горизонтальном положении (фон), а затем на 4-е сутки пребывания в иммерсии. На 7-е сутки иммерсии в венозной крови определяли биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние органов и сосудов гастродуоденальной зоны.

Во 2-й серии (серия 2) продолжительностью 4 сут участвовали 16 человек, которые были разделены на 2 группы. Первая группа (контроль) включала 8 человек. Во 2-й группе (8 человек) в иммерсии ежедневно использовали прибор «КОРВИТ» (усовершенствованный аналог прибора «КОР») [16, 17]. В каждой группе 2-й серии до иммерсии (фон), а затем на 4-е сутки пребывания в иммерсии проводили ^{13}C -МДТ [14, 15].

Ультразвуковые исследования проводили натощак с 9.00 до 11.00 на приборе «Сономед-К» (Спектрмед, Россия) с использованием стандартных методических подходов и методов биометрии [19]. Для характеристики венозного оттока крови из

печени измеряли диаметр правой печеночной вены на расстоянии 2 см от устья впадения в нижнюю полую вену. Для характеристики венозного оттока крови в воротной системе определяли диаметр селезеночной вены на уровне тела поджелудочной железы и в воротах селезенки. Для характеристики венозного кровотока в тканях желудочно-кишечного тракта измеряли толщину стенки желудка по большой кривизне. Для характеристики желчеотделения измеряли просвет правого желчного протока.

Взятие венозной крови для биохимического исследования проводили в фоновый период и на 7-е сутки иммерсии в утренние часы натощак. Состояние секреторной активности желудка определяли по содержанию пепсиногена в венозной крови субстратным методом [20]. Состояние печени оценивали по активности в венозной крови – АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина и его фракций (прямой и связанной), а состояние экскреторного отдела поджелудочной железы оценивали по активности панкреатической амилазы, инкреторного – по концентрации С-пептида и инсулина. Концентрацию печеночных аминотрансфераз, билирубина, амилазы, γ -ГТП, ЩФ определяли с использованием стандартных биохимических наборов на анализаторе Statfax (Германия). Содержание С-пептида и инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием ультрачувствительных наборов фирмы Mercodia (Швеция).

Для исследований использовали ^{13}C -метоксиметатетин фирмы «Ростхим» (РФ), с 99 %-ным замещением ^{12}C -атомом в метильном радикале на ^{13}C -изотоп. Тестирующую смесь для ^{13}C -метацетинового дыхательного теста готовили непосредственно перед началом исследования [14, 15]. В 200 мл горячего фруктового чая с сахаром растворяли 0,75 г ^{13}C -метацетина. Образцы выдыхаемого воздуха отбирали в специальные металлизированные пакеты (200 мл) WAGNER GmbH (Германия) до и на протяжении 2 ч после приема тестирующей смеси (на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120-й минутах). Содержание $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе определяли в 2 параллелях на инфракрасном анализаторе IRIS-doc Analysen technik GmbH (Бремен, Германия). Разницу значений $^{13}\text{CO}_2$ между фоном и точками отбора выдыхаемого воздуха после приема тестирующей смеси использовали для расчета динамики скорости метаболизма ^{13}C -препарата в печени (доза/ч) в % и метаболизированной в организме дозы ^{13}C -препарата (кумулятивная доза) в % [14].

Математическую обработку полученных данных проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2003. Анализ результатов, полученных в исследованиях, показал нормальное распределение величин определяемых показателей, что позволило применить при их обработке

общепринятые методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [21]. Различия считались статистически значимыми при вероятности не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В 1-й серии исследований перед иммерсией в условиях обычного двигательного режима активность ферментов желудка, поджелудочной железы и печени, концентрация билирубина и гормонов не выходили за пределы нормальных физиологических значений, что свидетельствовало об отсутствии у обследуемых патологических изменений (табл. 1). Ультразвуковые исследования, проведенные перед иммерсией, показали, что диаметр магистральных сосудов, желчных протоков, размеры печени, селезенки, углы долей печени, толщина стенок желудка были в пределах физиологической нормы (табл. 2). Отсутствие различий между показателями, полученными в каждой из групп 1-й серии исследований перед пребыванием в иммерсии, позволило объединить их в общую выборку (фон $n = 16$), относительно которой оценивались изменения, выявленные в ходе эксперимента.

Ультразвуковые исследования, проведенные на 4-е сутки иммерсии в контрольной группе 1-й серии, выявили увеличение высоты левой доли печени и расширение правой печеночной вены (см. табл. 2). Характерным являлось уменьшение углов правой и левой долей печени, отражающее увеличение органа при венозном застое за счет растяжения (роста) его краев [12, 19]. Выявленное увеличение печени и расширение печеночных вен было обусловлено, по-видимому, замедлением оттока крови из печени в нижнюю полую вену вследствие перераспределения в иммерсии жидкостных сред организма [12, 22]. В иммерсии не удалось выявить значимого расширения основной, правой и левой воротной вены, но расширение селезеночной вены на уровне поджелудочной железы и в воротах селезенки указывало на замедление тока крови также и в воротной системе [11–13, 22]. Проявлением этого замедления венозного кровотока в воротной системе в условиях иммерсии, по-видимому, являлось увеличение диаметра селезенки. К признакам замедления в иммерсии венозного кровотока также относилось равномерное увеличение толщины стенок желудка, аналогичное тому, что отмечается в АНОГ [5, 6, 8, 11, 12]. Характерной особенностью пребывания в иммерсии было расширение желчных протоков, аналогичное тому, что выявлено в АНОГ [11], которое могло быть следствием как увеличившегося желчеотделения, так и затруднения эвакуации желчи в кишечник. Расширение желчных протоков наблюдалось как в КП, так и при моделировании гемодинамических эффектов невесомости [1, 7–9, 12, 13, 24].

Гемодинамические изменения в органах гастродуоденальной зоны в контрольной группе сопровождались увеличением на 7-е сутки (в пределах нормы) пепсиногена (см. табл. 1), подтверждающим активацию желудочной секреции, как отмечалось в ранее проведенных исследованиях [1, 2]. Ультразвуковыми признаками повысившейся желудочной секреции могло служить увеличенное содержание свободной жидкости в желудке и утолщение его стенок (см. табл. 2), ранее отмеченное в КП и АНОГ [5, 11, 25].

Биохимические исследования на 7-е сутки иммерсии не выявили увеличения АлАТ (см. табл. 1), отмеченного в предыдущих исследованиях [3, 23], но показали увеличение в крови общего билирубина за счет его непрямой фракции, что могло быть связано с повышенным распадом эритроцитов, вызванным замедлением кровотока в печени и селезенке [4]. Повышение в иммерсии непрямого билирубина на фоне отсутствия изменений его прямой фракции могло быть связано также с замедлением его инактивации в печени [4]. Увеличение панкреатической амилазы и инсулина на фоне повышения С-пептида указывало на то, что в условиях иммерсии происходит активация секреции не только ацинарных экскреторных клеток, но и β -клеток поджелудочной железы, что ранее выявлено в экспериментах с АНОГ и АНОП [5, 6, 24].

Использование в иммерсии КОР предотвращало увеличение пепсиногена и панкреатической амилазы и не повлияло на увеличение общего и связанного билирубина, инсулина и С-пептида (см. табл. 1). В этой серии отмечено увеличение ЩФ, которое часто наблюдается после КП [23] и, возможно, отражает напряжение желчеобразования, приводящее к расширению желчных протоков [4, 11].

При применении в иммерсии ВЭМС исчезали изменения всех биохимических показателей, кроме увеличения С-пептида. Механизм такого влияния миостимуляции требует целенаправленного изучения. По отношению к контрольной группе в группах ВЭМС и КОР не было выявлено существенных различий в ультразвуковой картине, характеризующей гемодинамическую перестройку (см. табл. 2). Используемые средства профилактики, по-видимому, не оказывали существенного воздействия на состояние венозной гемодинамики магистральных венозных сосудов брюшной полости. Электростимуляция могла оказывать влияние на микроциркуляцию [18] и предотвращать изменения в печени и желудке. Менее выраженное воздействие КОР могло быть связано с его преимущественно рефлекторным воздействием на организм [16, 17], не затрагивающим состояние гемодинамики и работу пищеварительной системы.

Целенаправленное исследование функционального состояния печени, проведенное во 2-й серии с

Таблица 1

Влияние иммерсии и средств профилактики на активность ферментов и концентрацию гормонов крови ($M \pm m$)

Показатели	Фон	7-е сутки иммерсии		
		контроль	КОР	ВЭМС
Пепсиноген, Ед/мл	4,25 ± 0,72	6,44 ± 0,36*	4,93 ± 0,41	5,08 ± 0,38
С-пептид, пмол/л	319,9 ± 29,5	414 ± 43*	591 ± 170*	531 ± 147*
Инсулин, МЕ/л	5,25 ± 0,57	10,08 ± 4,76*	9,5 ± 2,44*	6,64 ± 2,7
Амилаза панкре., Ед/л	79,9 ± 3,8	97,8 ± 3,0*	72,2 ± 3,9	75,4 ± 7
Билирубин прямой мкмоль/л	2,26 ± 0,2	3,24 ± 0,5	2,63 ± 0,5	2,3 ± 0,55
Билирубин общий, мкмоль/л	12,76 ± 0,94	20,26 ± 1,17*	16,1 ± 0,93*	13,7 ± 1,46
Билирубин непрямо, мкмоль/л	10,5 ± 0,9	17,02 ± 1,03*	13,44 ± 1,21*	11,35 ± 1,98
ЩФ, МЕ/л	77,12 ± 3,33	85,88 ± 5,44	93 ± 6,17*	81,9 ± 8,49
γ-ГТП, МЕ/л	25,36 ± 1,58	30 ± 4,91	26,6 ± 3,61	24,14 ± 2,3
АлАТ, МЕ/л	20,44 ± 2,45	18,46 ± 2,75	22,72 ± 5,94	24,9 ± 3,42
АсАТ, МЕ/л	20,16 ± 2,41	19,9 ± 1,88	22,7 ± 1,92	20,84 ± 4,81
n	16	5	6	5

* Здесь и в табл. 2 достоверные изменения относительно значений, полученных до иммерсии ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Влияние иммерсии и средств профилактики на результаты УЗИ органов и сосудов брюшной полости ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Фон	7-е сутки иммерсии		
		Контроль	КОР	ВЭМС
Печень (высота левой доли), мм	45 ± 1,5	52 ± 3,3*	58,3 ± 3,84*	58,1 ± 1,9*
Печень (высота правой доли), мм	120,16 ± 2,4	125,9 ± 2,73	134,3 ± 3,1*	128,84 ± 5,1
Селезенка (толщина), мм	86,5 ± 1,7	98 ± 4,6 *	96,8 ± 3,8*	101 ± 4*
Селезеночная вена (в селезенке), мм	5,6 ± 0,14	7,72 ± 0,31*	7,7 ± 0,27*	8,04 ± 0,23*
Селезеночная вена (на уровне поджелудочной железы), мм	7,74 ± 0,24	8,96 ± 0,38*	9,65 ± 0,32*	9,16 ± 0,4 *
Угол левой доли печени, град.	45,3 ± 1,3	38,7 ± 2,3*	35,3 ± 1,7*	35,4 ± 1,8*
Угол правой доли печени, град.	56,2 ± 1,3	43,8 ± 2,3*	46,5 ± 2,6*	50,2 ± 1,9*
Правая печеночная вена, мм	7,93 ± 0,24	9,87 ± 0,28*	9,06 ± 0,22*	9,3 ± 0,42*
Желчный проток, мм	1,62 ± 0,11	3,96 ± 0,14*	4,83 ± 0,16*	4,58 ± 0,2*
Стенка желудка, мм	3,74 ± 0,09	6,45 ± 0,37*	6,15 ± 0,3*	5,51 ± 0,39*
Объем свободной жидкости в желудке, мл	35,4 ± 1,9	60 ± 5,4*	51,6 ± 4*	50,2 ± 3,6*
n	16	5	6	5

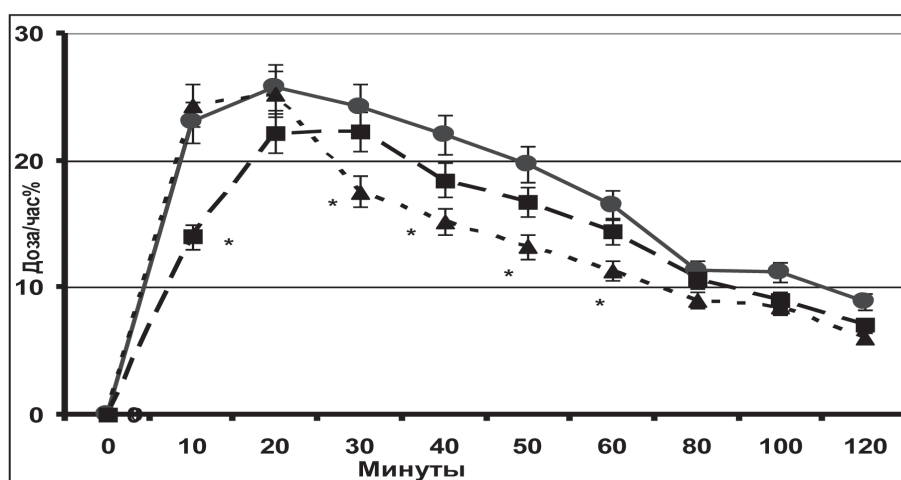


Рис. 1. Влияние иммерсии и средств профилактики на динамику скорости метаболизма ^{13}C -метацетина (доза/ч, %) при проведении дыхательного теста. Сплошная линия – до иммерсии, штрих – в иммерсии, пунктир – в иммерсии с КОР. Здесь и на рис. 2 * – достоверные изменения ($p \leq 0,05$) относительно значений, полученных до иммерсии (фон, $n = 16$)

использованием ^{13}C -МДТ, показало, что перед иммерсией максимальная скорость (доза/ч) метаболизма метацетина (скорость инактивации) отмечалась на 20-й минуте и составила $25,75 \pm 1,9 \%$ (рис. 1). Смещение пика скорости метаболизма на 20-ю минуту указывало на замедление процессов инактивации в печени, причина которого могла быть связана с замедлением эвакуации из желудка [25]. Кумулятивная доза инактивированного препарата составила на 40-й минуте $14 \pm 0,7 \%$, на 120-й – $32,8 \pm 0,7 \%$ (рис. 2), т.е. определялась в границах среднестатистической нормы для здоровой печени [14, 15].

На 4-е сутки иммерсии в контрольной группе пик скорости инактивации остался на 20-й минуте, т.е. пребывание в иммерсии не повлияло на этот показатель (см. рис. 1). В то же время во всех точках кривой метацетинового теста отмечалось снижение абсолютных значений скорости метаболизма ^{13}C -метацетина, которое было наиболее выражено на 10, 20 и 120-й минутах (до 60,4; 86,2 и 79,2 % от значений, полученных до иммерсии соответственно). Снижение скорости метаболизма ^{13}C -метацетина отражает снижение детоксикационной активности печени, которое может быть причиной снижения инактивации

непрямого билирубина, увеличение которого отмечено в 1-й серии исследований. Метаболическая емкость печени в условиях иммерсии на 40-й минуте теста снизилась до 77 %, а на 120-й минуте – до 82 % от исходной (см. рис. 2), что могло быть связано с замедлением кровотока в печени, как было отмечено в 1-й серии. Снижение венозного кровотока в печени, а также замедление оттока крови от тонкого кишечника, где происходит всасывание метацетина, предполагает уменьшение метаболической емкости печени. Используемый при ^{13}C -МДТ раствор (фруктовый чай с сахаром) может рассма-

триваться как аналог жидкой пищи. Исследования эвакуации жидкой пищи в иммерсии показали, что ее скорость существенно не изменяется [1], следовательно, уменьшение скорости инактивации и метаболизма метацетина в иммерсии могло быть связано в основном с замедлением всасывания препарата и снижением венозного кровотока в печени. В условиях иммерсии уменьшение метаболической емкости в печени отражает снижение инактивации токсических метаболитов, и в том числе непрямого билирубина, что может быть одной из причин повышения его содержания в крови.

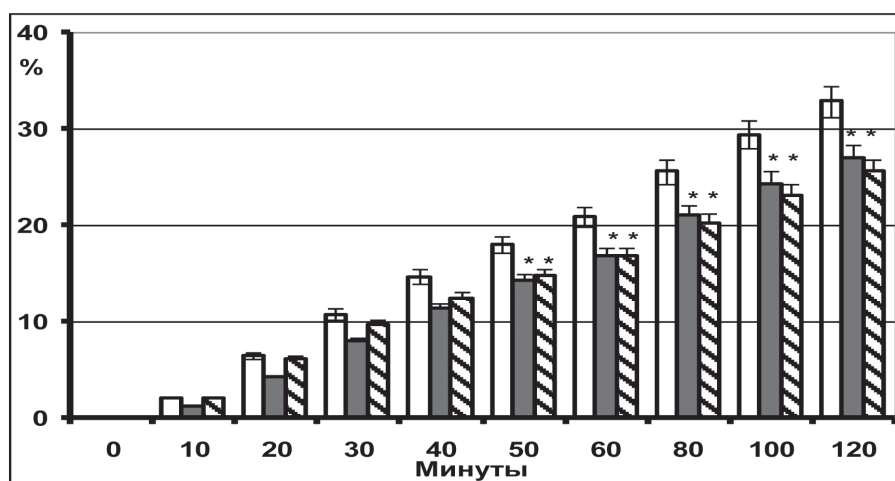


Рис. 2. Влияние иммерсии и средств профилактики на показатели кумулятивной дозы (%) ^{13}C -МДТ (метаболическая емкость печени). До иммерсии – белые столбцы, на 4-е сутки иммерсии – темные столбцы, в иммерсии с КОР – заштрихованные столбцы

Использование прибора «КОРВИТ», приводило к кратковременному восстановлению до исходной величины скорости метаболизма ^{13}C -метацетина на 10-й и 20-й минутах теста (см. рис. 1). Это восстановление, по-видимому, отражало рефлекторное изменение скорости эвакуации из желудка и всасывания тест-раствора в кишечнике. Далее, на 30–60-й минутах, отмечалось более выраженное, чем без профилактики, снижение (до 79 %) скорости метаболизма ^{13}C -метацетина. Аналогичное снижение метаболизированной дозы препарата до 78 % на 120-й минуте наблюдалось в контрольной группе. Такое снижение показало, что, несмотря на применение профилактических воздействий против гипокинезии, сохраняется основная причина торможения детоксикационной активности и метаболической емкости печени, по-видимому связанная с перестройкой в условиях иммерсии ее венозной гемодинамики.

Выводы

1. Ультразвуковые исследования в условиях иммерсии показали замедление венозного кровотока в печени и признаки полнокровия в венозной системе брюшной полости, на которые профилактика ВЭМС не оказывала влияние.
2. На фоне признаков полнокровия в венозной системе брюшной полости отмечено увеличение в крови пепсиногена, панкреатической амилазы и общего билирубина преимущественно за счет его непрямой фракции, а также повышение секреции инсулина.
3. Применение ВЭМС нивелировало изменения всех биохимических показателей, кроме С-пептида, а применение КОР сопровождалось восстановлением до исходных значений только пепсиногена и амилазы.
4. Проведение в иммерсии ^{13}C -МДТ выявило связанное с замедлением венозного кровотока в печени и полнокровием в венозной системе брюшной полости снижение скорости инактивации ^{13}C -метацетина и уменьшение метаболической емкости гепатоцитов.
5. Использование в иммерсии КОР существенно не повлияло на снижение метаболической емкости печени и гемодинамическую перестройку в брюшной полости.

Выражаем благодарность сотруднику ГНЦ РФ – ИМБП РАН Ю.А. Коряку за проведение в эксперименте электростимуляционных тренировок, а также фирме «Ростхим» (Москва) за предоставление для исследований печени в иммерсии диагностического средства ^{13}C -метоксиметацетина.

Список литературы

1. Афонин Б.В., Седова Е.А., Гончарова Н.П., Соловьева А.А. Эвакуаторная функция желудочно-кишечного тракта в 5-суточной иммерсии // *Авиакосм. и экол. мед.* 2011. Т. 45. № 6. С. 52–57.
Afonin B.V., Sedova E.A., Goncharova N.P., Solovyeva A.A. Investigation of the evacuator function of the gastrointestinal tract in 5-day dry immersion // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2011. V. 45. № 6. P. 52–57.
2. Афонин Б.В., Седова Е.А. Состояние пищеварительной системы человека при моделировании эффектов невесомости в условиях иммерсии // *Авиакосм. и экол. мед.* 2009. Т. 43. № 1. С. 48–52.
Afonin B.V., Sedova E.A. Digestive system functioning during simulation of microgravity effects on humans by immersion // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2009. V. 43. № 1. P. 48–52.
3. Ничипорук И.А., Морук Б.В. Исследование биохимических показателей в ходе длительных космических полетов на Международной космической станции // *Международная космическая станция. Российский сегмент. Космическая биология и медицина*. М., 2011. Т. 2. С. 228–234.
Nichiporuk I.A., Morukov B.V. Investigation of biochemical parameters during long-term spaceflight on the International Space Station // *International Space Station. Russian Segment. Space Biology and Medicine*. Moscow, 2011. V. 2. P. 228–234.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. М., 1999. С. 263–284.
Sherlock Sh., Dooley G. Diseases of the liver and biliary system. Moscow, 1999. P. 263–284.
5. Афонин Б.В., Ничипорук И.А., Нестеров М.А. и др. Результаты ультразвуковых исследований поджелудочной железы и изменения гликемических кривых при глюкозной нагрузке в длительной антиортостатической гипокинезии // *Авиакосм. и экол. мед.* 1999. Т. 33. № 4. С. 23–28.
Afonin B.V., Nichiporuk I.A., Nesterov M.A. et al. Results of ultrasound scanning of the pancreas and changes in glycemic curves under glucose load during long-term antiothostatic hypokinesia // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 1999. V. 33. № 4. P. 23–28.
6. Афонин Б.В. Состояние пищеварительной системы в длительных космических полетах и гипокинезии // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999. Т. 9. Прилож. 7. С. 5–16.
Afonin B.V. The state of digestive system during long-term spaceflights and hypokinesia // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1999. V. 9. Appendix 7. P. 5–16.
7. Афонин Б.В., Носков В.Б., Поляков В.В. Состояние пищеварительной системы в условиях длительного космического полета // *Физиология человека*. 2003. Т. 29. № 5. С. 53–57.
Afonin B.V., Noskov V.B., Polyakov V.V. The state of the digestive organs during long-term spaceflight // *Fiziologiya cheloveka*. 2003. V. 29. № 5. P. 53–57.

8. Афонин Б.В., Гончарова Н.П., Карамышев Ю.А. Функциональное состояние желудка в длительной антиорто статической гипокинезии // *Авиакосм. и экол. мед.* 2007. Т. 41. № 6. С. 34–43.
- Afonin B.V., Goncharova N.P., Karamyshev Yu.A. Functional state of stomach under long-term antiorthostatic hypokinesia // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2007. V. 41. № 6. P. 34–43.
9. Smirnov K.V., Ugolev A.M. Digestion and Absorption. Space Biology and Medicine. V. 3. Humans space flight. Book 1. Moscow, 1997. P. 211–230.
10. Атьков О.Ю., Бедненко В.С. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М., 1989.
- Atkov O.U., Bednenko V.S. Hypokinesia, Microgravity: Clinical and Physiological Aspects. Moscow, 1989.
11. Афонин Б.В., Ермоленко А.Е., Иноземцев С.Л. Функциональное состояние печени при моделировании гемодинамических эффектов невесомости в организме человека // *Физиология человека*. 2012. Т. 38. № 4. С. 1–6.
- Afonin B.V., Ermolenko A.E., Inozemtsev S.L. Functional state of the liver at modeling hemodynamic effects of the weightless in human organism // *Fiziologia cheloveka*. 2012. V. 38. № 4. P. 1–6.
12. Афонин Б.В., Носков В.Б., Ничипорук И.А. и др. Состояние органов и сосудов брюшной полости при моделировании венозного полнокровия в спланхническом бассейне // *Авиакосм. и экол. мед.* 2007. Т. 41. № 5. С. 24–27.
- Afonin B.V., Noskov V.B., Nichiporuk I.A. et al. State of the organs and vessels of the abdominal cavity in modeling of venous plethora in splanchnic pool // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2007. V. 41. № 5. P. 24–27.
13. Фомина Г.А., Котовская А.Р., Поляков В.В. и др. Влияние невесомости на центральную и периферическую гемодинамику человека по данным ультразвуковых методов исследования // *Орбитальная станция «Мир». Космическая биология и медицина*. М., 2001. Т. 2. С. 529–541.
- Fomina G.A., Kotovskaya A.R., Polyakov V.V. et al. Effects of weightlessness on the central and peripheral hemodynamics by using ultrasound scanning // *Orbital station «Mir». Space biology and medicine*. Moscow, 2001. V. 2. P. 529–541.
14. Рапопорт С.И., Шубина Н.А., Семенов Н.В. ¹³С-дыхательный тест в практике гастроэнтеролога. М., 2007.
- Rapoport S.I., Shubina N.A., Semenov N.V. ¹³C-methacetin breath test in gastroenterologist's practice. Moscow, 2007.
15. Braden B., Faust D., Sarrazin U. et al. ¹³C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. V. 1. № 2. P. 179–185.
16. Шигуева Т.А., Закирова А.З., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. Влияние опорной разгрузки на порядок рекрутирования двигательных единиц // *Авиакосм. и экол. мед.* 2013. Т. 47. № 3. С. 50–53.
- Shigueva T.A., Zakirova A.Z., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. Effect of support deprivation on the sequence of motor units recruitment // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2013. V. 47. № 3. P. 50–53.
17. Томиловская Е.С. Эксперимент с 5-суточной иммерсией: задачи, объем, структура исследований, особенности методических подходов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2011. Т. 45. № 6. С. 3–7.
- Tomilovskaya E.S. Experiment with 5-day dry immersion: objectives, content and structure of the investigations, methodological approaches // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2011. V. 45. № 6. P. 3–7.
18. Коряк Ю.А. Тренировочный эффект высокочастотной электрической стимуляции на переднюю большеберцовую мышцу у человека. II. Влияние на скоростно-силовые свойства и работоспособность // *Физиология человека*. 1993. Т. 19. № 3. С. 125–132.
- Koryak Yu.A. Training effect of high-frequency electrical stimulation on the tibialis anterior muscle in humans. II. Impact on speed-strength properties and performance // *Fiziologia cheloveka*. 1993. V. 19. № 3. P. 125–132.
19. Дергачев А.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний внутренних органов. М., 1995.
- Dergachev A.I. Ultrasonic diagnostics of internal diseases. Moscow, 1995.
20. Коротько Г.Ф., Ислямова М.Э. Определение протеолитической активности желудочного сока, мочи и сыворотки крови // *Сб. науч. тр. Андижан. гос. мед. ин-та*. Ташкент, 1963. № 4. С. 114–126.
- Korot'ko G.F., Islyamova M.E. Determination of proteolytic activity of the gastric juice, urine and blood serum // *Sbornik nauchnykh trudov Andijanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta*. Tashkent, 1963. № 4. P. 114–126.
21. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М., 1998.
- Glantz S. Primer of Biostatistics. NeCraw-Hill. Moscow, 1998.
22. Носков В.Б., Афонин Б.В., Ничипорук И.А. и др. Коррекция венозного застоя в органах брюшной полости в условиях антиортостазы // *Физиология человека*. 2007. Т. 33. № 5. С. 113–117.
- Noskov V.B., Afonin B.V., Nichiporuk I.A. et al. Correction of venous hyperemia (passive congestion) in abdominal organs under antiorthostasis // *Fiziologia cheloveka*. 2007. V. 33. № 5. P. 113–117.
23. Маркин А.А. Биохимический статус человека после космического полета // *Международная космическая станция. Российский сегмент. Космическая биология и медицина*. М., 2011. Т. 2. С. 197–208.
- Markin A.A. Biochemical status of a person after space flight // *International Space Station. Russian segment. Space biology and medicine*. Moscow, 2011. V. 2. P. 197–208.
24. Афонин Б.В. Система пищеварения // *Орбитальная станция «Мир». Космическая биология и медицина*. М., 2001. Т. 1. С. 620–628.
- Afonin B.V. Digestive System // *Orbital station «Mir». Space biology and medicine*. Moscow, 2001. V. 1. P. 620–628.

25. Афонин Б.В., Гончарова Н.П. Секреторная активность желудка при моделированном кровенаполнении венозной системы брюшной полости // *Авиакосм. и экол. мед.* 2009. Т. 43. № 4. С. 39–42.

Afonin B.V., Goncharova N.P. Secretory activity of the stomach during modeling of enhanced filling of abdominal veins // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2009. V. 43. № 4. P. 39–42.

Поступила 18.10.2013

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE LIVER IN IMMERSION AND EFFECTS OF THE COUNTERMEASURES

**Solovieva A.A., Sedova E.A., Tomilovskaya E.S.,
Shigueva T.A., Afonin B.V.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 16–23

Two groups of male volunteers for 4-day dry immersion with and w/o countermeasures (support load imitator (SLI)

or high-frequency electrostimulator) underwent ultrasonic investigation (USI) of the liver, gastroduodenal organs and vessels, and blood biochemical analysis. Two other groups of volunteers performed the ¹³C-methacetin breath test (¹³C-MBT) to study the effects of immersion and SLI on the liver detox activity and metabolic capacity. In immersion, USI diagnosed slowdown of blood flow along the hepatic vein and signs of plethora in the abdominal venous system. In addition, immersion was accompanied by increases in blood pepsinogen, pancreatic amylase, total bilirubin, the "indirect" fraction specifically, insulin and C-peptide. ¹³C-MBT detected deceleration of ¹³C- methacetin inactivation and diminution of the liver metabolic capacity. Administration of the countermeasures did not improve the ultrasonic image of hemodynamic alterations in the liver and abdomen significantly. High-frequency electrostimulation cancelled out changes in all biochemical parameters except C-peptide; SLI was favorable to recovery of pepsinogen and amylase baseline values only. Besides, the SLI wearing prevented loss of the ¹³C-methacetin inactivation rate but was not effective enough against diminution of the hepatic metabolic capacity.

Key words: microgravity, immersion, hypokinesia, countermeasures, abdomen, hemodynamics, digestive system, liver, veins, enzymes, hormones, bilirubin, ¹³C-methacetin breath test, metabolism, detox activity.

УДК 538.12+612.135+612.14:612.113+612.16

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИПОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЙ НА КАПИЛЛЯРНЫЙ КРОВОТОК, АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Гурфинкель Ю.И.¹, Васин А.Л.¹, Матвеева Т.А.², Сасонко М.Л.¹

¹Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Москва

²Институт общей физики РАН, Москва

E-mail: alvasin07@rambler.ru

Влияние ослабленного магнитного поля (МП) на здоровье человека – одна из актуальных проблем современной космонавтики. В ряде экспериментов на животных, подвергнутых действию ослабленного МП, выявлены серьезные нарушения развития сердечно-сосудистой системы.

Целью работы явилась оценка влияния гипوماгнитных условий (ГМУ) на показатели капиллярного кровотока, артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у здоровых лиц.

Обследованы 34 человека без признаков сердечно-сосудистой патологии (24 – мужчины и 10 – женщины). Средний возраст составил $43,3 \pm 15,4$ года. Из группы случайным образом выбраны 13 человек (8 мужчин и 5 женщин) для повторного исследования в обычных условиях (мнимой экспозиции); средний возраст подгруппы составил $47,9 \pm 18$ лет.

Сердечный ритм и ЧСС регистрировали с помощью мониторинговой системы «Астрокард» (Россия). Регистрацию АД осуществляли с помощью аппарата «Тонокард» (Россия) с компьютерным управлением. Для исследования капиллярного кровотока использовали цифровой капилляроскоп (Россия) с высокоскоростной CMOS-камерой (100 кадр/с). Длительность воздействия ГМУ составляла 60 мин.

Показано, что у здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии нулевое МП увеличивает скорость капиллярного кровотока на 22,4 % по сравнению с исследованием в обычных условиях. Значимо уменьшается ЧСС к концу пребывания в нулевом МП по отношению к точке начала воздействия ГМУ. К окончанию экспозиции достоверно снижается диастолическое АД (ДАД) по сравнению с серединой экспозиции, а систолическое АД (САД) значимо нарастает к окончанию исследования.

Ключевые слова: гипوماгнитные условия, скорость капиллярного кровотока, артериальное давление, частота сердечных сокращений.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 24–30.

Перспектива межпланетных полетов по-новому ставит проблему влияния сверхслабых магнитных полей (МП) на человека, учитывая отсутствие или низкие значения МП на Луне и Марсе.

Немногочисленные исследования на животных указывают на выраженное влияние гипوماгнитных условий (ГМУ) на сердечно-сосудистую систему. Так, в экспериментах на эмбрионах японского перепела, подвергнутых действию ослабленного в 80–100 раз МП, выявлены серьезные нарушения в развитии сердечно-сосудистой системы [1]. У куриных эмбрионов после экспозиции в ГМУ обнаружены патологические изменения сосудов сердца, а у 60 % вылупившихся цыплят наблюдались парезы крыльев и ног [2]. В исследовании [3] мышей линии Вебстер помещали в цилиндры из мю-металла с ослаблением МП до 50 нТл. Через 4 мес у животных была обнаружена генерализированная диффузная гиперплазия в большинстве органов, которая стала причиной их преждевременной гибели.

У людей, подвергнутых экспозиции в ГМУ, акцент делался преимущественно на когнитивные тесты. Четырех здоровых молодых людей 17–19 лет, отобранных для службы в военно-морском флоте, помещали на 10 дней в установку, где МП не превышало 50 нТл. Отмечено выраженное влияние гипوماгнитных условий (ГМУ) на результаты некоторых когнитивных тестов в сравнении с контрольной группой, однако статистически значимых различий по показателям артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) получено не было [4]. В установке с системой колец Гельмгольца исследовали влияние компенсированного до уровня 0,4 мкТл геомагнитного поля на когнитивные процессы человека. Было установлено, что в условиях нулевого МП по сравнению с контрольными условиями у обследуемых возрастало количество ошибок и увеличивалось время выполнения заданий. Мужчины выполняли задания лучше, чем женщины, а молодые люди – лучше, чем пожилые [5]. При обследовании 550 здоровых добровольцев в различные периоды

геомагнитной активности отмечено статистически значимое повышение диастолического давления ($p < 0,01-0,02$) в дни с повышенной геомагнитной активностью по сравнению со спокойной геомагнитной обстановкой [6].

В среднем у взрослого человека 1011 кровеносных сосудов, 99 % которых относятся к системе микроциркуляции [7]. Количественные исследования капиллярного кровотока благодаря современным техническим возможностям и средствам программирования позволили перейти от визуальной оценки капиллярного кровотока к получению числовых характеристик, среди которых наиболее часто используется определение скорости капиллярного кровотока (СКК). Показано, что флуктуации МП Земли во время магнитных бурь оказывают выраженное влияние на капиллярный кровоток у пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно у тех из них, кто ранее перенес инфаркт миокарда [8]. К сходным выводам о влиянии МП на капиллярный кровоток в эксперименте на животных пришли авторы работ [9, 10].

Целью исследования явилась оценка влияния ГМУ на показатели капиллярного кровотока, АД и ЧСС у здоровых лиц.

Методика

Обследовано 34 человека, не имеющих сердечно-сосудистой патологии (24 мужчины и 10 женщин), средний возраст которых составил $43,3 \pm 15,4$ года. Из группы случайным образом выбраны 13 человек (8 мужчин и 5 женщин, средний возраст которых составил $47,9 \pm 18$ лет) для исследования в обычных условиях (мнимой экспозиции).

Перед началом исследования каждому обследуемому представили общие сведения об эксперименте, исключая информацию, которая могла отразиться на результатах эксперимента. Каждый участник эксперимента подписал Информированное согласие, одобренное Комиссией по биомедицинской этике «НКЦ ОАО «РЖД».

Устройство для моделирования МП «Арфа» создано совместно с сотрудниками Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН на основе описанной в работе [11] системы экспозиции МП на организм человека.

Устройство «Арфа» позволяет в течение нескольких часов обеспечивать стабильный уровень МП, составляющий на широте Москвы примерно 48 мкТл, и компенсацию ГМП (гипомагнитные условия – ГМУ). Нулевой уровень МП поддерживался с точностью ± 10 нТл по оси системы. Рабочий объем устройства экранирован от статического и низкочастотного электрического поля. Экран выполнен в виде натянутой параллельными рядами металлической проволоки в изоляции с шагом 3 см.

Запись значений МП внутри системы «Арфа» осуществлялась при помощи 3-компонентного датчика (FL3-100, производитель Stefan Mayer Instruments), расположенного за спинкой кресла в области плечевого пояса обследуемого. Регистрация МП по 3 компонентам проводилась непрерывно с частотой 1 кГц, с записью измерений в соответствующий текстовый файл. Дополнительно осуществлялась запись средних значений МП за 1 с. Точность регистрации МП соответствовала характеристикам 3-координатного датчика МП и выставленной с помощью специализированного программного обеспечения системы «Арфа» частоте дискретизации аналого-цифрового преобразователя.

В рабочем положении угол наклона продольной Z-оси устройства равен магнитному наклонению, при этом вектор геомагнитного поля параллелен продольной оси испытуемого. Параметры экспонирования устанавливались заранее в соответствии с намеченным исследованием. Таймер устройства обеспечивал его автоматическое отключение по истечении заданного времени.

Конструкция системы, выполненная из деревянных элементов, а также электрически изолированный проволочный экран обеспечивают безопасное нахождение обследуемого в блоке экспозиции в процессе исследования и при проведении измерений.

При проведении исследования учитывали текущие метеорологические параметры, которые определяли с помощью метеорологической станции Meteoroscan PRO 929 с выносными датчиками атмосферного давления и температуры. Диапазон измеряемого станцией атмосферного давления составляет 525–827 мм рт. ст., точность измерения $\pm 2,26$ мм рт. ст.

Сердечный ритм и ЧСС регистрировали с помощью мониторной системы «Астрокард» (Россия) с записью данных на жесткий диск сервера. При этом проводили контроль параметров сердечной деятельности непосредственно в ходе исследования в режиме реального времени специальным мобильным устройством. Регистрацию АД осуществляли с помощью аппарата «Тонокард» (Россия) с компьютерным управлением. Измерение АД во всех случаях проводили дважды на правой руке в автоматическом режиме с одинаковыми интервалами. Результаты измерения всех показателей вносили в электронный протокол с фиксацией времени формирования.

Для исследования капиллярного кровотока использовали цифровой капилляроскоп (Россия), который имеет осветительную систему, создающую и фокусирующую на ногтевом ложе пальца световое пятно. Матрица высокоскоростной CMOS-камеры (Complementary Metal-Oxide Semiconductor)

с частотой 100 кадр./с преобразует поступающее на нее от капилляроскопа изображение в цифровой сигнал.

Исследование проводили в помещении при температуре 23–24°C. Обследуемый находился в положении сидя. Капиллярный кровоток, как правило, исследовали в эпонихии 4-го пальца левой руки. Температуру вблизи этой зоны регистрировали при каждом очередном замере. Рука обследуемого находилась на уровне сердца. Запись капиллярного кровотока обычно проводилась не менее чем по 6 различным капиллярам в течение 5–10 с для каждого. Первичную информацию обрабатывали с помощью специально разработанного программного обеспечения в ручном режиме по методике frame-to-frame.

Исследование влияния ГМУ на показатели капиллярного кровотока, АД и ЧСС проводили в 2 сходных экспериментах: однократном и двукратном. В обоих экспериментах циклограмма исследования была идентичной и включала однотипные исследования капиллярного кровотока, АД и ЧСС в 6 временных точках измерений. Исследования проводили в первой половине дня, через 1–1,5 ч после легкого завтрака. Обследуемые воздерживались от курения и употребления кофеиносодержащих напитков.

Циклограмма включала 3 периода: 1-й – подготовительный, 2-й – период нахождения в устройстве «Арфа», и 3-й – заключительный. Нулевой отсчет времени исследования начинался с закрытия экранирующего бокса.

На рис. 1 представлен график соответствия точек измерения отсчету времени проведения исследования. Далее по тексту под словом «точка» подразумевается временной период разового измерения всех 4 физиологических показателей.

При однократном эксперименте обследуемые находились в условиях реальной экспозиции в нулевом МП. Измерения в 1-й и 6-й точках проводили при естественном электромагнитном фоне – при открытом экранирующем боксе. Во 2-й точке – с закрытым экранирующим боксом без воздействия нулевого МП – только экранирование электрического поля. С 3-й точки по 5-ю проводили экспозицию нулевого МП. Третье измерение (3-я точка) начиналось спустя 5 мин после начала реальной экспозиции. Четвертое и 5-е измерения (точки 4 и 5) проводили примерно через каждые 20 мин. В заключительный период циклограммы проводили 6-е измерение (6-я точка) через 10 мин после прекращения воздействия ГМУ при открытом электростатическом экране в исходном положении блока экспозиции. После завершения 6-го измерения обследуемый примерно 10 мин находился в кресле блока экспозиции для контроля самочувствия.

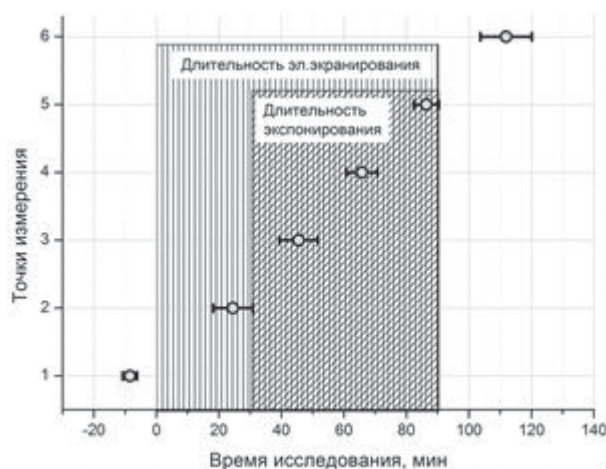


Рис. 1. График соответствия точек измерения отсчету времени при проведении исследований. Ошибка среднего для отсчета времени дана для 34 обследуемых в ГМУ и 13 обследуемых в условиях мнимой экспозиции. В условиях электростатического экранирования находятся точки 2–5. Экспонирование в ГМУ приходится на точки измерения 3–5

При двукратном варианте эксперимента 13 обследуемых кроме реальной экспозиции в ГМУ прошли повторное исследование в обычных условиях (мнимой экспозиции). Интервал между экспериментами составлял как минимум 1 день. Обследуемым не сообщали, в каких именно условиях проводили исследование. В обоих экспериментах измерения проводили во всех 6 точках, экспонирование (реальное и мнимое) длилось 60 мин.

В соответствии с описанной циклограммой исследования 2-я точка измерений, когда обследуемые более 15 мин адаптировались к условиям эксперимента, считалась точкой контрольного измерения (в условиях постоянства электростатического фона), относительно которой проверяли эффекты воздействующих условий экспозиции нулевого МП в системе «Арфа».

Для статистической обработки полученных данных использовали метод многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) [12], что позволило оценить изменение внешних условий между точками измерений по каждому из 4 показателей. Оценку значимости отдельных эффектов проводили, задавая соответствующие контрасты в дисперсионном анализе.

В качестве независимых переменных использовали все 4 показателя. Повторные измерения также осуществляли от точки 2 до точки 6.

Для наглядного и адекватного сравнения эффектов получаемые в исследовании первичные значения R каждого показателя m в конкретной измерительной точке k для всех обследуемых n были

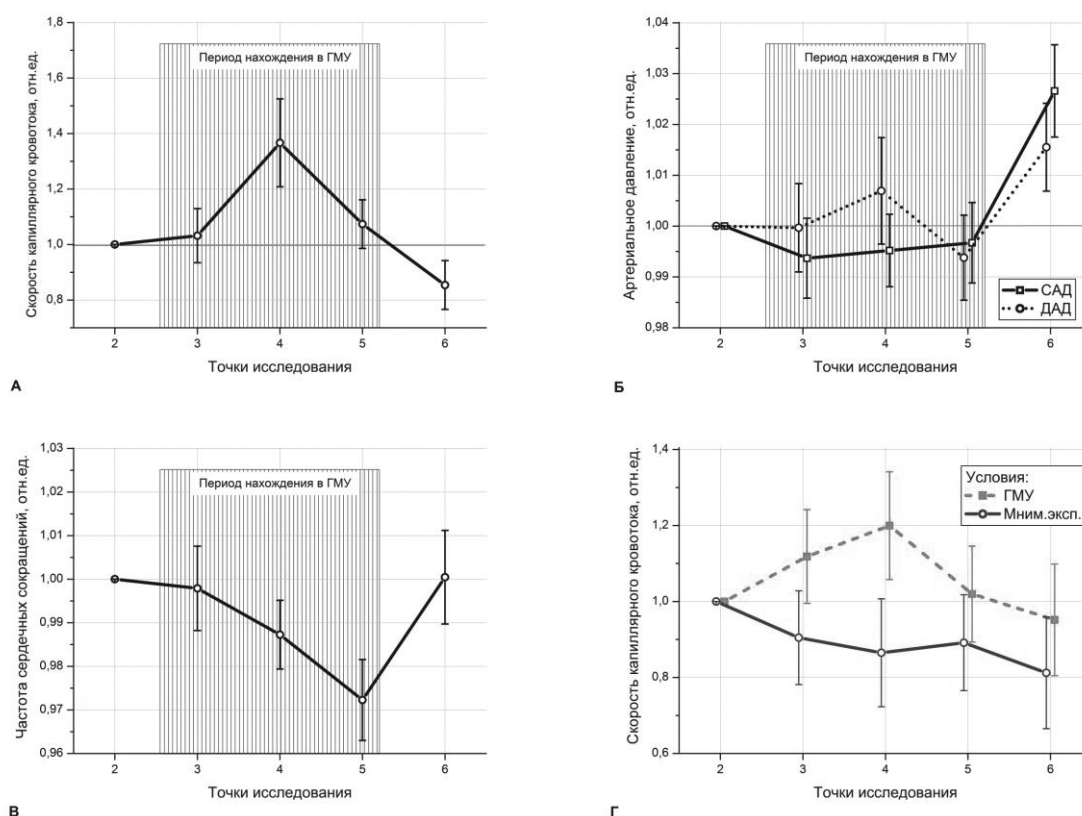


Рис. 2. Динамика изменений показателей в процессе исследования. Средние значения и ошибка среднего. Штриховкой показан временной период нахождения обследуемых в ГМУ. А – СКК у 34 обследуемых, экспонированных в ГМУ; Б – САД и ДАД у 34 обследуемых, экспонированных в ГМУ; В – ЧСС у 34 обследуемых, экспонированных в ГМУ; Г – СКК в группе 13 обследуемых в условиях мнимой экспозиции

пронормированы на значение соответствующего показателя R_{mn} в контрольной точке 2. Таким образом, нормированное значение показателя определялось соотношением $e_{mnk} = R_{mnk} / R_{mn(k=2)}$.

В соответствии с описанной выше циклограммой исследования первые 30 мин обследуемый находился в естественном ГМП (около 48 мкТл по Z-компоненте системы «Арфа»). Затем включалась компенсация ГМП.

В исследовании средние значения индукции МП для обследуемого по Z-компоненте сохранялись на заданном уровне всю экспозицию. Для примера приведены характерные значения МП при обследовании ($M \pm m$; M – среднее значение индукции МП; m – ошибка среднего; σ – стандартное отклонение): естественные фоновые значения за 30 мин – $48,38 \pm 0,04$ мкТл, $\sigma = 0,95$ мкТл; ГМУ за 60 мин экспозиции – $-0,007 \pm 0,000$ мкТл, $\sigma = 0,001$ мкТл.

Коэффициент ослабления ГМП по Z-компоненте равен $6,9 \cdot 10^3$, что выдерживалось во время экспозиции всех обследуемых. Коэффициент неоднородности МП по Z-компоненте в объеме 1 м^3 в центре подвижного бокса менее 1 %.

Результаты и обсуждение

Примерно у 70 % обследуемых в период экспозиции нулевого МП отмечались легкая сонливость, отсутствие желания читать взятые с собой журналы или книги. Однако ни один из обследуемых не отмечал какого-либо дискомфорта.

При исследовании влияния ГМУ у 34 обследуемых общее число замеров скорости капиллярного кровотока (СКК), АД и ЧСС составило 816. В режиме мнимой экспозиции у 13 обследуемых аналогичных измерений проведено 288.

Результаты исследования систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС, а также СКК у 34 обследуемых при однократном исследовании представлены на рис. 2, А–В.

Поскольку все результаты нормировались на соответствующее значение в контрольной точке 2, шкала для каждого показателя представлена в относительных единицах. На рисунках эта точка приведена в качестве реперного уровня, равного единице. Средние значения для СКК равны 1811 ± 190 мкм/с; для САД – $110 \pm 1,6$ мм рт. ст., для ДАД – $68 \pm 1,2$ мм рт. ст., для ЧСС – $66 \pm 1,6$ уд/мин.

Значимость показателей ($p \leq 0,05$) для отдельных эффектов ГМУ

Эффект в точках измерения	Показатели			
	СКК	САД	ДАД	ЧСС
3–4	($p = 0,05$)	($p > 0,05$)	($p > 0,05$)	($p > 0,05$)
3–5	($p > 0,05$)	($p > 0,05$)	($p > 0,05$)	($p = 0,023$)
4–5	($p = 0,043$)	($p > 0,05$)	($p = 0,025$)	($p > 0,05$)
5–6	($p = 0,03$)	($p = 0,000$)	($p = 0,004$)	($p = 0,019$)

Различия между полученными результатами по измерениям в процессе исследования определяют эффект между соответствующими точками. Значимость эффекта для каждого из 4 показателей представлена в таблице.

Результаты показывают, что примерно через 30 мин после начала экспозиции в ГМУ в точке 4 проявилась значимая реакция (см. табл.) показателя СКК (см. рис. 2, А) по отношению к остальным точкам измерений – 3, 5, 6.

Для САД значимым оказался эффект, связанный с заключительной 6-й точкой измерения. При почти неизменном уровне САД в процессе воздействия ГМУ после завершения экспозиции в точке 6 САД резко возросло. Для ДАД кроме эффекта между точками 5–6 значимым оказался эффект между точками 4 и 5, когда к 4-й точке ДАД возрастало, а затем, к окончанию экспозиции в нулевом МП, снизилось (см. рис. 2, Б).

При нахождении в ГМУ монотонно уменьшалась ЧСС (см. рис. 2, В). В заключительной измерительной точке 5 экспозиции ЧСС была значимо меньше, чем в начале действия нулевого МП. В заключительной 6-й точке измерения ЧСС возвращалась к своему исходному уровню. Исходя из полученных результатов, можно констатировать, что нахождение в ГМУ вызывало значимые изменения рассматриваемых параметров сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции у обследуемых.

В таблице представлены результаты проверки на значимость эффектов между измерениями в характерных временных точках.

Для выявления возможной разницы в исследуемых физиологических показателях между условиями реальной экспозиции в нулевом МП и мнимой экспозиции проведен сравнительный анализ для 13 обследуемых.

Значимых различий в метеорологических условиях при проведении реальной и мнимой экспозиций не было. Средняя температура в помещении при воздействии ГМУ составляла $24,2 \pm 0,4$ °С, атмосферное давление – $742,9 \pm 1,6$ мм рт. ст.; при мнимой экспозиции температура составляла

$24,8 \pm 0,2$ °С, давление – $743,9 \pm 1,8$ мм рт. ст. соответственно.

Обработку полученных данных проводили аналогично предыдущему исследованию с нормированием полученных результатов на соответствующее значение в контрольной точке 2. Парное сравнение данных в отдельных точках измерений между экспозицией в ГМУ и мнимой экспозицией с применением дисперсионного анализа для каждого показателя не выявило значимых отличий. Однако по совокупности 3 точек исследования (3–5) проведенный дополнительно анализ выявил значимое различие между ГМУ и фоном для показателя СКК (по t-критерию для зависимых выборок $p = 0,027$). Среднее значение СКК по этим 3 точкам в ГМУ оказалось на 22,4 % больше, чем при мнимой экспозиции. Для остальных показателей различия между 2 условиями эксперимента в аналогичном сравнении оказались незначимыми. На рис. 2, Г представлены результаты измерения СКК для 13 обследуемых, участвовавших в повторных исследованиях. Из рисунка видно, что в случае мнимой экспозиции СКК практически не изменялась в ходе исследования между точками 3–5. В ГМУ СКК в точке 4 имеет выраженный максимум. Следовательно, можно констатировать, что эти изменения микроциркуляции не связаны с гиподинамией обследуемых в ходе эксперимента.

Выбор экспозиции нулевого МП для оценки его влияния на сердечно-сосудистую систему обусловлен достаточно высокой вероятностью возникновения магнитобиологического отклика, поскольку в нулевом МП устраняется эффект расщепления энергетических уровней всех атомов и молекул вследствие эффекта Зеемана [11]. Использование электростатического экрана в проведенном исследовании позволило устранить влияние низкочастотного и статического электрического поля на обследуемых. О возможности такого влияния, так же как и о сходстве биологических эффектов электрических и низкочастотных МП, упоминается в работах [13, 14].

Полученные результаты продемонстрировали, что из 4 рассмотренных показателей наиболее значимая реакция на воздействие ГМУ проявилась у показателя СКК. При длительности экспозиции 1 ч СКК статистически значимо возрастала к 30-й минуте нахождения обследуемых в нулевом МП и возвращалась к исходному уровню к 60-й минуте. У обследуемых, находившихся без воздействия ГМУ, СКК практически оставалась на исходном уровне.

Интересно, что при этом ЧСС в условиях нулевого МП значимо снижалась по мере увеличения времени пребывания обследуемых в условиях экспозиции МП и возвращалась к исходным значениям после прекращения экспозиции. По-видимому, такая реакция может свидетельствовать о тесной взаимосвязи ЧСС и СКК. Так, сравнивая графики на рис. 2, А, В, можно видеть, что при увеличении СКК начинает существенно снижаться ЧСС, что, вероятно, компенсирует повышение СКК, понижая ее к концу экспозиции. При этом динамика на понижение ЧСС остается до конца экспозиции ГМУ. Полученные результаты дают основание предполагать, что капиллярный кровоток является наиболее чутким индикатором внутритканевого обмена, а следовательно, является наиболее вероятной мишенью при воздействии внешних факторов. Например, при изучении влияния радиации на сердечно-сосудистую систему отмечено, что сердце страдает существенно в меньшей степени, чем периферическое кровообращение [15]. По-видимому, ГМП воздействуют на сердечно-сосудистую систему сходным образом, в значительной мере вовлекая микроциркуляторное звено в адаптационные процессы.

Эти результаты согласуются с данными исследования, в котором пациентов с ишемической болезнью сердца размещали в экранированном помещении в период возмущенной геомагнитной обстановки. Показано, что ослабление вариаций МП в 4,5–5 раз по сравнению с фоновым значением приводило к увеличению СКК [16]. Однако пассивное экранирование исключало возможность слепого контроля. Пациенты в большинстве своем знали, что на время геомагнитной бури их помещают в специальное защитное устройство.

В данном исследовании обследуемые не знали, в каких магнитных условиях они находятся, за исключением последнего измерения, когда установку перемещали в исходное положение (как до эксперимента) с открытым электростатическим экраном.

Выводы

У здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии воздействие, оказываемое ГМУ, проявляется в выраженной реакции увеличения СКК с последующим возвращением к исходному уровню. К исходу

60 мин экспонирования ГМУ значимо уменьшают ЧСС. ГМУ достоверно снижают ДАД к окончанию экспозиции по отношению к середине экспозиции.

После прекращения экспонирования в ГМУ в завершающем измерении исследования САД и ДАД повышаются, а ЧСС увеличивается до уровня контроля.

По сравнению с фоновой экспозицией в ГМУ у одних и тех же обследуемых СКК увеличивается на 22,4 %.

Список литературы

1. Труханов К.А., Гурьева Т.С., Дадашева О.А. и др. Воздействие моделируемых гипомангнитных условий дальнего космоса на развитие эмбрионов японского перепела // Ежегод. Рос. нац. комитета по защите от неионизирующего излучения за 2011 год: Сб. тр. М., 2012. С. 83–93.
2. Trukhanov K.A., Gur'eva T.S., Dadasheva O.A. et al. The effect of simulated hypomagnetic conditions of deep space onto growth of Japanese quail embryos // Ezhegodnik Rossiyskogo natsionalnogo komiteta po zashchite ot neioniziruyushchego izlucheniya za 2011 god. Sbornik trudov. Moscow, 2012. P. 83–93.
3. Kaznacheev V.P., Mikhailova L.P. Биоинформационная функция естественных электромагнитных полей. Новосибирск, 1985.
4. Kaznacheev V.P., Mikhailova L.P. The bioinformatic function of electromagnetic fields. Novosibirsk, 1985.
5. Halpern M.H., van Dyke J.H. Very low magnetic fields: Biological effects and their implications for space flight // Preprint from 37th Annual Meeting: Aerospace Medical Association. Las Vegas. 1966. April. P. 222–223.
6. Beischer D.E. The null magnetic field as reference for the study of geomagnetic directional effect in animals and man // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971. V. 188. P. 324–330.
7. Саримов Р.М., Бинги В.Н., Миляев В.А. Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека // Биофизика. 2008. Т. 53. № 5. С. 856–866.
8. Sarimov R.M., Bingi V.N., Milyaev V.A. Influence of the compensation of the geomagnetic field on human cognitive processes // Biofizika. 2008. V. 53. №. 5. P. 856–866.
9. Stoupel E. Effect of geomagnetic activity on cardiovascular parameters // J. Clin. Basic Cardiol. 1999. V. 2. P. 34–40.
10. Schmid-Schonbein G.W. What is the relevance of the microcirculation in cardiovascular disease? // Microcirculation and cardiovascular disease. London, 2000. P. 1–13.
11. Гурфинкель Ю.И., Любимов В.В., Ораевский В.Н. и др. Влияние геомагнитных возмущений на капиллярный кровоток у больных ишемической болезнью сердца // Биофизика. 1995. Т. 40. №. 4. С. 793–799.
12. Gurfinkel Yu.I., Lubimov V.V., Oraevskiy V.N. et al. Influence of the geomagnetic storm by capillary blood flow of patients with ischemic heart diseases // Biofizika. 1995. V. 40. № 4. P. 793–799.

9. Gmitrov J., Gmitrova A. Geomagnetic field effect on cardiovascular regulation // Bioelectromagnetics. 2002. V. 25. P. 92–101.

10. Gmitrov J., Ohkubo C. Artificial static and geomagnetic field interrelated impact on cardiovascular regulation // Ibid. V. 23. № 5. P. 329–338.

11. Бинги В.Н., Заруцкий А.А., Капранов С.В. и др. Метод исследования влияния магнитного вакуума на цветовую память человека // Радиационная биология, радиоэкология. 2005. Т. 45. № 4. С. 451–456.

Bingi V.N., Zarutskiy A.A., Kapranov S.V. et al. The method of testing human color memory by magnetic vacuum exposure // Radiatsionnaya biologiya, radioekologiya. 2005. V. 45. № 4. P. 451–456.

12. Саримов Р.М., Бинги В.Н. Применение методов многомерного статистического анализа для исследования индивидуальной чувствительности человека к нулевым магнитным полям // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2009. № 1. С. 20–31.

Sarimov R.M., Bingi V.N. Application of methods of multivariate statistical analysis for study of individual human sensitivity to zero magnetic fields // Biomeditsinskie tekhnologii i radioelektronika. 2009. № 1. P. 20–31.

13. Бинги В.Н. Принципы электромагнитной биофизики. М., 2011.

Bingi V.N. Principles of the electromagnetic biophysics. Moscow, 2011.

14. Bawin S.M., Adey W.R. Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electric fields oscillating at low frequency // P. Natl. Acad. Sci. USA. 1976. V. 73. № 6. P. 1999–2003.

15. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты: Радиационный риск для космонавтов. М., 2009.

Shafirkin A.V., Grigoriev Yu.G. Interplanetary and orbital space flights: The radiation risk to astronauts. Moscow, 2009.

16. Гурфинкель Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. М., 2004.

Gurfinkel Yu.I. Ischemic heart disease and solar activity. Moscow, 2004.

EVALUATION OF THE HYPOMAGNETIC ENVIRONMENT EFFECTS ON CAPILLARY BLOOD CIRCULATION, BLOOD PRESSURE AND HEART RATE

Gurfinkel Yu.I., Vasin A.L., Matveeva T.A., Sasonko M.L.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 24–30

Impact of attenuated magnetic field (MF) on human health is a hard-core issue of present-day cosmonautics. A series of experiments with animals exposed in attenuated MF revealed violent disorders in cardiovascular system development.

Purpose of the work was to study effects of the hypomagnetic environment (HME) on capillary blood circulation, blood pressure (BP) and heart rate (HR) in normal people.

Participants (n = 34) were 24 men and 10 women free from cardiovascular symptoms. Mean age was $43,3 \pm 15,4$ years. Thirteen participants, i.e. 8 men and 5 women, were randomly selected for a repeated investigation in the usual conditions (imaginary exposure); mean age in the group made up $47,9 \pm 18$ years.

Cardiac rhythm and heart rate were recorded using cardiac monitor Astrocord (Russia). BP was measured with the help of automatic blood pressure monitor Tonocard (Russia). Capillary circulation was determined using a digital capillaroscope (Russia) with high-speed CMOS-camera (100 frames/s). Time of HME exposure was 60 min.

It was demonstrated that in healthy people free from cardiovascular symptoms HME increases capillary circulation rate by 22,4 % as compared with records made under the usual conditions. There was a reliable HR reduction by the end of HME exposure with reference to the measurements taken at the onset. At the end of exposure, diastolic BP dropped considerably relative to mid-exposure values and systolic BP, on the contrary, made a significant rise.

Key words: hypomagnetic environment, capillary circulation rate, blood pressure, heart rate.

Поступила 07.10.2013

УДК 611.818.3+615.03[615.21432+615.218.2+615.357+615.353]

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕСТИБУЛОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Яснецов В.В.¹, Мотин В.Г.¹, Карсанова С.К.¹, Яснецов Вик.В.², Иванов Ю.В.¹, Чельная Н.А.¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

²ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», г. Старая Купавна, Московская область

E-mail: vvy@esn.ru

В экспериментах на крысах установлено, что мелатонин (2,5 мг/кг) оказывает выраженное вестибулопротекторное действие, превосходя в этом отношении препарат сравнения прометазин (50 мг/кг) и другое мелатонинергическое средство – антидепрессант агомелатин (5 мг/кг). Блокатор мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов лузиндол (2,5 мг/кг) и специфический антагонист ГАМК_A-рецепторов бикикуллин (1,5 мг/кг) существенно ослабляли эффект мелатонина. Это свидетельствует о вовлечении названных рецепторов в реализацию его действия. В эксперименте на переживающих срезах продолговатого мозга белых нелинейных крыс-самцов (возраст 14 сут) с помощью метода локальной фиксации потенциала (patch-clamp) в конфигурации «целая клетка» обнаружено, что в нейронах медиального вестибулярного ядра мелатонин (в концентрации 2 мМ) значительно угнетал возбуждающий постсинаптический ток, вызванный ступенькой деполяризации, на 29 ± 3 %. Лузиндол (0,1 мМ) в значительной степени (на 71 ± 6 %) ослаблял эффект мелатонина (2 мМ), что свидетельствует об участии в этом мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов.

Ключевые слова: мелатонин, агомелатин, прометазин, вестибулопротекторное действие, лузиндол, бикикуллин, медиальное вестибулярное ядро.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 31–34.

Профилактика и лечение болезни движения (БД) до сих пор остаются одними из важнейших проблем авиационной, космической и морской медицины [1–4]. Поэтому поиск новых веществ, эффективных при БД, является своевременным и актуальным.

В связи с этим для исследования был выбран мелатонин – основной гормон шишковидной железы (эпифиза). Как известно, он оказывает антиоксидантное, адаптогенное и снотворное действия; тормозит секрецию гонадотропинов, нормализует циркадианные ритмы, регулирует цикл сон – бодрствование, суточные изменения локомоторной активности и температуры тела, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции

мозга, эмоционально-личностную сферу, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции, регулирует нейроэндокринные функции, проявляет иммуностимулирующие свойства, предупреждает развитие атеросклероза, новообразования и др. [5–7].

На основе мелатонина созданы лекарственные препараты, например мелаксен, а также его синтетический аналог – антидепрессант агомелатин (агонист мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов (MT_1 и MT_2) и антагонист серотониновых 5-HT_{2c}-рецепторов), которые широко применяют в клинической практике [5, 6, 8].

Основная причина универсальных защитных свойств мелатонина – ограничение окислительно-го стресса [9]. Однако в доступной литературе нет сведений о наличии у мелатонина противоукачивающей активности, хотя показано, что при моделировании БД у животных наблюдается активация перекисного окисления липидов, наиболее выраженная в тканях головного мозга [10, 11].

В работе проведено исследование вестибулопротекторных свойств мелатонинергических средств.

Методика

Моделирование БД у 79 нелинейных крыс-самцов массой 190–210 г проводили в течение 90 мин на модифицированной установке НАСА, США [12], позволяющей вращать животных в 2 перпендикулярных плоскостях с частотой 0,33 Гц. Выраженность БД у крыс на фоне действия фармакологических веществ оценивали по количеству потребляемой ими пищи за 2 ч после вращения [13].

Все вещества, за исключением агомелатина, вводили однократно внутривентриально (в/в) за 60 мин до начала вращения. Животным контрольной группы вводили изотонический раствор хлорида натрия (NaCl). Агомелатин вводили в желудок с помощью интрагастрального зонда за 90 мин до начала вращения.

Вестибулопротекторное действие мелатонинергических веществ препарата сравнения прометазина, которое оценивали по потреблению пищи крысами ($M \pm m$)

Вещество (доза, мг/кг) и путь введения	Число крыс	Потребление пищи (в % по отношению к фону) после вращения
Изотонический раствор NaCl внутрибрюшинно (контроль)	14	48 ± 3
Мелатонин (0,1) внутрибрюшинно	7	51 ± 5
Мелатонин (0,5) внутрибрюшинно	8	62 ± 7
Мелатонин (2,5) внутрибрюшинно	12	92 ± 5***, #, а
Агомелатин (5) внутримышечно	10	80 ± 6***
Лузиндол (2,5) подкожно + мелатонин (2,5) внутрибрюшинно	9	58 ± 5 ^{о, в}
Бикукуллин (1,5) + мелатонин (2,5) – оба внутрибрюшинно	9	71 ± 6 ^о
Препарат сравнения		
Прометазин (50) внутрибрюшинно	10	78 ± 4***

Примечание. Потребление пищи до вращения (фон) принято за 100 %; различия статистически значимы по сравнению с контролем: *** - $p < 0,001$; # - $p < 0,05$ – значимость изменений по сравнению с группой животных, получавших прометазин; ^о - $p < 0,05$ – значимость различий мелатонина (2,5) по сравнению с его действием на фоне лузиндола и бикукуллина (критерий Стьюдента); а и в - $p < 0,05$ – значимость изменений мелатонина (2,5) по сравнению с агомелатином и с его действием на фоне лузиндола и бикукуллина соответственно (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни).

Для расшифровки механизма действия мелатонина проводили электрофизиологические исследования на переживающих срезах продолговатого мозга 19 белых нелинейных крыс-самцов (возраст 14 сут). С помощью метода локальной фиксации потенциала (patch-clamp) в конфигурации «целая клетка» регистрировали нейроны медиального вестибулярного ядра (МВЯ), являющегося одним из центральных звеньев вестибуловегетативных рефлексов [14–16], используя ЕРС-7 patch-clamp-усилитель и микроэлектроды диаметром 1,5 мм. Регистрировали возбуждающий постсинаптический ток (ВПСТ; EPSC), вызванный ступенькой деполяризации 10 мВ (при холдинге потенциале -70 мВ). Для обработки данных использовали программу Clampfit-9. Более подробно методика описана в работе [17].

Мелатонин (Sigma-Aldrich, США) и агомелатин (вальдоксан; Les Laboratoires Servier Industrie, Франция) вводили во второй половине дня (с 14 до 17 ч).

Выбор в качестве препарата сравнения блокатора гистаминовых H_1 -рецепторов прометазина (он также блокирует α -адрено-, м-холино- и дофаминовые рецепторы) обусловлен тем, что в настоящее время его широко используют в авиакосмической и морской медицине в качестве противоукачивающего средства [1, 18].

В качестве анализаторных веществ были использованы специфический антагонист ГАМКА-рецепторов бикукуллин (Serva, ФРГ) и специфический антагонист мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов

лузиндол (Sigma-Aldrich, США); при этом 1-й вводили внутрибрюшинно за 7 мин до инъекции мелатонина, а 2-й – подкожно за 30 мин.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы BioStat 2009 Professional.

Поведенческие эксперименты были выполнены на базе ВНЦ БАВ с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными.

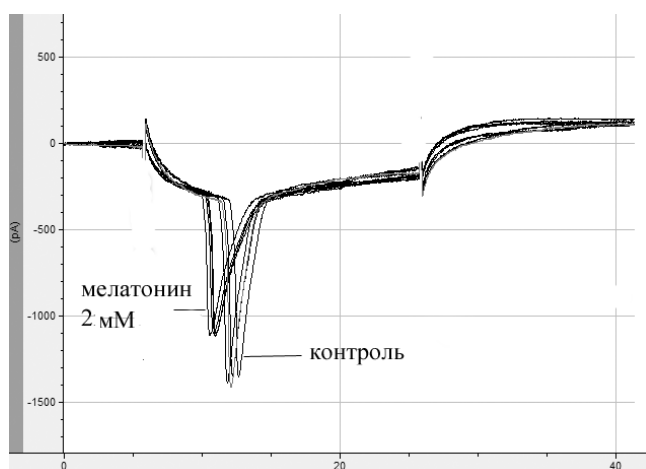
Результаты и обсуждение

Из таблицы видно, что вращение более чем в 2 раза (до 48 ± 3 %) уменьшало потребление пищи крысами.

Было выявлено, что мелатонин в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг существенно не влияет, а в дозе 2,5 мг/кг значительно повышает ($p < 0,001$) потребление пищи по отношению к контролю в 1,9 раза. Агомелатин (5 мг/кг) действовал менее выражено. Потребление пищи возрастало в 1,7 раза ($p < 0,001$).

Близким к агомелатину образом действовал препарат сравнения прометазин (50 мг/кг), который также повышал потребление пищи по отношению к контролю в 1,6 раза ($p < 0,001$).

По выраженности вестибулопротекторного действия мелатонин (2,5 мг/кг) превосходил ($p < 0,05$) и прометазин (в 1,2 раза) и агомелатин в 1,1 раза (см. табл.).



Влияние мелатонина (2 мМ) на возбуждающий постсинаптический ток в нейроне медиального вестибулярного ядра (МВЯ), вызванный ступенькой деполяризации 10 мВ (метод локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка»).

По оси абсцисс – время, мс; по оси ординат – величина тока, пА

На фоне действия блокатора мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов лузиндола эффект мелатонина (2,5 мг/кг) ослаблялся в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Специфический антагонист ГАМК_A-рецепторов бикукуллин также значительно ослаблял эффект мелатонина (2,5 мг/кг) в 1,3 раза ($p < 0,05$; см. табл.).

По выраженности ослабления вестибулопротекторного действия мелатонина лузиндол превосходил ($p < 0,05$) бикукуллин в 1,2 раза (см. табл.).

Итак, мелатонин (2,5 мг/кг) обладает выраженными вестибулопротекторными свойствами, превосходя агомелатин и препарат сравнения прометазин. При этом в реализацию действия мелатонина вовлечены как мелатониновые MT_1 - и MT_2 -рецепторы, так и ГАМК_A-рецепторы.

Было обнаружено, что в нейронах МВЯ мелатонин в концентрации 2 мМ ($n = 9$) угнетает ($p < 0,05$) возбуждающий постсинаптический ток (ВПСТ), вызванный ступенькой деполяризации 10 мВ, на $29 \pm 3 \%$; причем после отмывания вещества ВПСТ полностью восстанавливался (рис.).

На фоне действия блокатора мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов лузиндола (0,1 мМ; $n = 9$) эффект мелатонина (2 мМ) значительно ослаблялся (на $71 \pm 6 \%$; $p < 0,01$). Это свидетельствует о вовлечении мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов.

Полученные результаты подтверждаются данными литературы. Так, совсем недавно в вестибулярном ядерном комплексе крыс обнаружены мелатониновые MT_{1a} - и MT_{1b} -рецепторы [19].

Таким образом, мелатонин (2,5 мг/кг) обладает выраженными вестибулопротекторными

свойствами, превосходя антидепрессант агомелатин и препарат сравнения прометазин. При этом в реализацию противоукачивающего действия мелатонина вовлечены как мелатониновые MT_1 - и MT_2 -рецепторы, так и ГАМК-ергический компонент (стимуляция ГАМК_A-рецепторов).

Выводы

1. Мелатонин (2,5 мг/кг) у крыс оказывает выраженное вестибулопротекторное действие, превосходя в этом отношении как препарат сравнения прометазин (50 мг/кг), так и другое мелатонинергическое средство – антидепрессант агомелатин (5 мг/кг); при этом блокатор мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов лузиндол (2,5 мг/кг) и специфический антагонист ГАМК_A-рецепторов бикукуллин (1,5 мг/кг) существенно ослабляют эффект мелатонина.

2. На переживающих срезах продолговатого мозга белых нелинейных крысят-самцов в нейронах медиального вестибулярного ядра мелатонин (в концентрации 2 мМ) значительно угнетает возбуждающий постсинаптический ток, вызванный ступенькой деполяризации; лузиндол (0,1 мМ) в значительной степени (на $71 \pm 6 \%$) ослабляет эффект мелатонина.

Работа выполнена в ГНЦ РФ – ИМБП РАН в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований государственных Академий наук на 2013–2018 гг.

Список литературы

1. Шашков В.С., Яснецов В.В., Шашков А.В. и др. Фармакологическая профилактика вестибуловегетативного синдрома (болезнь движения) в модельных исследованиях // Авиакосм. и экол. мед. 2000. Т. 34. № 4. С. 9–13.
Shashkov V.S., Yasnetsov V.V., Shashkov A.V. et al. Pharmacological prophylaxis of vestibulo-autonomous syndrome (motion sickness) in model investigations // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. V. 34. № 4. P. 9–13.
2. Мацнев Э.И. Болезнь движения // Фарм. вест. 2002. № 19. С. 13–21.
Matsnev E.I. Motion sickness // Farmatsevticheskiy vestnik. 2002. № 19. P. 13–21.
3. Golding J.F., Doolan K., Acharya A. et al. Cognitive cues and visually induced motion sickness // Aviat. Space Environ. Med. 2012. V. 83. № 5. P. 477–482.
4. Wada T., Konno H., Fujisawa S., Doi S. Can passengers' active head tilt decrease the severity of carsickness? Effect of head tilt on severity of motion sickness in a lateral acceleration environment // Hum. Factors. 2012. V. 54. № 2. P. 226–234.
5. Арушанян Э.Б. Мелатонин – универсальный стабилизатор психической деятельности // Журн. высш. нерв. деятельности. 2011. Т. 61. № 6. С. 645–659.

Arushanyan E.B. Melatonin as a universal stabilizing factor of mental activity // Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova. 2011. V. 61. № 6. P. 645–659.

6. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при заболеваниях поджелудочной железы // Эксперим. и клин. фармакология. 2012. Т. 75. № 4. С. 42–48.

Arushanyan E.B. Protective role of melatonin in pancreatic gland disorders // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. V. 75. № 4. P. 42–48.

7. Anderson G., Maes M. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects // Metab. Brain Dis. 2012. V. 27. № 2. P. 113–119.

8. Арушанян Э.Б. Сравнительная оценка эпифизарного мелатонина и бензодиазепиновых анксиолитиков // Эксперим. и клин. фармакология. 2012. Т. 75. № 3. С. 35–40.

Arushanyan E.B. Comparative evaluation of epiphyseal melatonin and benzodiazepine anxiolytics // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. V. 75. № 3. P. 35–40.

9. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина // Там же. № 5. С. 44–49.

Arushanyan E.B. Limitation of oxidative stress as the main factor of the universal protective properties of melatonin // Ibid. № 5. P. 44–49.

10. Пуко В.М., Дрозд Ю.В. Состояние клеточных мембран при моделировании болезни движения и введении α-токоферола // Фармакология и токсикология. 1990. Т. 53. № 5. С. 47–48.

Puko V.M., Drozd Yu.V. Condition of cell membranes in simulated motion sickness and use of alpha-tocopherol // Farmakologiya i toksikologiya. 1990. V. 53. № 5. P. 47–48.

11. Шашков В.С., Айзиков Г.С., Яснецов В.В. Болезнь движения (патофизиологические основы, профилактика и терапия). М., 1994.

Shashkov V.S., Ayzikov G.S., Yasnetsov V.V. Motion sickness (pathophysiological basics, prophylaxis and treatment). Moscow, 1994.

12. Crampton G.H., Lucot J.B. Habituation of motion sickness in the cat // Aviat. Space Environ. Med. 1991. V. 62. № 3. P. 212–215.

13. Яснецов В.В., Киселева Н.М. О вестибулопротекторной активности специфического антагониста N-метил-D-аспартата (NMDA) // Авиакосм. и экол. мед. 1994. Т. 28. № 5. С. 66–67.

Yasnetsov V.V., Kiseleva N.M. Vestibuloprotective activity of specific NMDA antagonist // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 1994. V. 28. № 5. P. 66–67.

14. Разумеев А.Н., Шипов А.А. Нервные механизмы вестибулярных реакций. М., 1969.

Razumeev A.N., Shipov A.A. Neural mechanism of vestibular reactions. Moscow, 1969.

15. Яснецов В.В., Шашков В.С. Нейрохимические и фармакотерапевтические аспекты болезни движения. М., 1993.

Yasnetsov V.V., Shashkov V.S. Neurochemical and pharmacotherapeutic aspects of motion sickness. Moscow, 1993.

16. Smith P.F. Pharmacology of the vestibular system // Cur. Opin. in Neurol. 2000. V. 13. № 1. P. 31–37.

17. Мотин В.Г., Яснецов Вик.В., Забозлаев А.А. и др. Электрофизиологическое исследование механизма действия мексидола // Эксперим. и клин. фармакология. 2012. Т. 75. № 1. С. 3–7.

Motin V.G., Yasnetsov Vic.V., Zabozaev A.A. et al. Electrophysiological study of the mechanism of mexidol action // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologia. 2012. V. 75. № 1. P. 3–7.

18. Haware R.V., Chaudhari P.D., Parakh S.R., Bauer-Brandl A. Development of a melting tablet containing promethazine HCl against motion sickness // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2008. V. 9. № 3. P. 1006–1015.

19. Ahn S.K., Khalmuratova R., Hah Y.S. et al. Immunohistochemical and biomolecular identification of melatonin 1a and 1b receptors in rat vestibular nuclei // Auris Nasus Larynx. 2012. V. 39. № 5. P. 479–483.

Поступила 18.10.2013

INVESTIGATION INTO THE VESTIBULAR PROTECTIVE PROPERTIES OF MELATONINERGIC AGENTS

Yasnetsov V.V., Motin V.G., Karsanova S.K., Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Chelnaya N.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 31–34

Experiments with rats showed that melatonin (2.5 mg/kg) produces a distinct vestibular protective effect excelling promethazine (50 mg/kg) as a reference agent, and also antidepressant agomelatine (5 mg/kg) as another melatoninergetic agent. Lusindol, a blocker of MT1/MT2-receptors (2,5 mg/kg), and bicuculline (1,5 mg/kg), a specific GABA-receptors antagonist, weakened the melatonin effect significantly. The results testify mediation of the melatonin action by these receptors. Whole-cell patch clamp in an experiment with convoluted oblongata sections from white nonlinear infant male rats (14-d old) disclosed that melatonin (2 mM) inhibited drastically ($29 \pm 3 \%$) the excitatory postsynaptic current caused by depolarization step in neurons of the medial vestibular nucleus. Lusindol (0,1 mM) inhibited the effect of melatonin (2 mM) significantly ($71 \pm 6 \%$) which suggests involvement of melatonin MT1/MT2-receptors.

Key words: melatonin, agomelatine, promethazine, vestibular protective action, lusindol, bicuculline, medial vestibular nucleus.

УДК 612.014+612.2:612.273.2+611.814.1

ВЛИЯНИЕ РАЗДРАЖЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЯДЕР ЗАДНЕГО ГИПОТАЛАМУСА НА ИМПУЛЬСНУЮ АКТИВНОСТЬ БУЛЬБАРНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ ГИПОКСИИ

Карапетян М.А., Адамян Н.Ю.

Ереванский государственный университет, Армения
E-mail: marietta_karapetyan@yahoo.com

С целью выяснения регулирующей роли заднего гипоталамуса в дыхательной деятельности изучено влияние раздражения некоторых ядер задней области гипоталамуса на импульсную активность респираторных нейронов бульбарного дыхательного центра (ДЦ) и на внешнее дыхание крыс при разных функциональных состояниях организма. Моделирование повышенной или пониженной функциональной активности производилось в лабораторной барокамере. В нормальном функциональном состоянии, т.е. в условиях нормального атмосферного давления (нормоксия) и в среде с кислородной недостаточностью раздражение изучаемых ядер оказывало преимущественно активирующее влияние как на внешнее дыхание, так и на фоновую электрическую активность нейронов ДЦ. При небольшом снижении парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе, которое соответствует «высоте» 4000–5000 м, повышается функциональная активность нейронов, выражающаяся увеличением частоты импульсации. На этом фоне облегчающее влияние раздражения гипоталамических ядер по сравнению с нормоксией менее выражено, хотя и преобладает над тормозным его действием. По мере нарастания кислородной недостаточности в окружающей среде на «высоте» 7500–8000 м наблюдается понижение функциональной активности организма, которое отражается и на деятельности нейронов ДЦ. При этом частота разряда нейронов заметно понижается, но облегчающий эффект раздражения гипоталамических ядер сохраняется. После «спуска» животных в условия нормального атмосферного давления наблюдается постепенное восстановление исходных показателей как спонтанной ритмической активности нейронов, так и их реакции на раздражение.

Ключевые слова: гипоталамус, дыхание, нейрональная активность, гипоксия, функциональное состояние.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 35–42.

В адаптивной деятельности организма к меняющимся условиям среды обитания первоочередную роль играет внешнее дыхание как функция, имеющая непосредственную связь с внешней средой и

структурами центральной нервной системы (ЦНС), регулирующими деятельность дыхательной системы в целом. В механизме координации процессов дыхания в числе других надбульбарных структур важную роль играет гипоталамус как высший подкорковый центр интеграции сложных реакций адаптивного поведения и как основной центральный механизм поддержания гомеостаза внутренней среды организма. В регуляции висцеральных функций организма роль различных структур гипоталамуса некоторыми авторами оценивается неоднозначно [1–4]. Однако при изучении нисходящих влияний заднего гипоталамуса на гемодинамические показатели и на активность нейронов бульбарного дыхательного центра (ДЦ) установлена функциональная гетерогенность заднего отдела гипоталамуса [1, 2, 5].

Задачей данного исследования было изучение взаимосвязи функционального состояния ДЦ продолговатого мозга и его гипоталамической регуляции. Изучена электрическая активность экспираторных и инспираторных нейронов (ЭН, ИН) ДЦ на раздражение различных структур заднего отдела гипоталамуса (заднего гипоталамического ядра (ЗГЯ), латерального (ЛМЯ) и медиального мамиллярных (ММЯ) ядер) в динамике гипоксического воздействия как модели разных функциональных состояний тестируемых нейронов. Для сравнительного анализа изучено также влияние дорсомедиального ядра (ДМЯ) среднего отдела гипоталамуса, так как в литературе недостаточно данных о влиянии ДМЯ на дыхание.

Методика

Исследования проведены в условиях острого опыта на 76 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, массы 180–230 г, наркотизированных смесью хлоралозы и нембутала (30 и 10 мг/кг соответственно) внутрибрюшинно. Для отведения активности дыхательных нейронов (ДН) после частичного удаления мозжечка микроэлектрод опускали в область задвижки (obex) продолговатого мозга (область наибольшей концентрации ДН) и проводили поиск нейронов. Для идентификации ЭН и ИН

одновременно со спайковой активностью нейрона регистрировали внешнее дыхание животного посредством угольного датчика. Экстраклеточную регистрацию активности нейронов производили стеклянным микроэлектродом, заполненным 2 М раствором NaCl (диаметр кончика – 1,5–2 мкм, сопротивление – 3–5 Мом).

Указанные ядра гипоталамуса (ЗГЯ, ЛМЯ, ММЯ, ДМЯ) раздражали биполярным константовым электродом (межэлектродное расстояние 0,2–0,3 мм), ориентированным в соответствующую структуру по координатам стереотаксического атласа [6].

Для раздражения подавали прямоугольные импульсы тока длительностью 0,1–0,3 мс, частотой 80–100 Гц. Ток стимуляции составлял 100–200 мА. Раздражение длилось 2–3 дыхательных цикла, в зависимости от частоты дыхания животного (от 3 до 10 с).

Фиксированную в стереотаксическом приборе крысу после соответствующей операции помещали в барокамеру. Регистрацию изучаемых показателей проводили в условиях нормоксии ($pO_2 = 142$ мм рт. ст.) и в динамике гипоксии – на высоте 4000–5000 м ($pO_2 = 98–85$ мм рт. ст.), на высоте 7500–8000 м ($pO_2 = 64–58$ мм рт. ст.). Имитацию различных высот создавали путем откачки воздуха из барокамеры. «Подъем» и «спуск» животного проводили со скоростью 15–20 м/с. На указанных высотах животное задерживали на 3–4 мин для регистрации фоновой нейрональной активности, для раздражения указанных структур и регистрации реакции нейрона на раздражение. Различные степени тяжести кислородной недостаточности, создаваемые в барокамерных условиях, служили моделью разных функциональных состояний тестируемых нейронов бульбарного ДЦ.

Регистрацию нейрональной активности проводили с помощью программы, обеспечивающей в режиме онлайн селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации. Анализ полученных данных проводили по специально разработанному алгоритму [7]. Строили перистимульную гистограмму межспайковых интервалов (PETH – Peri-Event Time Histogram), а также график скользящей частоты. На основании вычисленных для фоновой активности средней частоты и стандартного отклонения определяли диапазон частот $M \pm 2 SD$ (M – средняя частота импульсной активности и ее стандартное отклонение – SD), относительно которого выявляли периоды посттетанической активации (в случае возбуждения) и/или депрессии (в случае торможения). Фазы торможения и активации соответствовали тем временным отрезкам, для которых величина гистограмм была больше или меньше вычисленного среднего значения фоновой активности ($M \pm 2 SD$). В случае, когда $2 SD$ превышает M , уровень торможения определяется по 0-й линии. Достоверность средних величин определяли по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Эксперименты были выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными. По окончании опытов для эвтаназии внутрибрюшинно вводили те же наркотические вещества с превышением дозы в 3 раза (90 и 30 мг/кг хлоралозы и нембутала соответственно).

Результаты и обсуждение

Гипоталамическая область является высшим подкорковым центром интеграции сложных реакций адаптивного поведения, основным центральным звеном поддержания гомеостаза внутренней среды организма. Ряд морфологических и электрофизиологических исследований свидетельствует о связи гипоталамических структур с образованиями ДЦ продолговатого мозга [4, 5, 8, 9]. Следует полагать, что при различных функциональных состояниях регулирующий эффект этих образований может изменяться. В условиях описанного в работе эксперимента, а именно при кислородной недостаточности, значение гипоталамической регуляции дыхания приобретает особую важность благодаря способности гипоталамуса непосредственно улавливать изменения химического состава крови и ликвора за счет мощной сети капилляров и расположенным здесь особым клеткам, обладающим избирательной чувствительностью к отклонениям содержания ионов, напряжения CO_2 и O_2 в крови [3, 4, 9]. Под воздействием пониженного содержания O_2 в отдельных структурах ЦНС, а также во взаимоотношениях между ними, происходят существенные изменения, направленные на поддержание гомеостатического уровня жизнедеятельности организма в этой среде. Поэтому изучение и сравнительный анализ взаимоотношений ДЦ продолговатого мозга с некоторыми ядрами гипоталамуса даст возможность выявить тонкие нейрофизиологические механизмы приспособительной деятельности организма и выяснить функциональные основы организации адаптивной деятельности организма в стрессовых ситуациях в борьбе с опасностью и необходимую при этом доставку O_2 к его тканям [10–12].

По характеру ответных реакций на раздражение гипоталамических ядер ДН были разделены на 3 группы: 1-я – активировавшиеся (стимуляция привела к повышению импульсной активности), 2-я – тормозившиеся (стимуляция привела к понижению импульсной активности), 3-я – ареактивные.

Так, в наших исследованиях при нормальном атмосферном давлении раздражение заднегипоталамического, дорсомедиального, медиального и латерального мамиллярных ядер гипоталамуса вызывало преимущественно облегчающее влияние на активность ЭН и ИН ДЦ (табл. 1, 2; рис. 1). Результаты, полученные в условиях нормоксии,

Таблица 1

Влияние раздражения ядер гипоталамуса на экспираторные (ЭН) и инспираторные нейроны (ИН) дыхательного центра продолговатого мозга крыс в условиях гипоксии

Этапы эксперимента	Типы нейронов	Общее количество нейронов	Активировавшиеся нейроны	Тормозившиеся нейроны	Ареактивные нейроны
Заднегипоталамическое ядро гипоталамуса (NHP)					
1	ЭН	52	32	16	4
	ИН	36	23	10	3
2	ЭН	40	23	14	3
	ИН	30	18	10	2
3	ЭН	30	18	10	2
	ИН	22	14	6	2
4	ЭН	48	30	15	3
	ИН	34	22	10	2
Латеральное мамиллярное ядро гипоталамуса (LM)					
1	ЭН	48	30	16	2
	ИН	32	21	9	2
2	ЭН	35	20	12	3
	ИН	28	17	10	1
3	ЭН	28	17	9	2
	ИН	19	12	6	1
4	ЭН	45	25	17	3
	ИН	31	18	10	3
Дорсомедиальное ядро гипоталамуса (HDM)					
1	ЭН	60	36	18	6
	ИН	45	28	13	4
2	ЭН	46	26	15	5
	ИН	40	23	12	5
3	ЭН	34	20	10	4
	ИН	30	18	10	2
4	ЭН	55	32	16	7
	ИН	42	25	13	4

Примечание. Здесь и в табл. 2 этапы эксперимента: 1 – до «подъема»; 2 – на «высоте» 4000–5000 м; 3 – на «высоте» 7500–8000 м; 4 – после «спуска».

согласуются с данными других авторов [1, 4]. В условиях нормоксии при раздражении ЗГЯ гипоталамуса изучена реакция 52 ЭН и 36 ИН (см. табл. 1).

Степень изменений импульсной активности, т.е. процентное соотношение увеличения или уменьшения частоты разряда нейронов по сравнению с исходными данными, представлена в табл. 2.

Так как реакция нейронов на раздражение ЛМЯ и ММЯ носила сходный характер, мы сочли целесообразным представить данные, полученные при раздражении ЛМЯ задней области гипоталамуса. У большинства ЭН и ИН при раздражении этого ядра была зарегистрирована реакция активации (см. табл. 1).

Приблизительно такое же соотношение активации и торможения импульсной активности нейронов получено и при раздражении ДМЯ гипоталамуса.

После установления исходных данных регистрация тестируемых респираторных нейронов на раздражение указанных ядер гипоталамуса проводилась при воздействии гипоксии.

В начальной фазе гипоксии (4000–5000 м), когда pO_2 во вдыхаемом воздухе составляло 98–85 мм рт. ст. (при нормоксии – 142 мм рт. ст.), а насыщение крови O_2 – 80–76 %, у части нейронов спонтанная электрическая активность прекращалась, а у оставшихся нейронов ДЦ происходило увеличение частоты импульсации (см. табл. 1, 2; рис. 2).

Таблица 2

Степень изменения частоты импульсной активности экспираторных (ЭН) и инспираторных (ИН) нейронов дыхательного центра продолговатого мозга крыс при раздражении гипоталамических ядер в условиях гипоксии

Этапы экспери- мента	Типы нейро- нов	Активация				Торможение			
		частота, имп/с		Р	измене- ние в %	частота, имп/с		Р	измене- ние в %
		до раздражения	после раздра- жения			до раздражения	после раздра- жения		
Заднегипоталамическое ядро гипоталамуса (NHP)									
1	ЭН	34,06 ± 2,21	43,38 ± 3,26	0,05	27,36	31,22 ± 1,96	25,08 ± 1,56	0,05	19,67
	ИН	36,9 ± 2,52	47,85 ± 3,01	0,05	29,67	33,12 ± 2,56	26,96 ± 1,93	0,05	18,59
2	ЭН	37,22 ± 3,01	45,22 ± 3,78	0,05	21,49	37,01 ± 2,94	30,78 ± 2,25	0,05	16,83
	ИН	42,06 ± 3,85	52,01 ± 4,02	0,05	23,66	45,03 ± 3,77	39,15 ± 2,52	0,05	13,06
3	ЭН	29,16 ± 1,89	36,91 ± 3,12	0,05	26,58	27,41 ± 2,12	21,71 ± 1,45	0,2	20,79
	ИН	30,05 ± 2,42	38,20 ± 2,66	0,05	27,12	26,75 ± 1,49	21,29 ± 1,18	0,2	20,41
4	ЭН	32,89 ± 2,78	41,01 ± 3,62	0,05	24,69	31,93 ± 2,55	26,05 ± 2,01	0,05	18,42
	ИН	35,20 ± 2,68	44,71 ± 3,05	0,05	27,02	34,89 ± 2,98	29,01 ± 2,01	0,05	16,85
Латеральное мамиллярное ядро гипоталамуса (LM)									
1	ЭН	31,03 ± 2,4	39,58 ± 3,0	0,05	27,55	30,36 ± 2,6	24,26 ± 1,9	0,05	20,09
	ИН	40,00 ± 3,1	53,66 ± 4,6	0,05	34,15	41,3 ± 3,15	34,04 ± 2,8	0,05	17,58
2	ЭН	34,78 ± 2,9	42,85 ± 3,2	0,05	23,20	34,00 ± 3,1	28,18 ± 2,7	0,05	17,12
	ИН	48,84 ± 4,2	61,53 ± 5,7	0,05	25,98	46,67 ± 4,4	39,13 ± 3,2	0,05	16,16
3	ЭН	25,92 ± 1,8	34,04 ± 2,7	0,05	31,33	27,70 ± 1,6	21,63 ± 2,1	0,2	21,91
	ИН	33,34 ± 2,6	45,23 ± 4,1	0,05	35,66	36,17 ± 2,7	28,61 ± 1,8	0,05	20,90
4	ЭН	33,92 ± 3,1	42,82 ± 3,9	0,05	26,24	28,07 ± 2,5	22,33 ± 2,2	0,05	20,45
	ИН	43,18 ± 3,9	57,50 ± 5,0	0,05	33,16	43,48 ± 3,9	35,42 ± 1,8	0,05	18,54
Дорсомедиальное ядро гипоталамуса (HDM)									
1	ЭН	22,56 ± 1,12	29,00 ± 2,03	0,05	28,55	25,00 ± 1,8	19,03 ± 1,06	0,05	23,88
	ИН	23,04 ± 1,34	31,00 ± 2,11	0,05	34,55	26,26 ± 1,92	21,03 ± 1,86	0,05	19,91
2	ЭН	29,20 ± 2,04	35,24 ± 2,26	0,05	20,68	34,40 ± 2,88	28,14 ± 1,80	0,05	18,19
	ИН	33,26 ± 3,20	41,24 ± 3,78	0,05	23,99	36,06 ± 2,96	30,20 ± 1,90	0,05	16,25
3	ЭН	18,32 ± 1,02	23,16 ± 2,01	0,05	26,42	20,60 ± 1,82	16,24 ± 1,01	0,2	21,17
	ИН	17,41 ± 1,01	22,38 ± 2,14	0,05	28,85	21,12 ± 2,01	17,02 ± 1,06	0,2	19,41
4	ЭН	20,05 ± 1,38	26,10 ± 1,36	0,05	30,17	24,00 ± 1,65	19,02 ± 1,06	0,05	20,75
	ИН	23,81 ± 1,86	32,00 ± 2,78	0,05	34,39	25,12 ± 1,85	20,90 ± 1,10	0,05	16,79

Установлено, что при развитии кислородного голодания из различных функциональных систем организма в ЦНС поступает мощный поток афферентной импульсации с целью мобилизации приспособительных возможностей организма. При этом повышается частота разрядов ДН, что является необходимым условием для включения в реакцию новых функциональных единиц дыхательных мышц [10–12].

На фоне гипоксической активации раздражение ЗГЯ гипоталамуса вызывало повышение частоты импульсации у всех функционирующих ДН, которое

по сравнению с нормой было менее выражено не только по количеству нейронов, но и по возрастанию частоты импульсации. На данной высоте эффект раздражения ЛМЯ гипоталамуса на нейроны также был менее выраженным (см. табл. 2). Следует отметить, что гипоксическая активация импульсного разряда нейронов приводила к учащению дыхания, что является следствием снижения насыщения крови кислородом до 80–76 % (в норме 95–85 %) и возбуждения хеморецепторов аортальных и каротидных рефлексогенных зон, которые оказывают

активирующее влияние на нейроны ДЦ [13, 14]. Эта реакция может быть обусловлена как рефлекторным, так и непосредственным воздействием пониженного pO_2 на нервные клетки и деполяризацией их клеточной мембраны [10, 13, 14]. На этом фоне раздражение изучаемых ядер не вызывало заметных изменений дыхания. Если в норме раздражение гипоталамических ядер у 42 % животных вызывало учащение дыхания, а у 30 % – урежение, то на высоте 4000–5000 м, когда частота дыхания увеличивалась, раздражение изучаемых структур в 40 % случаев приводило к увеличению, а в 37 % – к уменьшению частоты дыхательных движений. Анализируя полученные результаты, можно прийти к заключению, что ослабление возбуждающего влияния раздражения гипоталамических ядер на фоне гипоксической активации, на высоте 4000–5000 м, возможно, является результатом механизмов обратной связи нисходящего модулирующего влияния гипоталамуса и, следовательно, своеобразной приспособительной реакцией с целью сохранения энергетического баланса в данной ситуации. Однако можно предположить также, что на этой стадии гипоксии имеет место усиление нисходящего тормозящего влияния коры на гипоталамус и продолговатый мозг, так как на этой высоте отмечается повышение активности нейронов мозговых структур, в том числе и корковых элементов, приводящее к ослаблению действия гипоталамических ядер [8, 15].

С другой стороны, дефицит кислорода может вызывать у нервных клеток собственную неспецифическую реакцию, которая заключается в последовательном усилении, спаде и прекращении спонтанной импульсной активности нейронов на фоне постепенной деполяризации клеточной мембраны. Это может быть вызвано нарушением метаболизма клеток в результате усиливающегося дефицита кислорода в тканях мозга [11, 16, 17].

Все описанные процессы, происходящие в сложной структурно-функциональной организации ЦНС, были направлены к одной цели – обеспечению приспособления организма к гипоксии, которое более наглядно выражалось при анализе экспериментальных данных, полученных на высоте 7500–8000 м, когда pO_2 во вдыхаемом воздухе составляет 64–58 мм рт. ст., а насыщение крови O_2 – 60–40 %. На этой высоте импульсная активность ДН продолговатого мозга резко подавлялась, что выражалось в уменьшении количества импульсов в залпе, а в ряде случаев наблюдалось полное угнетение их активности (см. табл. 2; рис. 3).

Изменения реакций нейронов на раздражение ЗГЯ и ДМЯ при гипоксии носили сходный характер (преимущественно активирующий), как и при раздражении ЛМЯ гипоталамуса. Результаты этих серий опытов представлены в табл. 1, 2.

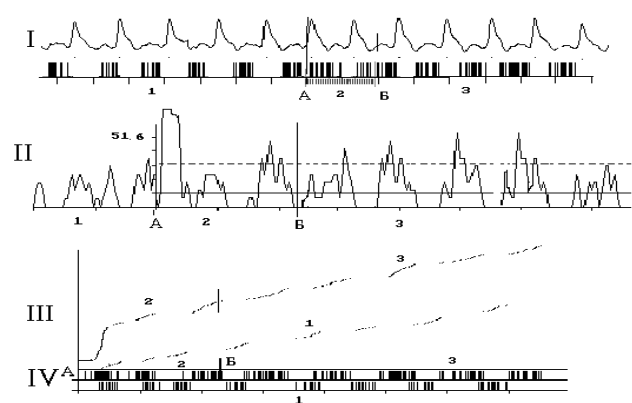


Рис. 1. Пре- и постстимульные характеристики импульсного потока ИН ДЦ продолговатого мозга при раздражении ЗГЯ в норме

Здесь и на рис. 2, 3: 1 – до стимуляции; 2 – в период стимуляции; 3 – после стимуляции. А – начало; Б – конец стимуляции.

I – нейрональная активность в процессе эксперимента с регистрацией внешнего дыхания (верхняя кривая); II – кривая скользящей частоты активности нейронов. По оси абсцисс – время, по оси ординат – частота. Сплошная линия – средняя частота (М); пунктирная линия – уровень 2SD.

III – кумулятивная кривая спайковой активности. Кумулятивная кривая дается для наглядной оценки периодов активации и торможения по изменению угла наклона постстимульной кривой по отношению к фоновой кривой. По оси абсцисс – время, по оси ординат – суммация спайков после стимуляции.

IV – спайковая активность в реальном времени

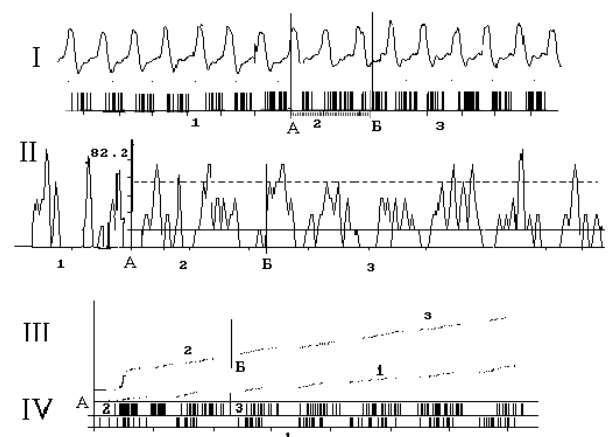


Рис. 2. Пре- и постстимульные характеристики импульсного потока ИН ДЦ продолговатого мозга при раздражении ЗГЯ на высоте 4000–5000 м

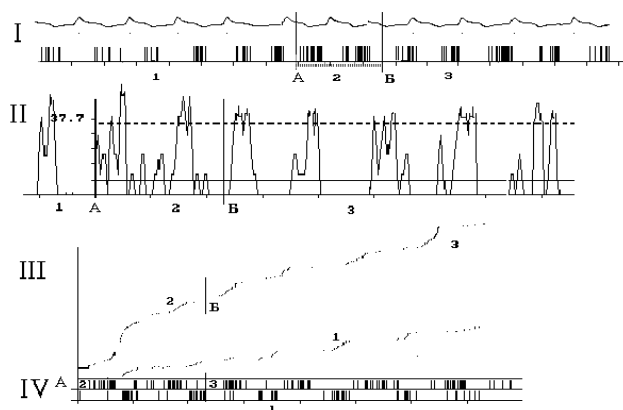


Рис. 3. Пре- и постстимульные характеристики импульсного потока ИН ДЦ продолговатого мозга при раздражении ЗГЯ на высоте 7500–8000 м

Данные о реакции нейронов на раздражение ЛМЯ гипоталамуса показывают, что в условиях тяжелой гипоксии, т.е. при угнетении функционального состояния нейронов ДЦ, ЛМЯ продолжает оказывать преимущественно активирующее влияние (см. табл. 1, 2).

Сравнительный анализ импульсной активности разных популяций нейронов ДЦ на высоте 7500–8000 м показал более высокую резистентность ИН по сравнению с ЭН. Неодинаковое поведение ИН и ЭН в условиях тяжелой гипоксии объясняется функциональными особенностями этих нейронов, обусловленными их возбудимостью, размерами клетки и структурой клеточной мембраны [11, 12, 18]. Повышенная устойчивость ИН к гипоксии находит свое отражение в изменении соотношений фаз вдоха и выдоха в параллельно регистрируемой пневмограмме. Было установлено, что изменение продолжительности дыхательного цикла в условиях гипоксии осуществляется в основном за счет фазы выдоха, в то время как длительность вдоха меньше подвергается изменениям. На высоте 4000–5000 м длительность дыхательного цикла уменьшается до $0,9 \pm 0,07$ с (в норме $1,06 \pm 0,12$ с). При этом длительность вдоха составляет $0,37 \pm 0,02$ с (в норме $0,4 \pm 0,03$ с), а выдоха – $0,53 \pm 0,04$ с (в норме $0,66 \pm 0,07$ с). На высоте 7500–8000 м длительность дыхательного цикла увеличивается до $1,34 \pm 0,18$ с, при этом длительность вдоха составляет $0,39 \pm 0,05$ с, а длительность выдоха – $0,95 \pm 0,12$ с. Недостоверность изменений некоторых данных можно объяснить тем, что частота дыхания, являясь интегральным показателем деятельности дыхательной системы, обусловлена функциональной активностью не единичного нейрона, а множества нейронов ДЦ продолговатого мозга [19].

При тяжелой стадии гипоксии, на фоне угнетения импульсной активности нейронов коры и подкорковых структур, в том числе гипоталамуса и ДЦ продолговатого мозга, раздражение гипоталамических ядер вызывает более выраженный облегчающий эффект на нейроны ДЦ по сравнению с данными на высоте 4000–5000 м. Можно согласиться, что многообразие потоков висцеральной афферентации, поступающее в гипоталамус, обеспечивает непрерывное коррелирующее и пусковое воздействие гипоталамуса на вегетативные функции и, в отличие от коры, гипоталамус, очевидно, постоянно участвует в управлении работами висцеральных систем организма [1, 2, 8]. Это предположение подтверждено результатами наших экспериментов, которые показали, что на высоте 7500–8000 м, при угнетении функционального состояния бульбарного ДЦ гипоталамус усиливает контроль активности дыхательных нейронов.

После возвращения животного в условия нормального атмосферного давления спустя 10–15 мин происходило постепенное восстановление исходной импульсной активности нейронов и дыхания, а также их реакций на раздражение.

Результаты наших опытов свидетельствуют о более или менее генерализованном диффузном распределении эрготропных механизмов гипоталамуса и об отсутствии четкого антагонизма в вегетативных реакциях, вызванных раздражением различных структур (заднего и среднего отделов) гипоталамуса. По данным литературы, в гипоталамусе имеются 2 антагонистические зоны – трофотропная, или парасимпатическая, и эрготропная, или симпатическая [20]. Представление о наличии симпатических и парасимпатических реципрокных механизмов, четко локализованных в ядерных структурах гипоталамуса, оспаривается рядом исследователей, которые отмечают, что гипоталамические механизмы интеграции эрготропных, или симпатических, и трофотропных, или парасимпатических, реакций располагаются во всех отделах гипоталамуса, с некоторой преимущественной концентрацией трофотропных зон в пределах передней и эрготропных – в пределах задней областей гипоталамуса [1, 2, 4, 8]. По мнению этих авторов, между всеми образованиями гипоталамуса имеются тесные, нередко двусторонние связи, что создает благоприятные условия для длительной циркуляции возбуждения по замкнутым нейронным цепям. Афферентная волна, поступающая к нейронам определенного ядра через многочисленные внутригипоталамические связи, также вовлекает клетки различных ядер гипоталамуса.

Через восходящие и нисходящие волокна мрамиллярной ножки осуществляется реципрокная связь гипоталамуса со структурами ствола мозга. Благодаря двусторонним связям с переднемозговыми и стволовыми структурами гипоталамус замыкает

их в единый комплекс [4]. Влияние гипоталамических ядер на функциональное состояние нейронов ДЦ может осуществляться как за счет конвергенции их эфферентных проекций на уровне ствола мозга, амигдалы, так и посредством прямых связей с ядрами продолговатого мозга, так как обнаружено, что волокна, берущие начало в ядрах задней области гипоталамуса в составе мамилотегментального тракта, обеспечивают связь гипоталамуса со структурами ствола мозга [3–5, 15].

Гипоталамус, регулируя функции вегетативной нервной системы, обеспечивает вегетативный компонент всех сложных реакций организма, в том числе и дыхания. Однако, как выяснилось, в гипоталамусе нет чисто респираторных точек активации или подавления функции системы дыхания. Полученные нами данные подтверждают мнение, что гипоталамические структуры входят в функциональные системы, формирующие целостные вегетопсихомоторные реакции и их вегетативные проявления на периферии могут содержать одновременно как симпатические, так и парасимпатические компоненты.

Выводы

В нормальном функциональном состоянии раздражение ядер заднего гипоталамуса (ЗГЯ, ЛМЯ и ММЯ), а также ДМЯ среднего гипоталамуса вызывает преимущественно активирующее влияние как на внешнее дыхание, так и на импульсную активность ЭН и ИН ДЦ продолговатого мозга.

При повышенной функциональной активности ДЦ активирующее влияние гипоталамических ядер на нейронную активность и на внешнее дыхание менее выражено.

При пониженной функциональной активности тестируемых нейронов облегчающее влияние гипоталамических ядер на их активность увеличивается.

В изученных нами гипоталамических структурах нет четкой локализации симпатических и парасимпатических зон, они распределены диффузно как в ядрах заднего, так и среднего гипоталамуса.

Список литературы

1. Баклаваджян О.Г. Нейронная организация гипоталамо-висцеральной рефлекторной дуги. Л., 1988.
Baklavajyan O.G. Neuronal organization of hypothalamo-visceral reflex arch. Leningrad, 1988.
2. Вальдман А.В., Грантынь А.А., Денисов Г.А. Нейрофармакология и физиология центральной регуляции дыхания // Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969. С. 405–476.
Valdman A.V., Grantin A.A., Denisov G.A. Neuropharmacology and physiology of central regulation of respiration // Neuropharmacology of central regulation processes. Leningrad, 1969. P. 405–476.
3. Меркулова Н.А. История развития учения о регуляции деятельности дыхательного центра супрабульбарными структурами // Вестн. Самар. гос. университета. 2002. Т. 24. № 2. С. 163–170.
Merkulova N.A. The history of the development of theory of respiratory center regulation by suprabulbar structures // Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta. 2002. T. 24. № 2. P. 163–170.
4. Нерсисян Л.Б. Супрабульбарные и нейрохимические механизмы регуляции активности дыхательных нейронов продолговатого мозга: Автореф. дис. д-ра биол. наук. Ереван, 1995.
Nersesyan L.B. Suprabulbar and neurochemical mechanisms of regulation of respiratory neurons activity of medulla oblongata: Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk. Yerevan, 1995.
5. Дорошенко Н.З., Майский В.А., Карцева А.Г. Новые данные об организации нисходящих гипоталамических путей, полученные методом двойного ретроградного мечения нейронов флюорохромами // Докл. Ан СССР. 1985. Т. 282. № 1. С. 232–236.
Doroshenko N.Z., Mayskiy V.A., Kartseva A.G. New data on organization of descending hypothalamic pathways formed by method of double retrograde marking of neurons with fluorochroms // Doklady AN SSSR. 1985. V. 282. № 1. P. 232–236.
6. Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Second Ed. Academic Press, 1986.
7. Galoyan A.A., Sarkisian J.S., Kipriyan T.K. et al. Protective effect of a new hypothalamic peptide against cobra venom and trauma-induced neuronal injury // Neurochem. Res. 2001. V. 26. № 8. P. 1023–1038.
8. Акопян Н.С. Электрофизиологическое исследование деятельности мозга при гипоксии. Ереван, 1987.
Akopyan N.S. Electrophysiological study of brain in hypoxia. Yerevan, 1987.
9. Крылова Н.В., Искренко И.А. Мозг и проводящие пути. М., 2004.
Krylova N.V., Iskrenko I.A. The brain and the pathways. Moscow, 2004.
10. Власова И.Г., Агаджанян Н.А. Адаптация к гипоксии на клеточно-тканевом уровне // Нур. Мед. Ж. 1995. V. 3. № 2. P. 6–10.
Vlasova I.G., Agajanyan N.A. Adaptation to hypoxia on the cell-tissue level // Nup. Med. J. 1995. V. 3. № 2. P. 6–10.
11. Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. М., 1980.
Safonov V.A., Efimov V.N., Chumachenko A.A. Neurophysiology of respiration. Moscow, 1980.
12. Сафонов В.А. Человек в воздушном океане. М., 2006.
Safonov V.A. The man in aerial ocean. Moscow, 2006.
13. Сергеев О.С. Реакция дыхательных нейронов крысы на гипоксический стимул // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1995. Т. 81. № 1. С. 48–55.
Sergeev O.S. The reaction of rats' respiratory neurons on hypoxic stimulation // Physiologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova. 1995. V. 81. № 1. P. 48–55.

14. Pizani A., Calabresi P., Bernardi G. Hypoxia in striatal and cortical neurones: membrane potential and Ca_2^+ measurements // *Neuroreport*. 1997. V. 8. № 5. P. 1143–1147.
15. Акопян Н.С., Адамян Н.Ю., Саркисян Н.В. и др. Влияние лимбических структур на дыхание в условиях гипоксии // *Успехи физиол. наук*. М., 2004. Т. 35. № 4. С. 41–48.
16. Акопян Н.С., Адамян Н.Ю., Саркисян Н.В. et al. The limbic mechanisms of regulations of respiratory neurons in hypoxia conditions // *Uspechy fiziologicheskikh nauk*. Moscow, 2004. T. 35. № 4. P. 41–48.
17. Тараканов И.А., Сафонов В.А. ГАМКергическая система и ее значение для регуляции дыхания // *Физиология человека*. 1998. Т. 24. № 5. С. 116–128.
18. Tarakanov I.A., Safonov V.A. GABA-ergic system and its definition for respiration regulation // *Fiziologiya cheloveka*. 1998. V. 24. № 5. P. 116–128.
19. Zavala-Tecuapetla C., Aguilera M.A. et al. Calcium-activated potassium currents differentially modulate respiratory rhythm generation // *Europ. J. of Neurosci*. 2008. V. 27. P. 2871–2884.
20. Hilaire G., Pbsaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals // *New Physiol. Sci*. 2003. V. 18. № 1. P. 23.
21. Hori T. Facilitation and inhibition of the medullary respiratory neurons // *Japan. J. Physiol*. 1966. V. 16. № 2. P. 436–449.
22. Hess W.R. Functional organization of the diencephalon. N.Y., 1957.

Поступила 10.10.2013

EFFECTS OF STIMULATING SOME DORSOHYPOTHALAMIC NUCLEI ON THE FIRING ACTIVITY OF BULBAR RESPIRATORY NEURONS DURING HYPOXIA

Karapetian M.A., Adamian N.Yu.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 35–42

To specify the respiration regulating function of the dorsal hypothalamus, response of the firing activity of neurons in the bulbar respiration center (BRC) and external respiration to stimulation of some dorsohypothalamic nuclei in rats with different levels of the functional activity was studied. Functional hyper- or hypoactivity was modeled in a laboratory pressure chamber. In the normal functional condition, i.e. at the standard atmospheric pressure (normoxia) and in low-oxygen atmosphere stimulation of the nuclei mainly led to activation of both external respiration and background electrical activity of BRC neurons. Slight reduction of inspired oxygen to simulate «ascent» to 4000–5000 m increased the neuronal activity in terms of the firing rate. In the situation, the moderating effect of hypothalamic nuclei stimulation was less evident than in normoxia, although it overrode its inhibitory action. As atmospheric oxygen continued going down to levels imitating the altitude of 7500–8000 m, the rats' functional activity was getting low which could not but affect neuronal firing. The firing rate decreased noticeably; yet, the facilitatory effect of hypothalamic nuclei stimulation was still present. After the return of animals to the normal atmospheric pressure, both the spontaneous rhythm of neuronal firing and reaction to stimulation gradually recovered their initial patterns.

Key words: hypothalamus, respiration, neuronal activity, hypoxia, functional condition.

УДК 001.891.5:599.323.4+537.39+591.175.6

РЕГИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ УРОВНЕЙ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ERK1/2 И ЭКСПРЕССИИ МИОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ФАКТОРОВ ПОСЛЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ИКРОНОЖНУЮ МЫШЦУ

Борзых А.А.¹, Кузьмин И.В.², Лысенко Е.А.¹, Виноградова О.Л.¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: borzykh.anna@gmail.com

Исследовали влияние высокочастотной электростимуляции седалищного нерва на уровень фосфорилирования киназ ERK1/2 и экспрессию мРНК миогенных регуляторных факторов MyoD и миогенина в красной (КИМ) и белой (БИМ) частях медиальной головки икроножной мышцы крысы. Использовали 2 режима стимуляции, одинаковые по длительности и суммарной выполняемой работе, но различающиеся по длительности и количеству сокращений мышцы и вследствие этого по механическому и метаболическому воздействию на мышцу. Показано, что увеличение количества фосфорилированных ERK1/2 наиболее выражено в БИМ при использовании режима с большим количеством кратковременных сокращений. Уровень экспрессии мРНК MyoD в одинаковой мере увеличивается в КИМ и БИМ при обоих режимах, тогда как экспрессия мРНК миогенина не изменяется. Таким образом, режим стимуляции с более выраженным механическим воздействием благоприятен для активации сигнального пути ERK в гликолитических мышечных волокнах.

Ключевые слова: икроножная мышца, стимуляция, ERK1/2, MyoD, миогенин.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т.48. № 2. С. 43–47.

Одним из основных эффектов силовой тренировки является увеличение мышечной массы в результате гипертрофии мышечных волокон (МВ). Гипертрофия может быть вызвана как непосредственно механическим воздействием на работающие мышцы [1], так и продуктами тканевого метаболизма, концентрация которых в работающей мышце существенно повышается [2]. Известно, что мышечное сокращение с интенсивностью всего 40 % от максимальной произвольной силы ограничивает мышечный кровоток [3], что может приводить к накоплению в мышце метаболитов и усиливать эффекты тренировки [4]. Важную роль в адаптивной гипертрофии мышц играют сателлитные клетки – стволовые клетки мышечной ткани [5]. Пролиферация сателлитных клеток

сопровождается активацией митоген-активируемых киназ ERK1/2 и повышением экспрессии миогенных регуляторных факторов (MyoD и миогенина).

Сигнальный путь ERK является одним из ключевых факторов, активирующих клеточный цикл и стимулирующих пролиферацию клеток. Активация ERK1/2 также приводит к блокированию апоптоза и способствует выживанию клеток, в том числе и в скелетных мышцах [6, 7]. В мышце уровень фосфорилирования ERK1/2 повышается в сателлитных клетках при активации их пролиферативной активности, например, вследствие интенсивной нагрузки и повреждения мышцы [5].

MyoD и миогенин – транскрипционные факторы, необходимые для пролиферации сателлитных клеток и их дифференцировки в МВ. Этот процесс является одной из причин гипертрофии мышцы и может индуцироваться различными повреждениями мышцы, в том числе происходящими и при силовой тренировке [5]. Экспрессия MyoD и миогенина также обнаруживается в ядрах зрелых МВ [8]. По всей видимости, в МВ они выполняют роль транскрипционных факторов, обеспечивающих высокий уровень экспрессии специфических для мышц белков [9].

В медиальной головке икроножной мышцы крысы МВ разных типов распределены неравномерно: красная (внутренняя) часть икроножной мышцы (КИМ) содержит 20–25 % МВ I типа, 51 % быстрых окислительных МВ IIa типа и только 1 % МВ IIb типа, а белая (поверхностная) часть икроножной мышцы (БИМ) состоит на 90 % из МВ IIb типа и не содержит МВ I типа [10, 11]. Сопоставление изменений, развивающихся в КИМ и БИМ, позволяет выявлять специфичность влияния различных экспериментальных воздействий на окислительные и гликолитические МВ.

Таким образом, целью данной работы было исследование влияния 2 режимов высокочастотной стимуляции нерва, различающихся вкладом механического и метаболического воздействия, на активность митоген-активируемых киназ ERK1/2, а также на экспрессию MyoD и миогенина в БИМ и КИМ.

Методика

Исследования проводили на 8 самцах крыс линии Вистар с массой тела 466 ± 15 г. Протокол эксперимента был одобрен Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Регистрация силы сокращения мышцы при раздражении моторного нерва. За основу была взята методика авторов работы [12]. Крыс наркотизировали уретаном (1,2 г/кг, внутривенно) и располагали на подогреваемом столике для поддержания ректальной температуры на уровне $36\text{--}38^\circ\text{C}$. Для электрического раздражения седалищного нерва использовали манжетку с электродами оригинальной конструкции, при этом перерезали все веточки нерва, кроме идущей к медиальной головке икроножной мышцы. Нерв раздражали прямоугольными импульсами (амплитуда 2 В, длительность 0,1 мс), формируемыми с помощью электростимулятора ЭСЛ-2 (СССР), оснащенного специально сконструированным контроллером. Выбранная амплитуда импульсов вдвое превышала уровень, необходимый для сокращения с максимальной силой, что обеспечивало рекрутирование всех двигательных единиц мышцы.

Для стимуляции использовали 2 режима, строго уравниваемые по продолжительности (15 мин) и суммарной длительности стимуляции (50 с). Для обеспечения значительного механического воздействия на мышцу использовали режим, состоящий из 50 пачек импульсов длительностью 1 с, разделенных интервалами в 17 с. Режим для моделирования метаболических эффектов, вызываемых ограничением кровотока в работающей мышце, состоял из 5 пачек импульсов длительностью 10 с, разделенных интервалами 170 с. Частота импульсов в пачке в обоих случаях была равной 100 Гц. Силу сокращения мышцы измеряли тензометрическим датчиком оригинальной конструкции, сигнал от которого регистрировали на компьютере с помощью АЦП E14-140 (L-Card, Россия) и программы PowerGraph 3,3 (ДиСофт, Россия). Предварительное растяжение мышцы устанавливали на уровне, оптимальном для развития мышечной силы (50 г).

Через 2 ч после завершения стимуляции крыс декапитировали под наркозом, извлекали медиальные головки икроножных мышц стимулированной и контралатеральной (нестимулированной) конечностей. Фрагменты ткани БИМ и КИМ быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C до проведения анализа.

Определение количества фосфорилированных ERK1/2 методом Вестерн-блот. Образцы замороженных мышц измельчали с помощью криотома (Leica, Германия) и растворяли в ледяном лизирующем буфере RIPA (Santa Cruz, США), содержащем ингибиторы протеиназ и фосфатаз. Образцы, содержащие 20 мкг общего белка, подвергали электрофорезу в 10 %-ном полиакриламидном геле в

присутствии SDS и переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Santa Cruz, США). «Забивку» мембраны проводили в течение 1 ч в 5 %-ном растворе обезжиренного молока (Applichem, Германия). В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела против ERK1/2 и фосфо-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (Cell Signaling, США) в разведении 1 : 500, инкубацию проводили в течение ночи при $+4^\circ\text{C}$. Дальнейшую инкубацию осуществляли в течение 1 ч при $+25^\circ\text{C}$ со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (Cell Signaling, США) в разведении 1 : 5000. Мембрану обрабатывали раствором ECL-реагента (1,25 мМ люминол, 0,2 мМ кумаровая кислота, 100 мМ Tris-HCl pH = 8,5; 0,009 % перекись водорода) и фиксировали люминесценцию с помощью медицинской рентгеновской пленки (Kodak, США). Уровень сигнала (суммарный для обеих форм ERK) оценивали денситометрически в программе ImageJ (США).

Исследование содержания мРНК методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Эксперименты проводили по ранее описанной методике [13]. Последовательности прямых и обратных праймеров для референтных (β -актин, RPLP0) и исследуемых генов (MyoD и миогенин) взяты из статей [13–15]. Праймеры синтезированы в ЗАО «Евроген» (Россия).

Экстракцию тотальной РНК осуществляли с помощью набора RNeasy Mini kit (Qiagen, Германия) с последующим измерением концентрации РНК на спектрофотометре (SmartSpec Plus, BioRad, США). Отсутствие деградации РНК проверяли с помощью электрофореза в агарозном геле. После выравнивания концентрации РНК проводили обработку ДНКазой I (Fermentas, США), далее 100 нг РНК использовали для синтеза кДНК с помощью набора ОТ-1 («Синтол», Россия). Для контроля контаминации образцов геномной ДНК для каждой пары праймеров проводили ПЦР образцов, не прошедших обратную транскрипцию.

Количественную ПЦР выполняли в амплификаторе Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Австралия). Для всех продуктов ПЦР проводили анализ кривых плавления и определение размера амплификатов с помощью электрофореза в агарозном геле. Определение количества мРНК исследуемых генов относительно 2 референтных генов было выполнено методом $\Delta\Delta C_t$.

Обработка полученных данных. Данные по содержанию белков и мРНК выражали в долях от среднего по выборке для БИМ контралатеральной конечности при стимуляции с длительностью пачек 1 с.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в тексте и на рисунках приведены в виде среднего и ошибки среднего.

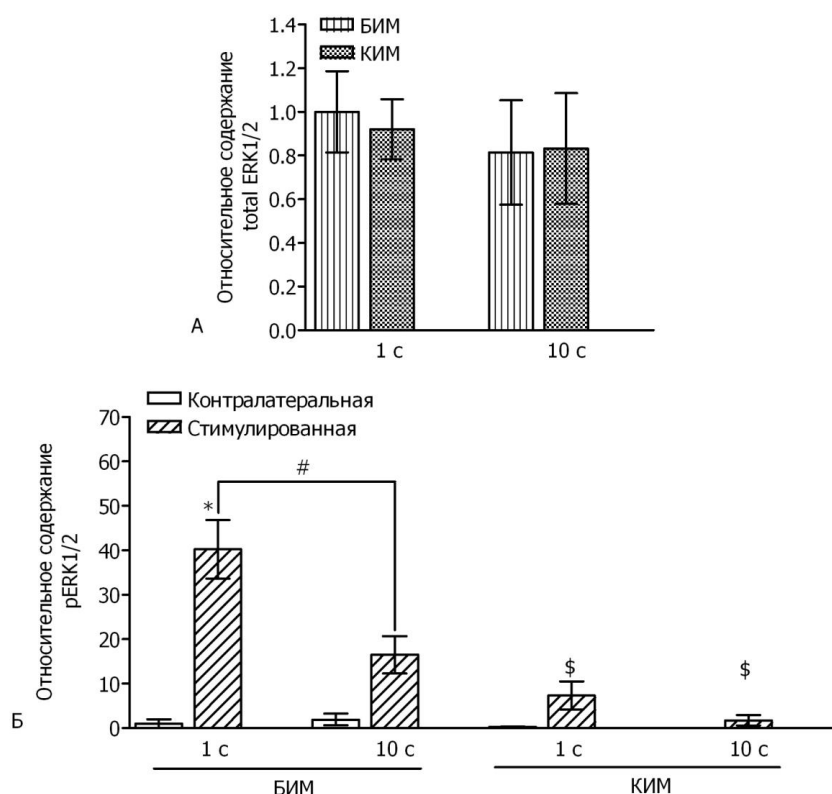


Рис. 1. Относительный уровень содержания белка ERK1/2 в контралатеральной конечности (А) и фосфорилированных ERK1/2 (Б) в белой и красной частях медиальной головки икроножной мышцы (БИМ и КИМ соответственно) после электрической стимуляции с разной длительностью пачек импульсов. Здесь и на рис. 2 по оси абсцисс – длительность пачек импульсов; * – $p < 0,05$ по сравнению со значением для контралатеральной мышцы той же группы крыс; # – $p < 0,05$ по сравнению со стимулированной мышцей в группе с длительностью пачек импульсов 1 с; \$ – $p < 0,05$ по сравнению с белой частью икроножной мышцы при такой же длительности пачек импульсов

Результаты и обсуждение

При обоих режимах стимуляции наблюдалось сопоставимое по величине утомление икроножной мышцы: при длительности пачки импульсов 1 с сила сокращения снижалась в среднем на 36 %, а при длительности пачки импульсов 10 с – на 28 %. Суммарная работа, выполненная мышцей за время стимуляции, не различалась в 2 режимах (24 ± 1 и 21 ± 4 кг/с соответственно).

Различий в тотальном содержании белка ERK1/2 между КИМ и БИМ контралатеральной конечности обнаружено не было (рис. 1, А). Данные литературы по уровню содержания тотальной ERK1/2 в волокнах разного типа противоречивы. В работах [16, 17] было показано более высокое содержание ERK1/2 в мышцах, состоящих из медленных МВ, тогда как в работе [18] утверждается, что уровень экспрессии ERK1/2 не различается в разных типах МВ. Содержание фосфорилированных ERK1/2 в контралатеральной конечности в обеих группах крыс

оказалось сравнительно невысоким и не различалось между КИМ и БИМ (рис. 1, Б).

Стимуляция нерва сопровождалась повышением уровня фосфорилирования ERK1/2 в мышечной ткани, различающимся в БИМ и КИМ. Количество фосфорилированных ERK1/2 при стимуляции с длительностью пачек импульсов 1 с в БИМ стимулированной конечности значительно выше, чем в контралатеральной конечности, и выше, чем в БИМ при стимуляции с длительностью пачек импульсов 10 с (см. рис. 1, Б). При этом в КИМ не наблюдалось увеличения уровня фосфорилирования ERK1/2 по сравнению с контралатеральной конечностью и различий между 2 режимами стимуляции (см. рис. 1, Б). При обоих режимах стимуляции количество фосфорилированных ERK1/2 в КИМ стимулированной конечности значительно ниже, чем в БИМ (см. рис. 1, Б).

Стимуляция с длительностью пачек импульсов 1 с в большей степени влияет на уровень фосфорилирования ERK1/2 в БИМ, чем стимуляция с длительностью пачек импульсов 10 с. Вероятно, причиной этого является более выраженное механическое повреждение мышцы при использо-

вании режима стимуляции, приводящего к большему количеству сокращений мышцы. Важно отметить, что увеличение уровня фосфорилирования ERK1/2 более выражено в БИМ, чем в КИМ, притом что содержание тотальной ERK1/2 в обеих частях мышцы одинаково. Эта особенность может быть связана с различной чувствительностью БИМ и КИМ к действию факторов, способствующих активации ERK1/2.

Таким образом, фосфорилирование ERK1/2 может свидетельствовать о повышении пролиферативной активности сателлитных клеток [5]. Кроме того, ERK1/2 может быть необходима для защиты МВ от апоптоза при повреждении мышцы в результате физической нагрузки.

В результате стимуляции уровень экспрессии MyoD повышался в БИМ (рис. 2, А) и КИМ (рис. 2, Б) стимулированной конечности независимо от применявшегося режима. Уровень экспрессии миогенина не изменялся при обоих режимах стимуляции как в БИМ (рис. 2, В), так и в КИМ (рис. 2, Г).

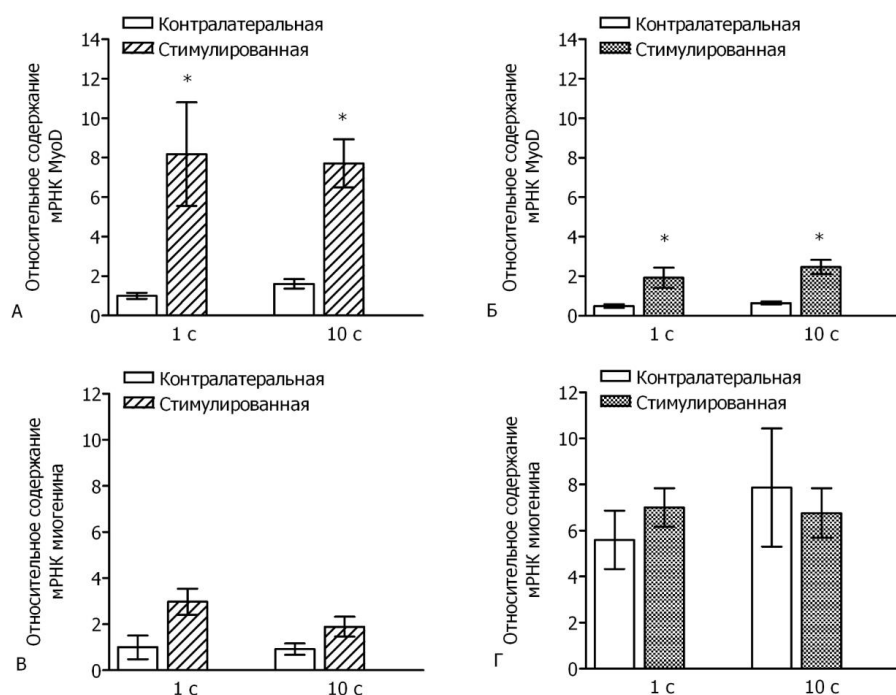


Рис. 2. Относительный уровень экспрессии мРНК MyoD и миогенина в белой (А, В) и красной (Б, Г) частях медиальной головки икроножной мышцы после электрической стимуляции с разной длительностью пачек импульсов

Повышение экспрессии MyoD может быть связано с ускорением пролиферации сателлитных клеток [5], а также с ускорением синтеза в зрелых МВ специфичных для них белков, например, в тяжелых цепях миозина, экспрессия которых контролируется MyoD и миогенином [9], т.е. с процессами, приводящими к гипертрофии МВ. Различия в механическом и метаболическом воздействиях на мышцу при 2 режимах стимуляции не оказывают значительного влияния на характер изменения экспрессии MyoD.

Итак, использование режима с длительностью пачек импульсов 1 с приводит к увеличению фосфорилирования ERK1/2 в БИМ и как следствие активации восстановительных и защитных процессов. Наблюдаемый эффект может быть связан в первую очередь с механическим повреждением мышцы в результате большого количества сокращений, выполненных мышцей. Использование режима стимуляции с длительностью пачек импульсов 10 с, направленного на ограничение кровотока, не приводит к более выраженным эффектам, чем механическое воздействие при применении режима с длительностью пачек импульсов 1 с. Наблюдаемые различия в уровне фосфорилирования ERK1/2 между КИМ и БИМ связаны с различиями в регуляции сигнального пути ERK в окислительных и гликолитических МВ.

Выводы

1. Высокочастотная электростимуляция седалищного нерва в 2 режимах: с короткими 1-секундными и длительными 10-секундными пачками импульсов (механическое и метаболическое воздействия, соответственно) – в одинаковой мере влияет на уровень экспрессии мРНК MyoD в КИМ и БИМ. Экспрессия мРНК миогенина при этом не изменяется в обеих мышцах.

2. При использовании режима с короткими пачками импульсов обнаружено выраженное увеличение количества фосфорилированных ERK1/2 в БИМ.

3. Режим стимуляции с более выраженным механическим воздействием (1-секундные пачки импульсов) благоприятен для активации

сигнального пути ERK в гликолитических МВ.

Работа проводилась при поддержке РФФИ (грант 12-04-31215-мол_а) и Программы № 7 Президиума РАН «Механизмы интеграции молекулярных систем при реализации физиологических функций» с использованием оборудования, приобретенного за счет средств «Программы развития Московского университета».

Список литературы

1. Goldspink G. Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation // *Physiol. (Bethesda)*. 2005. V. 20. P. 232–238.
2. Lu S.S., Lau C.P., Tung Y.F. et al. Lactate and the effects of exercise on testosterone secretion: evidence for the involvement of a cAMP-mediated mechanism // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997. V. 29. № 8. P. 1048–1054.
3. Тхоревский В.И. Гемодинамика при мышечной деятельности: Метод. разработка. для студентов и слушателей ФПК ГЦОЛИФКа / В.И. Тхоревский, ред. М., 1991. С. 49.
4. Tkhorovskiy V.I. Hemodynamics during physical activity: Methodological guidance for students and trainees of FPK GTSOLIFK / V.I. Tkhorovskiy, ed. Moscow, 1991. P. 49.
5. Takarada Y., Sato Y., Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2002. V. 86. № 4. P. 308–314.

5. Zanou N., Gailly P. Skeletal muscle hypertrophy and regeneration: interplay between the myogenic regulatory factors (MRFs) and insulin-like growth factors (IGFs) pathways // *Cell Mol. Life Sci.* 2013. V. 70. № 21. P. 4117–4130.

6. Ronda A.C., Vasconsuelo A., Boland R. Extracellular-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinases are involved in the antiapoptotic action of 17 beta-estradiol in skeletal muscle cells // *J. Endocrinol.* 2010. V. 206. № 2. P. 235–246.

7. Yang X., Wei A., Liu Y. et al. IGF-1 protects retinal ganglion cells from hypoxia-induced apoptosis by activating the Erk-1/2 and Akt pathways // *Mol. Vis.* 2013. V. 19. P. 1901–1912.

8. Ishido M., Kami K., Masuhara M. Localization of MyoD, myogenin and cell cycle regulatory factors in hypertrophying rat skeletal muscles // *Acta Physiol. Scand.* 2004. V. 180. № 3. P. 281–289.

9. Gundersen K. Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2011. V. 86. № 3. P. 564–600.

10. Bloemberg D., Quadrilatero J. Rapid determination of myosin heavy chain expression in rat, mouse, and human skeletal muscle using multicolor immunofluorescence analysis // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 4. P. e35273–e35284.

11. Борзых А.А., Кузьмин И.В., Мартыанов А.А. и др. Изменения в дыхательных и локомоторных мышцах у крыс при аэробной беговой тренировке с постоянной скоростью и в интервальном режиме // *Биофизика.* 2012. Т. 57. № 5. С. 880–887.

Borzykh A.A., Kuzmin I.V., Mart'ianov A.A. et al. Changes of rat respiratory and locomotory muscles during aerobic exercise in continuous and interval regimens // *Biofizika.* 2012. V. 57. № 5. P. 880–887.

12. MacIntosh B.R., Esau S.P., Holash R.J., Fletcher J.R. Procedures for rat in situ skeletal muscle contractile properties // *J. Vis. Exp.* 2011. V. 56. P. e3167.

13. Борзых А.А., Гайнуллина Д.К., Кузьмин И.В. и др. Сравнительный анализ экспрессии генов в локомоторных мышцах и диафрагме крысы // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2012. Т. 98. С. 1587–1594.

Borzykh A.A., Gaynullina D.K., Kuzmin I.V. et al. Comparative analysis of gene expression in rat locomotor muscles and diaphragm // *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova.* 2012. V. 98. № 12. P. 1587–1594.

14. Heinemeier K.M., Olesen J.L., Haddad F. et al. Effect of unloading followed by reloading on expression of collagen and related growth factors in rat tendon and muscle // *J. Appl. Physiol.* 2009. V. 106. № 1. P. 178–186.

15. Kim I., Yang D., Tang X., Carroll J.L. Reference gene validation for qPCR in rat carotid body during postnatal development // *BMC Res. Notes.* 2011. V. 4. P. 440–448.

16. Wretman C., Widegren U., Lionikas A. et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways by isometric contractions in isolated slow- and fast-twitch rat skeletal muscle // *Acta Physiol. Scand.* 2000. V. 70. № 1. P. 45–49.

17. Atherton P.J., Higginson J.M., Singh J., Wackerhage H. Concentrations of signal transduction proteins exercise and insulin responses in rat extensor digitorum longus and soleus muscles // *Mol. Cell Biochem.* 2004. V. 261. № 1–2. P. 111–116.

18. Tsutaki A., Ogasawara R., Kobayashi K. et al. Effect of intermittent low-frequency electrical stimulation on the rat gastrocnemius muscle // *Biomed. Res. Int.* 2013. P. 480–620.

Поступила 21.01.2014

REGIONAL DIFFERENCES IN THE LEVEL OF ERK1/2 PHOSPHORYLATION AND EXPRESSION OF THE MYOGENIC REGULATORY FACTORS FOLLOWING ELECTROSTIMULATION WITH DIFFERENT MECHANIC AND METABOLIC ACTION ON THE GASTROCNEMIUS MUSCLE

Borzykh A.A., Kuz'min I.V., Lysenko E.A., Vinogradova O.L.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 43–47

Effect of high-frequency electrical stimulation of the sciatic nerve on ERK1/2 kinase phosphorylation and mRNA expression in MyoD (myogenic regulation factor) and myogenin in the red (RGM) and white (WGM) parts of the medial head in rat's m. gastrocnemius was studied. Two stimulation regimes were equalized both lengthwise and in total effort but differed in duration and number of contractions and, therefore, in mechanic and metabolic effects on the muscle. It was shown that growth of the number of phosphorylated ERK1/2 was particularly high in WGM due to application of the protocol for multiple short-time contractions. Whatever the stimulation regime, MyoD mRNA expression in RGM and WGM increases to the same extent, whereas myogenin mRNA expression does not change. Consequently, the regime with the predominantly mechanic effect is favorable to activation of the ERK signaling pathway in glycolytic myofibers.

Key words: m. gastrocnemius, stimulation, ERK1/2, MyoD, myogenin.

УДК: 628.166

ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЕ ВОДЫ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СВЧ-ЭНЕРГИИ И АКТИВНОГО ХЛОРА, ОБРАЗУЮЩЕГОСЯ ПРИ ЕЕ ЭЛЕКТРОЛИЗЕ

Климарев С.И., Синяк Ю.Е.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: klimarev2006@gmail.com

В данной статье приводятся результаты исследований комбинированного воздействия на зараженную воду СВЧ-энергии и остаточного свободного (активного) хлора, образующегося при электролизе, на хлорсодержащие соли, растворенные в воде.

Целью исследования являлось изучение влияния данных элементов на комбинированный обеззараживающий эффект при обработке воды. Показано, что комбинация указанных воздействий приводит к гибели микроорганизмов, оставляя без изменений физико-химический состав обрабатываемой воды и питательной среды. Предложенный способ обеззараживания может быть использован в практике водоподготовки и в микробиологии для культивирования микроорганизмов.

Ключевые слова: сверхвысокая частота (СВЧ), СВЧ-устройство, электролиз, остаточный свободный (активный) хлор, обеззараживание, микроорганизмы, вода.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 48–51.

Использование СВЧ-энергии для обеззараживания воды не только дополняет арсенал уже существующих воздействий, но и является одним из наиболее эффективных методов дезинфекции питьевой воды, особенно в комбинации с другими физико-химическими факторами воздействия.

В исследовательской практике параллельно с выяснением антимикробного воздействия СВЧ-энергии были проведены эксперименты по интенсификации бактерицидного действия СВЧ-энергии в комбинации с серебром в ионной форме с использованием серебряной проволоки; с перекисью водорода; с электролизом.

Как правило, комбинация 2 или более факторов воздействия приводит, например, к снижению температуры обеззараживания воды по сравнению только с СВЧ-обработкой, снижению времени воздействия на зараженную воду до нескольких секунд, снижению энерготрат и увеличению производительности процесса обеззараживания.

Хорошо известно бактерицидное действие серебра на микроорганизмы, находящиеся в покоящейся воде [1]. Кинетика отмирания бактерий в этом

случае зависит от концентрации серебра в воде, время их гибели при этом может составлять от нескольких минут до нескольких часов. Этот метод консервации воды серебром много лет используется при приготовлении воды для экипажей космических станций. Применение СВЧ-энергии для нагрева воды в этом случае априори принесет положительный эффект, что может иметь значение при осуществлении полетов вне земной орбиты, когда пополнить запасы воды будет невозможно.

Добавление перекиси водорода в воду в небольших количествах (0,05–0,015 %) в сочетании с воздействием СВЧ-энергии также приводит к снижению температуры обеззараживания, при этом следов перекиси водорода в воде после нагрева не остается [2]. К некоторому неудобству этих методов можно отнести необходимость дозирования реагентов перед проведением комбинированного воздействия на воду с целью ее обеззараживания.

В данной статье приводятся результаты исследований комбинированного воздействия на зараженную воду СВЧ-энергии в сочетании с остаточным свободным (активным) хлором, образующимся в результате воздействия электролиза на хлорсодержащие соли, растворенные в воде. Следует подчеркнуть, что комбинированное воздействие в перечисленных выше случаях осуществлялось в потоке зараженной воды.

Методика

При проведении исследований использовали СВЧ-генератор мощностью 1 кВт и частотой 2450 ± 50 МГц. В экспериментальной установке применялось волноводное устройство tandemного типа, состоящее из проходного СВЧ-устройства и концевой согласованной нагрузки (КСН). Конструктивно проходное СВЧ-устройство для нагрева воды и КСН выполнены в едином волноводе и расположены друг за другом. КСН в этом случае является своеобразным предохранителем и ассимилирует непоглощенную в проходном СВЧ-устройстве энергию. Проходное СВЧ-устройство и КСН представляют собой волновод из меди сечением 45×90 мм с фланцем на одном конце и заглушкой – на другом, широкие стенки

Таблица 1

Технологические параметры воздействия на воду СВЧ-энергии и электролиза

Кон. темп. воды t , °C	Расход воды Q , мл/мин	СВЧ-мощн., погл. водой $W_{\text{СВЧ}}$, Вт	Фактор воздействия								
			1			2			3		
			Биоконтроль		C_{Cl_2} , мг/л	Биоконтроль		C_{Cl_2} , мг/л	Биоконтроль		C_{Cl_2} , мг/л
			СВЧ + 0,25 А	0,25 А		СВЧ + 0,5 А	0,5 А		СВЧ + 1 А	1 А	
90	115	542,8	-	+	0,35	-	±	1,06	-	-	1,65
80	150	583,5	-	+	0,26	-	±	0,85	-	-	1,4
70	175	595,6	±	+	0,22	-	+	0,66	-	±	1,2
60	235	630,8	+	+	0,19	±	+	0,43	-	±	1
50	350	716,1	+	+	0,17	+	+	0,26	+	+	0,73
40	575	768,8	+	+	0,15	+	+	0,2	+	+	0,39

Примечание. - – отсутствие микроорганизмов в воде; ± – наличие микроорганизмов в воде до 100 КОЕ/мл; + – наличие микроорганизмов в воде выше 100 КОЕ/мл.

которого по центру под углом 30–45° пересекают трубки для прохода воды из радиопрозрачного материала (кварцевого, молибденового стекла, фторопласта) диаметром 10–12 мм. Толщина стенок волновода 2 мм. Через КСН пропускают водопроводную воду с постоянной скоростью.

В качестве электролизера при комбинации с СВЧ-энергией использовали устройство с коаксиальным расположением электродов. Отрицательный потенциал подводился к электроду, имеющему форму трубки с внутренним диаметром 10 мм и длиной 100 мм. Положительный потенциал подводился к электроду, выполненному в виде стержня диаметром 5 мм, который располагался внутри трубки соосно с ней. Таким образом, между электродами образовывался равномерный зазор в 2,5 мм для пропуска обрабатываемой воды. Внутренний электрод изолирован от внешнего с помощью изоляторов из фторопласта марки Ф4 с окнами для прохода воды. Материал электродов – нержавеющая сталь. Питание электролизера осуществляли от источника постоянного тока с плавной регулировкой от 0 до 15 А. Значение тока в электролизере регистрировали прибором М366, класс точности 1,0; напряжение контролировали приборами типа М4200, класс точности 2,5. Электролизер был подсоединен непосредственно к входному штуцеру трубки проходного СВЧ-устройства посредством манжеты из силиконового шланга, обеспечивая проход обрабатываемой воды при комбинированном воздействии СВЧ-энергии и электролиза. Перед электролизером, после него и на выходе проходного СВЧ-устройства были установлены термометры по ГОСТ 215-57 и ГОСТ 215-73 для регистрации температуры воды с ценой деления 0,1 и 1 °C. Расход воды фиксировался ротаметром типа РЭС 3 с погрешностью измерения 5 %.

Регистрацию основных технологических параметров (начальной температуры воды, температуры воды после электролизера и СВЧ-устройства; расхода воды; тока и напряжения электролизера, а также отбор проб воды на микробиологический анализ и на наличие активного хлора в воде) производили при дискретных значениях температуры воды, а именно: 90, 80, 70, 60, 50 и 40 °C. Количество энергии, поглощенной водой после прохождения через электролизер, СВЧ-устройство, а также в КСН, определяли по уравнению теплового баланса. Исследования проводили при значениях тока электролизера 0,25; 0,5 и 1 А.

Среднее значение исходной температуры воды в ходе экспериментов составляло ~20,7 °C. Водопроводную воду для проведения исследований объемом по 5 л предварительно дехлорировали путем отстаивания в течение 24 ч. В качестве тест-микробов добавляли ассоциацию микроорганизмов *E. Coli*, *St. aureus*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter*, *Micrococcus*, *Aeromonas*, *Citrobacter* в концентрации 500 000 КОЕ/мл.

Результаты и обсуждение

В соответствии с изложенной методикой были проведены исследования динамики образования остаточного свободного (активного) хлора в результате электролиза воды и использования его как фактора самостоятельного воздействия на воду с целью ее обеззараживания, так и совместно с СВЧ-энергией. В соответствии с работой [3] его концентрация не должна превышать 0,3–0,5 мг/л обрабатываемой воды.

Основные технологические параметры этого процесса приведены в табл. 1.

Таблица 2

Содержание аминокислот (в мг/л) в образцах питательной среды, обработанной СВЧ-энергией и электролизом при токе 0,75 А

Аминокислота	Номер пробы				
	1 (контр.)	2	3	4	5
Изолейцин	0,3	-	0,31	0,33	0,31
Лейцин	0,29	-	0,31	0,28	0,33
Валин	0,22	0,24	0,21	0,22	0,23
Метионин	0,15	0,2	0,12	0,11	0,12
Тирозин	0,22	-	0,19	0,22	0,22
Фенилаланин	0,22	-	0,17	0,18	0,21
Цистин	0,21	0,2	0,16	0,14	0,15
Лизин	0,37	0,24	0,3	0,37	0,30
Гистидин	0,26	-	0,21	0,19	0,22

Как видно из табл. 1, антимикробные свойства только электролиза повышаются с увеличением тока электролизера и соответственно с увеличением выделения активного хлора в обрабатываемую воду. Так, при токе электролизера 0,25 А полного обеззараживающего эффекта не отмечали скорее всего, из-за низкой концентрации активного хлора в воде (0,15–0,35 мг/л). Увеличение тока электролизера до 0,5 А приводило к снижению количества микроорганизмов ниже 100 КОЕ/мл (знак ±) при расходах воды 115 и 150 мл/мин и значениях активного хлора 1,06 и 0,85 мг/л. Увеличение тока электролизера до 1 А давало эффект полного обеззараживания. Однако при таких расходах воды количество активного хлора увеличивалось до 1,4–1,65 мг/л, что значительно превышало его допустимые значения [3], а также приводило к нежелательному повышению газовыделения при разложении воды.

При комбинированном воздействии на воду СВЧ-энергии и электролиза полный обеззараживающий эффект при токе электролизера 0,25 А наблюдался при температуре воды 80 °С, СВЧ + 0,5 А – при 70 °С и СВЧ + 1 А – при 60 °С.

С учетом проведенных исследований можно сделать вывод, что предпочтительным режимом для обеззараживания воды можно считать сочетание воздействия СВЧ-энергии с электролизом при токе 0,5 А. В этом случае значение температуры воды при концентрации активного хлора 0,3–0,5 мг/л соответствует 53–62 °С, что близко к режиму полного уничтожения микроорганизмов.

В работе [4] было показано, что комбинация воздействия СВЧ-энергии и электролиза практически не приводит к изменению физико-химических свойств воды и питательной среды (табл. 2), что позволяет использовать ее для культивирования

микроорганизмов. Однако в этих исследованиях не было оценено влияние активного хлора на микроорганизмы в сочетании с СВЧ-энергией, а также влияние этих факторов комбинированного воздействия на аминокислоты, находящиеся в питательной среде.

Проведенные эксперименты позволили устранить этот недостаток, о чем свидетельствуют экспериментальные данные, представленные в табл. 2 [5]. С учетом предыдущих исследований в этой серии экспериментов сила тока при электролизе была незначительно повышена до 0,75 А. Из табл. 2 следует, что комбинированное воздействие СВЧ-энергии и электролиза практически не влияет на наличие и состав аминокислот в питательной среде, что подтверждает щадящее влияние этой комбинации на обрабатываемую питательную среду.

Выводы

Комбинированное воздействие таких факторов, как СВЧ-энергия, остаточный свободный (активный) хлор, влияет только на уничтожение микроорганизмов, оставляя без существенных изменений физико-химический состав обрабатываемых жидкостей (воды, питательной среды).

Работа выполнена в рамках базовой НИР РАН, номер гос. регистрации 01201373016.

Список литературы

1. Кульский Л.А. Серебряная вода. Киев, 1977. *Kul'skiy L.A. Silver Water. Kiev, 1977.*
2. Заблоцкий Л.Л., Лобанов А.Г., Попов В.В. и др. Способ стерилизации воды. Авт. св. СССР № 610797. 1976.

Zablockiy L.L., Lobanov A.G., Popov V.V. et al. Method of water sterilization. Avtorskoe svidetelstvo. USSR. № 610797. 1976.

3. СанПиН 2.1.4. 1074-01.

Sanitarnye pravila i normy 2.1.4. 1074-01.

4. *Заблоцкий Л.Л., Климарев С.И., Лобанов А.Г. и др.* Способ стерилизации воды. Авт. св. СССР № 715491. 1979.

Zablockiy L.L., Klimarev S.I., Lobanov A.G. et al. Method of water sterilization. Avtorskoe svidetelstvo. USSR № 715491. 1979.

5. *Климарев С.И., Королева В.И., Королев И.А. и др.* СВЧ-стерилизатор. Патент на полезную модель № 130224. 2013.

Klimarev S.I., Koroleva V.I., Korolev I.A. et al. UHF-sterilizer. Patent № 130224. 2013.

Поступила 12.02.2014

WATER DISINFECTION BY THE COMBINED EXPOSURE TO SUPER-HIGH FREQUENCY ENERGY AND AVAILABLE CHLORINE PRODUCED DURING WATER ELECTROLYSIS

Klimarev S.I., Sinyak Yu.E.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 48–51

The article reports the results of studying the effects on polluted water of SHF-energy together with the residual free (active) chlorine as a by-product of electrolysis action on dissolved chlorine-containing salts.

Purpose of the studies was to evaluate input of these elements to the water disinfection effect. The synergy was found to kill microorganisms without impacts on the physicochemical properties of processed water or nutrient medium; therefore, it can be used for water treatment, and cultivation of microorganisms in microbiology.

Key words: super-high frequency (SHF), SHF-device, electrolysis, residual (active) chlorine, disinfection, microorganisms, water.

УДК 001.829.786+561.521.6+53.082+53.07

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЯ ДОЗЫ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО СПЕКТРА НЕЙТРОНОВ ВНУТРИ РОССИЙСКОГО СЕГМЕНТА МЕЖДУНАРОДНОЙ КОСМИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ «МАТРЕШКА-Р» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПУЗЫРЬКОВЫХ ДЕТЕКТОРОВ В ПЕРИОД ЭКСПЕДИЦИЙ МКС-24–34

Хулапко С.В.^{1,2}, Лягушин В.И.², Архангельский В.В.¹, Шуршаков В.А.¹, Смит М. (Smith M.)³, Инг Х. (Ing H.)³, Машрафи Р. (Machrafi R.)⁴, Николаев И.В.²

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

²РКК «Энергия» им. С.П. Королева, г. Королев, Россия

³Баббл Текнолоджи, штат Онтарио, Канада

⁴Технологический институт при Университете штата Онтарио, Канада

E-mail: shurshakov@inbox.ru

В работе представлены результаты измерения эквивалентной дозы и энергетического спектра нейтронов в правой каюте модуля «Звезда» российского сегмента Международной космической станции (МКС).

Измерения проводили с помощью специально разработанной научной аппаратуры «Баббл-дозиметр» в рамках космического эксперимента (КЭ) «Матрешка-Р» в период с июля 2010 г. по ноябрь 2012 г. (экспедиции МКС-24–34).

Данные измерений энергетического спектра нейтронного излучения в правой каюте модуля «Звезда» хорошо согласуются с данными измерений в модулях американского сегмента МКС и измерений на орбитальной станции «Мир».

Установлено, что мощность дозы нейтронного излучения на панели 443 в правой каюте модуля «Звезда» составляет 196 ± 23 мкЗв/сут, мощность дозы на поверхности укладки «Шторка защитная», находящейся также в правой каюте модуля «Звезда», составляет 179 ± 16 мкЗв/сут.

Ключевые слова: «Матрешка-Р», «Баббл-дозиметр», космическое излучение, нейтронное излучение, эквивалентная доза, укладка «Шторка защитная», радиационная безопасность, Международная космическая станция.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 1. С. 52–56.

Радиационные условия внутри Международной космической станции (МКС) формируются совокупностью полей заряженных (солнечные и галактические космические лучи, радиационные пояса Земли) и нейтральных частиц в широком энергетическом диапазоне. При этом как теоретические [1, 2], так и экспериментальные [3] исследования показывают, что с увеличением массы станции и толщины защиты отсеков возрастает относительный вклад в общую дозу вторичных нейтронов, рожденных в материалах станции. При этом вклад от нейтронного

излучения становится сравнимым с дозой от заряженных частиц [2, 3]. Если учесть, что высокоэнергетические нейтроны имеют в среднем в 4–5 раз больший коэффициент качества по сравнению с другими видами ионизирующего излучения, становится очевидной необходимость точного определения дозовой нагрузки от вторичного нейтронного излучения внутри МКС и определения вклада нейтронов в полную эквивалентную дозу для экипажей пилотируемых космических аппаратов.

Эксперименты по изучению характеристик нейтронных полей на орбитальной станции (ОС) проводились еще в 70-е годы прошлого века [4] и продолжают в настоящее время на МКС [5].

Методика

Для измерения дозы и энергетического спектра нейтронов внутри отсеков МКС фирмой Bubble Technology Inc. (Канада) разработана научная аппаратура (НА) «Баббл-дозиметр». Первоначально в состав НА «Баббл-дозиметр» входили 8 пузырьковых дозиметрических детекторов, впервые использовавшихся еще на ОС «Мир» [6]; они продолжают использоваться на МКС [7]. Начиная с экспедиции МКС-20 в состав НА «Баббл-дозиметр» включены 6 спектрометрических детекторов, позволяющих измерять интегральный энергетический спектр нейтронов в диапазоне от 60 кэВ до 50 МэВ.

Детекторы наполнены специальным гелем, состав которого подбирался таким образом, чтобы иметь минимальную чувствительность к протонам космических излучений, а также возможность длительного (до полугода) хранения пузырьковых детекторов без изменения своих свойств. Их низкая чувствительность к высокоэнергетическим протонам была экспериментально подтверждена в ходе испытаний на ускорителях в США и ЮАР [6, 8].

Характеристики спектрометрических детекторов «Баббл-дозиметр»

Пороговая энергия	Обозначение детектора					
	SBDS-10	SBDS-100	SBDS-600	SBDS-1000	SBDS-2500	SBDS-10000
МэВ, не менее	0,06	0,25	0,6	2	3,5	15

Перед доставкой на МКС каждый детектор калибровался на Земле, и его индивидуальная чувствительность, наносимая на специальный штрих-код на поверхности детектора, учитывалась при последующих измерениях в считывающем устройстве.

В состав конструкции пузырькового детектора также входит устройство (крышка-поршень), посредством которого детектор вводится в режим измерения с образованием пузырьков под воздействием нейтронного излучения или переводится в режим хранения. В режиме хранения все пузырьки уничтожаются посредством создания избыточного давления в колбе, после чего по истечении нескольких суток детектор может быть использован вновь.

Помимо детекторов в состав НА «Баббл-дозиметр» входит автоматический бортовой считыватель количества пузырьков в детекторах (пульт НА «Баббл-дозиметр»). Лицевая сторона пульта оснащена жидкокристаллическим дисплеем, на который выводится вся информация во время работы космонавтов с детекторами. Пульт НА «Баббл-дозиметр» также оснащен картой памяти ММС, на которую записываются результаты измерений и файлы с изображениями детекторов. По окончании каждой экспедиции МКС карта памяти возвращается на Землю для обработки результатов.

Регистрация нейтронов в детекторе основана на принципе образования пузырьков в геле при прохождении через этот гель ионизирующего излучения с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ) [6].

В детекторах НА «Баббл-дозиметр» гель находится под давлением в прозрачных пластиковых колбах. В исходном состоянии пространство между гелем и крышкой заполнено сжатым газом. Создаваемое этим газом избыточное давление повышает точку кипения внедренных в гель капель жидкости и позволяет избежать образования пузырьков до момента активации детектора. Для активации достаточно отвернуть крышку-поршень – избыточное давление сбрасывается, и капли переходят в перегретое состояние. С этого момента становится возможной регистрация нейтронов. При превышении определенного порога энерговыделения происходит испарение капель с образованием пузырьков. Когда пузырек достигает определенной величины (некоторого критического радиуса), его рост становится необратимым и продолжается до тех пор, пока он не достигнет стабильного размера [9]. В противном случае пузырек «схлопывается». Количество энергии и критический радиус, после которого рост

пузырька становится необратимым, зависят от состава геля детекторов, от «степени перегретости» вещества геля и от давления внутри детектора.

Характеристики 6 спектрометрических детекторов подобраны таким образом, что пузырьки в конкретном детекторе образуются только при прохождении нейтронов не ниже определенной («пороговой» для этого детектора) энергии.

Таким образом, подсчитывая количество пузырьков в детекторах, можно получить информацию о потоках нейтронов и их энергии.

В таблице представлен диапазон энергии нейтронов, которые регистрируют спектрометрические детекторы НА «Баббл-дозиметр». При этом считается, что верхний предел энергии нейтронов для детектора SBDS-10 000 составляет 50 МэВ.

Всего за период экспедиций МКС-24–34 было проведено 30 сеансов измерений с 3 укладками детекторов (по 2 дозиметрических и 6 спектрометрических в каждой). Однако в силу того, что детекторы имеют ограниченный срок службы (в среднем от 6 до 9 мес), к концу этого срока эффективность регистрации нейтронов детекторами снижается. В связи с этим перед каждым сеансом измерений космонавты визуально осматривали и фотографировали детекторы. Фотографии передавались на Землю для предварительной оценки состояния детекторов. При неудовлетворительном состоянии данные, полученные с их использованием, не учитывались при дальнейшей обработке результатов.

В данной статье представлены результаты измерений характеристик нейтронного излучения в правой каюте модуля «Звезда» РС МКС. Для дополнительной защиты космонавтов в каюте установлена укладка «Шторка защитная». В качестве защитного материала в укладке используются упакованные в полиэтиленовые пакеты влажные полотенца и салфетки из средств личной гигиены космонавтов, которые впоследствии можно использовать по прямому назначению. Полотенца и салфетки равномерно распределены по 3 «накопителям» укладки, способствуя снижению радиационной нагрузки на космонавтов в моменты сна и отдыха. Измерения проводили в период с июля 2010 г. по ноябрь 2012 г. В период с июля 2010 г. по июль 2011 г. МКС находилась на орбите со средней высотой 370 км (в апогее), в период с июля 2011 г. по ноябрь 2012 г. – средняя высота орбиты МКС составляла уже 411 км (в апогее). Наклонение орбиты МКС в период измерений составляло 51,6°.



Рис. 1. Размещение детекторов НА «Баббл-дозиметр» на укладке «Шторка защитная»: 1 – размещение детектора на поверхности укладки со стороны каюты; 2 – размещение детектора на незащищенной панели рядом с укладкой. Спектрометрические детекторы находятся на внешней стороне укладки (между укладкой и иллюминатором)

В течение всех основных экспедиций проводили несколько сеансов измерений, каждый из которых включал в себя следующие операции, выполненные космонавтом последовательно:

- активацию детекторов;
- регистрацию каждого из детекторов в считывающем устройстве посредством помещения детектора в «гнездо» для считывания информации со штрих-кодов и фиксации времени начала экспозиции;
- размещение детекторов в заранее определенные места экспонирования;
- экспозицию детекторов в течение ~ 5–7 сут;
- сбор детекторов и считывание информации;
- перевод детекторов в пассивное состояние хранения.

Информация о данных измерений по каждому из детекторов записывалась на карту памяти, которая по окончании каждой экспедиции возвращалась на Землю. Кроме того, данные считывались экипажем с дисплея и передавались на Землю по каналам связи.

Места размещения детекторов в период измерений были постоянны для каждого сеанса:

- 6 спектрометрических детекторов размещались на среднем накопителе укладки со стороны иллюминатора каюты;

- 1 дозиметрический детектор размещался на среднем накопителе на внутренней стороне укладки со стороны каюты;

- 1 дозиметрический детектор размещался на стенке каюты рядом с укладкой на панели 443.

На рис. 1 показаны места размещения детекторов в правой каюте в период измерений.

Результаты и обсуждение

На рис. 2 представлен усредненный интегральный энергетический спектр нейтронов в правой каюте модуля «Звезда» РС МКС. Для удобства сравнения полученных данных с более ранними результатами используются методы и термины (из теории замедления нейтронов), аналогичные использованным в работе [10]: логарифмический масштаб энергий и «летаргический спектр» – поток нейтронов, нормированный на логарифмическую потерю энергии нейтрона в определенном энергетическом интервале, определяемом характеристиками конкретного спектрометрического детектора.

На рис. 3 представлен усредненный интегральный энергетический спектр нейтронов, измеренный в период экспедиций МКС-16–21 в рамках совместного российско-канадского эксперимента RADI-N, когда измерения проводили в модулях АС МКС [10]. В ходе этого эксперимента спектрометрические детекторы последовательно располагались на панелях в модулях Columbus, USLab и JPM.

На рис. 4 приведены усредненные значения мощности дозы на укладке «Шторка защитная» и на панели 443 рядом с ней, в правой каюте модуля «Звезда» РС МКС. Для сравнения также представлены результаты измерения мощности дозы в модулях АС МКС, проведенные Р. Тёрском в период экспедиций МКС-16–21.

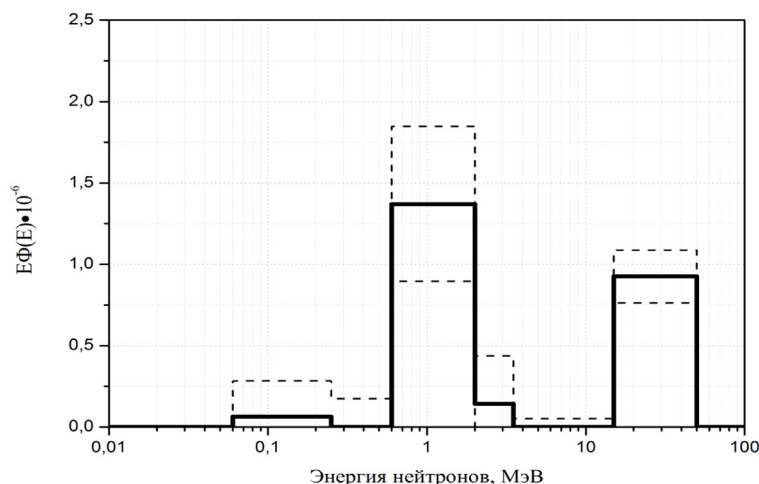


Рис. 2. Интегральный энергетический спектр нейтронов в правой каюте модуля «Звезда» РС МКС. Здесь и на рис. 3 сплошная линия – энергетический спектр; пунктирная – погрешность измерений

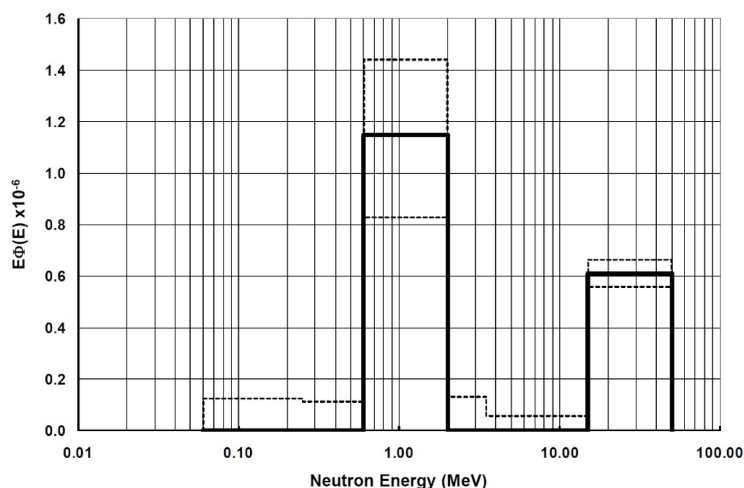


Рис. 3. Интегральный энергетический спектр нейтронов в модулях АС МКС

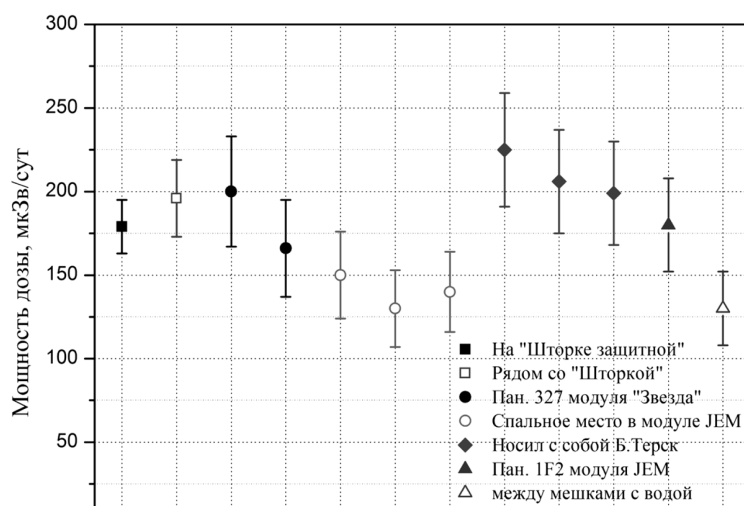


Рис. 4. Сравнение мощностей дозы в модулях РС и АС МКС

Полученные спектральные данные на укладке «Шторка защитная» хорошо согласуются с данными, полученными в АС МКС [10] и ОС «Мир» [3, 6].

В указанных работах представлены материалы, свидетельствующие об увеличении потоков нейтронного излучения с пиками в диапазоне энергии 1 МэВ (так называемые каскадные нейтроны, описываемые в «каскадно-испарительной» модели взаимодействия нуклонов в ядре) и в области высоких энергий 20–50 МэВ (нейтроны прямого взаимодействия). При измерениях с использованием НА «Баббл-дозиметр» максимальный поток нейтронов наблюдается в районе энергий 1 МэВ и в диапазоне энергии 20–50 МэВ. В измерениях на укладке «Шторка защитная» оценочные значения

плотности потока нейтронов составляют около $2,5 \text{ (см}^2 \cdot \text{с)}^{-1}$ в диапазоне энергий от 600 кэВ до 2 МэВ и около $1,8 \text{ (см}^2 \cdot \text{с)}^{-1}$ в диапазоне энергий от 15 до 50 МэВ. Эти данные хорошо согласуются с результатами, представленными в работе [11]: там интегральная плотность потока нейтронов на борту ОС «Мир» составила $5,21 \text{ (см}^2 \cdot \text{с)}^{-1}$, из которых $0,94 \text{ (см}^2 \cdot \text{с)}^{-1}$ приходилось на нейтроны с энергией более 18 МэВ.

Однако, как в экспериментальных измерениях [3, 11], так и при расчетах [2] наблюдался также пик нейтронов в районе энергии 100 кэВ («испарительные» нейтроны, также описываемые в «каскадно-испарительной» модели взаимодействия нуклонов в ядре). Наблюдается такой пик и в проделанном в данной работе измерении в правой каюте модуля «Звезда» – плотность потока нейтронов составляет около $0,1 \text{ (см}^2 \cdot \text{с)}^{-1}$.

В работе [10] поток нейтронов в диапазоне энергий ниже 600 кэВ не регистрирован, что может быть связано с недостаточностью статистики – было проведено всего 5 сеансов измерений.

Как видно из рис. 4, мощность дозы в правой каюте выше, чем в модулях АС МКС. При этом мощность дозы на укладке «Шторка защитная» примерно на 10 % ниже, чем на панели рядом с укладкой в незащищенном месте.

Выводы

В период экспедиций МКС-24–34 были проведены измерения дозы и энергетического спектра нейтронного излучения на поверхности укладки «Шторка защитная» в правой каюте модуля «Звезда» РС МКС.

Данные измерений энергетического спектра нейтронного излучения в правой каюте модуля «Звезда» хорошо согласуются с данными измерений в модулях АС МКС и результатами измерений на ОС «Мир». Наблюдаются ярко выраженные пики потоков нейтронов в диапазонах энергий от 600 кэВ до 2 МэВ и от 15 до 50 МэВ и небольшой пик в диапазоне энергии от 60 до 250 кэВ. Полученные данные хорошо согласуются с результатами проведенных ранее расчетных и экспериментальных исследований.

Установлено, что мощность дозы нейтронного излучения на поверхности укладки «Шторка защитная» ниже, чем на панели 443 в правой каюте рядом со шторкой. Полученные данные позволяют утверждать, что укладка «Шторка защитная» ослабляет

поток нейтронного излучения и может быть использована в качестве дополнительной защиты для экипажей пилотируемых космических аппаратов.

Список литературы

1. Heilbronn L., Townsend L.W. Overview of ground-based neutron measurements applicable to GCR and SPE transport through shielding materials in space // *Radiat. Measurements*. 2001. V. 33. P. 269–273.

2. Armstrong T.W., Colborn B.L. Predictions of secondary neutrons and their importance to radiation effects inside the international space station // *Ibid.* P. 229–234.

3. Lyagushin V.I., Dudkin V.E., Potapov Yu.V., Sevastyanov V.D. Russian measurements of neutron energy spectra on the Mir orbital station // *Ibid.* P. 313–319.

4. Лягушин В.И., Юшков Б.Ю. Измерение потоков нейтронов альbedo атмосферы Земли и в Южно-Атлантической магнитной аномалии на орбитальной станции // *Изв. АН. Энергетика*. 2011. № 3. С. 75–81.

Lyagushin V.I., Yushkov B.Yu. Measurement of albedo neutrons flux from the Earth atmosphere and in the South-Atlantic anomaly onboard orbital station // *Izvestiya of the Russian academy of sciences. Energetika*. 2011. № 3. P. 75–81.

5. Третьяков В.И., Митрофанов И.Г., Лягушин В.И. и др. Первый этап космического эксперимента «БТН-Нейтрон» на борту российского сегмента Международной космической станции // *Косм. иссл.* 2010. Т. 48. № 4. С. 293–307.

Tretyakov V.I., Mitrofanov I.G., Lyagushin V.I. et al. The first stage of the «BTN-Neutron» space experiment onboard the Russian segment of the International Space Station // *Kosmicheskie issledovaniya*. 2010. V. 48. № 4. P. 293–307.

6. Ing H. Neutron measurement using bubble detectors – terrestrial and space // *Radiat. Measurements*. 2001. V. 33. P. 275–286.

7. Черных И.В., Лягушин В.И., Акатов Ю.А. и др. Результаты измерения дозы нейтронов внутри российского сегмента Международной космической станции в эксперименте «Матрешка-Р» с использованием пузырьковых детекторов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 3. С. 12–17.

Chernykh I.V., Lyagushin V.I., Akatov Yu.A. et al. Results of measuring neutron dose inside the Russian segment of the International Space Station using bubble detectors in experiment Matryoshka-R // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2010. V. 44. № 3. P. 12–17.

8. Ing H., Noulty R.A., McLean T.D. Bubble detectors, a maturing technology // *Radiat. Measurements*. 1997. V. 27. № 1. P. 1–11.

9. D'Errico F. Fundamental properties of superheated drop (bubble) detectors // *Radiat. Protect. Dosimetry*. 1999. V. 84. № 1–4. P. 55–62.

10. Smith M.B., Akatov Yu.A., Andrews H.R. et al. Measurements of the neutron dose and energy spectrum on the International Space Station during expeditions ISS-16 to ISS-21 // *Ibid.* 2013. V. 153. P. 509–533.

11. Севастьянов В.Д., Тарновский Г.Б., Лягушин В.И. Измерение энергетического спектра нейтронов на орбитальной станции «Мир» // *Косм. иссл.* 1997. Т. 35. № 2. С. 216–220.

Sevastyanov V.D., Tarnovskiy G.B., Lyagushin V.I. Measurement of neutron energy spectrum on the Mir orbital station // *Kosmicheskie issledovaniya*. 1997. V. 35. № 2. P. 216–220.

Поступила 16.09.2013

RESULTS OF MEASURING NEUTRONS DOSES AND ENERGY SPECTRA INSIDE RUSSIAN SEGMENT OF THE INTERNATIONAL SPACE STATION IN EXPERIMENT «MATRYOSHKA-R» USING BUBBLE DETECTORS DURING THE ISS-24–34 MISSIONS

Khulapko S.V., Liagushin V.I., Arkhangelskiy V.V., Shurshakov V.A., Smith M., Ing H., Machrafi R., Nikolaev I.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 1. P. 52–56

The paper presents the results of calculating the equivalent dose from and energy spectrum of neutrons in the right-hand crewquarters in module Zvezda of the ISS Russian segment.

Dose measurements were made in the period between July, 2010 and November, 2012 (ISS Missions 24–34) by research equipment including the bubble dosimeter as part of experiment «Matryoshka-R».

Neutron energy spectra in the crewquarters are in good agreement with what has been calculated for the ISS USOS and, earlier, for the MIR orbital station.

The neutron dose rate has been found to amount to $196 \pm 23 \mu\text{Sv/d}$ on Zvezda panel-443 (crewquarters) and $179 \pm 16 \mu\text{Sv/d}$ on the «Shielding shutter» surface in the crewquarters.

Key words: «Matryoshka-R», bubble dosimeter, space radiation, neutron radiation, equivalent dose, «Shielding shutter», radiation safety, International Space Station.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 656.7.08:623+629.7.047+31«2003/2010»

МЕДИЦИНСКИЕ ИСХОДЫ АВАРИЙНЫХ КАТАПУЛЬТИРОВАНИЙ ИЗ РОССИЙСКИХ САМОЛЕТОВ В 2003–2010 ГОДАХ

Моисеев Ю.Б.¹, Страхов А.Ю.¹, Чурилов Ю.К.², Вовкодав В.С.², Радченко С.Н.¹

¹Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) 4-го Центрального научно-исследовательского института Минобороны России, Москва

²Главный центр военно-врачебной экспертизы Минобороны России, Москва

E-mail: ybm@rambler.ru

Изучены исходы 36 происшествий с 37 самолетами (в 1 происшествии столкнулись 2 самолета), произошедших в 2003–2010 гг. Из катапультировавшихся 71 члена экипажей самолетов погибли 14 (19,7 %) человек, получили повреждения разной степени тяжести 26 (36,6 %) человек и 31 (43,7 %) человек спасся без видимых повреждений. Основные причины гибели летного состава – позднее аварийное покидание самолета и отказы катапультной установки (КУ). Большинство травмированных летчиков (18 человек, 69,2 %) получили повреждения легкой степени, у 1 члена экипажа (3,9 %) отмечались травмы средней степени тяжести, у 7 (26,9 %) – тяжелые. Большинство повреждений получено при приземлении на парашюте (40,3 % всех травм). Главными причинами тяжелых повреждений были действие ударной перегрузки приземления на парашюте (69,2 %) и работы КУ (23,1 %). Чаще всего отмечали поражения головы и шеи (30,7 % всех травм), несколько реже – конечности (нижние – 22,6 %, верхние – 19,4 %). 14,5 % травм зарегистрировано в области туловища и 11,3 % – позвоночника. Большая часть тяжелых повреждений приходилась на переломы позвонков (42,9 %), нижних и верхних конечностей (42,9 и 14,2 % соответственно).

Ключевые слова: катапультирование, авиационные происшествия, травматизм летного состава, ударная перегрузка.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2014. Т. 48. № 2. С. 57–62.

Неотъемлемой составляющей эксплуатации летной техники остаются авиационные происшествия (АП), приводящие к гибели и ранениям людей, находящихся на борту летательных аппаратов. Для уменьшения людских потерь применяются различные пути и средства защиты. Так, военные самолеты уже больше 60 лет оснащаются катапультными установками (КУ), предназначенными для аварийного покидания экипажем летательного аппарата при возникновении АП в полете. Катапультирование сопровождается воздействием на человека интенсивных физических факторов (ударная перегрузка,

обусловленная работой двигателя КУ; встречный воздушный напор при аварийном покидании самолета на большой скорости; ударная перегрузка, обусловленная раскрытием купола спасательного парашюта и приземлением на парашюте, а также некоторыми другими), что также может оказаться причиной травм. Для оценки эффективности существующих КУ, выявления причин, вызывающих гибель и травмирование летного состава, для совершенствования защиты летчиков во время АП периодически проводится анализ исходов реальных катапультирований из самолетов. Результаты такого анализа приводятся в данной статье.

Методика

Изучали исходы аварийных катапультирований в военной авиации РФ за 2003–2010 гг. Исходные сведения для анализа получены из актов расследований АП в Службе безопасности полетов авиации РФ, историй болезни летного состава (филиал № 1 Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко), материалов Главного центра военно-врачебной экспертизы Минобороны России. Данные подвергали статистической обработке традиционными методами [1].

Результаты и их обсуждение

Изучены исходы 36 АП с 37 самолетами (в 1 АП имело место столкновение 2 самолетов). Аварии произошли с 30 самолетами, катастрофы – с 7. Всего катапультировались 73 члена экипажей самолетов, из которых погибли 14 (19,2 %) человек, получили повреждения разной степени тяжести 28 (38,4 %) человек и у 31 (42,4 %) человека не обнаружено видимых повреждений.

Рассмотрим случаи гибели при катапультировании. У экипажа самолета Ту-22м3 (4 члена экипажа, КУ КТ-1) и у 1 летчика произошел отказ КУ (самолет Л-39, КУ ВС-1 БРИ), еще 1 экипаж в составе 4 человек

(самолет Ту-160, КУ К-36 ДМ серии 2) погиб вследствие неблагоприятного стечения обстоятельств – взрыв самолета уничтожил купола раскрывшихся парашютов. Из-за позднего (менее 5 с до столкновения с землей) аварийного покидания самолетов погибли 6 человек. Таким образом, если исключить случайные факторы, непосредственно не связанные с процессом аварийного покидания самолета (катастрофа с самолетом Ту-160), то выявляются 2 причины, вызывающие гибель летного состава.

Во-первых, это позднее принятие решения на реализацию катапультирования (основная причина). По нашему мнению, такое развитие событий не всегда связано только со скоротечностью аварийной ситуации. Определенную роль играют недостаточно сформированные навыки оценки пространственного положения самолета в ходе АП и своевременного принятия правильного решения об аварийном покидании самолета.

Во-вторых, это технические отказы систем аварийного покидания (САП). Важно отметить, что такие отказы в течение рассмотренного промежутка времени встречались только в случаях использования устаревших систем – САП самолета Л-39 на базе КУ ВС-1 БРИ и самолета Ту-22МЗ на базе КУ КТ-1. Случаев отказа КУ типа К-36 зафиксировано не было.

В связи с изложенным основным направлением повышения эффективности катапультирования (по критерию спасения жизни) на настоящем этапе развития отечественной авиации является улучшение качества наземной тренажерной подготовки летного состава к действию в особых случаях полета, в частности, формирование и поддержание прочного навыка быстрой оценки пространственного положения самолета с точки зрения безопасности аварийного покидания в условиях дефицита времени и психоэмоционального напряжения. Что касается эффективности САП, то замена их на более совершенные происходит за счет вывода из эксплуатации старой авиационной техники, оснащенной КУ предыдущих поколений. Подавляющее большинство стоящих на вооружении самолетов имеют на борту более надежные КУ, типа К-36 различных модификаций. В 2003–2010 гг. на их долю пришлось 80,6 % всех аварийных покиданий самолетов. В настоящее время Военно-воздушные силы получают самолеты, на которых установлены усовершенствованные КУ, типа К-36-3,5, обладающие более широкими возможностями для спасения летчиков. Данные КУ способны формировать оптимальную траекторию движения катапультного кресла в зависимости от пространственного положения самолета в момент катапультирования. В случае больших углов крена (вплоть до перевернутого относительно поверхности земли положения) включаются дополнительные боковые двигатели, изменяющие направление движения кресла.

Рассмотрим подробнее исходы катапультирования для спасшихся летчиков. Более половины (31 человек, или 52,5 %) не получили видимых повреждений, у 28 человек (47,5 %) зарегистрирована 71 травма. Одно АП (2 члена экипажа самолета Л-39) следует рассматривать отдельно. При данном АП привод КУ (КУ ВС-1 БРИ) летчиками был введен в действие, т.е. формально этот случай связан с попыткой применения катапульты. Однако аварийное покидание не состоялось из-за отказа КУ, и экипаж вынужден был осуществлять аварийную посадку в опасных для жизни условиях. Таким образом, последствия данного АП напрямую не связаны с катапультированием. Результатом «грубого» приземления стали тяжелые повреждения обоих членов экипажа: они получили компрессионные переломы позвоночника, многочисленные ушибы, травматический шок II степени, у одного из летчиков зафиксирована закрытая черепно-мозговая травма и сотрясение головного мозга. При исключении из дальнейшего рассмотрения данного АП картина исходов катапультирования будет выглядеть следующим образом. Объем выборки составляет 71 человек, из которых погибли 14 (19,7 %) человек, получили повреждения разной степени тяжести 26 (36,6 %) человек и спасся без видимых повреждений 31 (43,7 %) человек.

Из 26 травмированных при катапультировании лиц летного состава изолированные повреждения получили 9 (34,6 %) человек, сочетанные – 17 (65,4 %), из них 7 (26,9 %) – комбинированные, вызванные двумя и более факторами. Общее число травм, полученных этими летчиками, составило 62. Подавляющее большинство травмированных летчиков (18 человек, 69,2 %) получили повреждения легкой степени (1-я степень в соответствии с классификацией [2]), у 1 члена экипажа (3,9 %) отмечались травмы средней степени тяжести (2-я степень), у 7 (26,9 %) – тяжелые (4-я степень). По сравнению с исходами аварийных покиданий самолетов, произошедших в 1980–1997 гг. и описанных в работе [3], структура тяжести повреждений имела противоположную закономерность: доля летчиков с тяжелыми травмами достоверно уменьшилась в 2,5 раза ($p < 0,001$ по t -критерию Стьюдента), напротив, число членов экипажей с легкими повреждениями возросло в 1,8 раза ($p < 0,01$), и только доля пилотов с повреждениями средней степени тяжести осталась практически неизменной (3,1% в 1980–1997 гг. и 3,9 % в 2003–2010 гг.). Отмеченное увеличение легких повреждений связано, по-видимому, с более полной регистрацией случаев травматизма летчиков, обусловленной введением в практику с 2000-х годов страховых выплат военнослужащим за повреждения, полученные во время выполнения служебных обязанностей.

Таблица 1

Причины и степень тяжести повреждений у катапультировавшихся летчиков

Причина травм	Степень тяжести повреждения				Всего
	1-я (легкая)	2-я (средняя)	3-я (тяжелая)	4-я (тяжелая)	
Ударная перегрузка работы двигателя КУ	2 (3,2)	–	–	3 (4,8)	5 (8,1)
Ударная перегрузка приземления	16 (25,8)	2 (3,2)	3 (4,8)	6 (9,7)	25 (40,3)
Штатная работа КУ	10 (16,1)	–	–	–	10 (16,1)
Нештатная работа КУ	4 (6,5)	–	–	–	4 (6,5)
Удар об элементы интерьера	4 (6,5)	–	1 (1,6)	–	5 (8,1)
Удар об элементы снаряжения	9 (14,5)	–	–	–	9 (14,5)
Другие	2 (3,2)	–	–	–	2 (3,2)
Итого	47 (75,8)	2 (3,2)	4 (6,5)	9 (14,5)	62 (100)

Примечание. В таблице приведены абсолютные величины, в скобках – проценты.

Таблица 2

Локализация и клинические формы повреждений, полученных при катапультировании

Область тела	Характер травмы	Количество	%
Голова и шея	Закрытая черепно-мозговая травма с сотрясением мозга.	1	1,6
	Ушибы, ссадины.	16	25,6
	Ожоги	2	3,2
	Всего	19	30,7
Туловище	Ушибы, ссадины.	8	12,9
	Ожоги	1	1,6
	Всего	9	14,5
Позвоночник	Компрессионный перелом тела позвонка.	3	4,8
	Перелом остистого отростка.	1	1,6
	Ушибы	3	4,8
	Всего	7	11,3
Руки	Перелом костей предплечья.	1	1,6
	Перелом плечевой кости.	1	1,6
	Ушибы, ссадины.	7	14
	Ожоги	3	4,8
	Всего	12	19,4
Ноги	Перелом костей голени.	4	6,5
	Перелом костей стопы.	3	4,8
	Вывих голеностопного сустава.	1	1,6
	Ушибы, ссадины	6	9,7
	Всего	14	22,6
Генерализованные поражения	Стресс	1	1,6
Итого		62	100

С точки зрения совершенствования КУ необходимо оценить роль различных факторов аварийного покидания самолета в травматизме летного состава. В табл. 1 приведено распределение всех зарегистрированных повреждений в зависимости от вызвавших их причин. Основным фактором, с которым связывается травматизм летчиков, спасшихся в ходе аварийного покидания самолетов в АП 2003–2010 гг., является ударная перегрузка приземления на парашюте, на долю которой приходится почти половина всех повреждений. Второе место принадлежит штатной работе КУ (прежде всего, факторы, сопровождающие принудительное разрушение остекления фонаря самолетов Як-130 с помощью пиршнур), 3-е – ударам об элементы снаряжения (маска, защитный шлем и т.п.). Такое распределение существенно отличается от характеристик травматизма, зарегистрированного в 1980–1997 гг. [3]. Тогда большинство повреждений были вызваны ударной перегрузкой работы двигателя КУ. Эти травмы составляли 39,7 % всех зарегистрированных повреждений по сравнению с 8,1 % подобных травм, отмеченных в 2003–2010 гг. ($p < 0,001$). Второе место принадлежало ударной перегрузке приземления на парашюте – 29,1 %. Зарегистрированное повышение роли этого фактора в травматизме летного состава носит характер тенденции, поскольку его увеличение не подтверждается статистически ($p > 0,05$). Третье место сохранила штатная работа КУ, однако аварийным покиданиям самолетов в АП 2003–2010 гг. присуща тенденция к возрастанию частоты этого фактора среди причин травматизма: 16,1 % против 6,6 % в 1980–1997 гг. ($p > 0,05$).

Отдельно следует остановиться на причинах тяжелых повреждений спасшихся летчиков. Основной причиной тяжелых травм являлась ударная перегрузка приземления на парашюте, на долю которой приходится более 2/3 всех тяжелых повреждений (69,2 %), 2-е место принадлежит ударной перегрузке работы двигателя КУ (23,1 %), 3-е – удару об элементы интерьера (удар шейным отделом позвоночника об опорную поверхность кресла, вызвавший перелом остистого отростка VII шейного позвонка) – 1 случай (7,7 %). В 1980–1997 гг. превалировали тяжелые повреждения, связанные с ударной перегрузкой работы двигателя КУ (65,1 % всех тяжелых травм), что отличается от травматизма АП 2003–2010 гг. ($p < 0,001$). Второе место в этот период принадлежало ударной перегрузке приземления на парашюте – 22,3 %, что в 3 раза реже, чем в 2003–2010 гг. ($p < 0,001$). Третье место, как и в 2003–2010 гг., занимали повреждения, вызванные штатной работой КУ, – 5,8 %, что практически не отличалось от статистических данных АП за 2003–2010 гг. Еще 6,6 % тяжелых травм были вызваны иными причинами.

В табл. 2 приведены локализация и клинические формы повреждений, полученных летным составом при катапультировании. Чаще всего у катапультировавшихся летчиков были повреждения области головы и шеи (30,7 % всех повреждений), несколько реже – конечностей (нижние – 22,6 %, верхние – 19,4 %). 14,5 % всех травм зарегистрировано в области туловища и 11,3 % приходилось на позвоночный столб. Это отличается от результатов, зарегистрированных нами в 1980–1997 гг. [3]: тогда у спасшихся при катапультировании летчиков чаще всего отмечали повреждения позвоночника (40,7 % всех травм, $p < 0,001$), затем нижних конечностей – их доля в структуре травматизма была несколько выше (31,7 %), чем в АП 2003–2010 гг., $p > 0,05$. Повреждения головы и шеи были на 3-м месте, составляя 11,6 % от числа всех травм. Это почти втрое меньше, чем в АП 2003–2010 гг. ($p < 0,01$). Существенных различий в частоте травм туловища в АП 2003–2010 гг. и 1980–1997 гг. не выявлено (14,5 и 8 % соответственно, $p > 0,05$). Однако для АП 2003–2010 гг. характерен некоторый прирост доли повреждений верхних конечностей по сравнению с 1980–1997 гг. (19,4 и 6,5 % соответственно, $p < 0,05$). Генерализированные поражения в структуре травматизма в исходах катапультирования в 2003–2010 гг. и 1980–1997 гг. фактически не различались (1,6 и 1,5 % соответственно).

Особого внимания заслуживают локализация и клинические формы тяжелых травм. Такие повреждения были представлены переломами костей, прежде всего, компрессионными переломами тел позвонков, которые имели место у 3 летчиков (переломы VII, XII грудных и II поясничного позвонков соответственно). У 1 из этих летчиков диагностирован также перелом остистого отростка VI шейного позвонка.

Остальные тяжелые повреждения связаны с переломами костей конечностей. У 3 летчиков зарегистрированы переломы нижних конечностей: закрытый перелом малоберцовой кости, осложненный вывихом голеностопного сустава; закрытый перелом наружной лодыжки и большеберцовой кости; закрытый перелом наружной лодыжки в сочетании с переломами 2, 3 и 4-й плюсневых костей. Еще 1 член экипажа получил закрытый перелом костей предплечья и шейки плеча. В 1980–1997 гг. в структуре тяжелого травматизма также превалировали переломы. На их долю приходилось 94,3 % всех тяжелых повреждений, однако распределение их локализации было несколько иным. Первое место по частоте занимали переломы позвоночника – на их долю приходилось 66,7 % всех тяжелых травм, что почти в 2,5 раза больше, чем в АП 2003–2010 гг. (28,6 %, $p < 0,01$). Второе место принадлежало переломам костей нижних конечностей – 15,2 % всех тяжелых травм. Это более чем в 3 раза меньше, чем

в АП 2003–2010 гг. (50 %, $p < 0,05$). Достоверных различий в частоте переломов костей рук в структуре тяжелого травматизма исходов АП 2003–2010 гг. и 1980–1997 гг. мы не выявили (14,3 и 5,7 % соответственно, $p > 0,05$).

Важной особенностью исходов катапультирования в 2003–2010 гг. по сравнению с 1980–1990-ми годами является достоверное (в 2,5 раза) снижение доли тяжело травмированных летчиков. По нашему мнению, это результат широкого внедрения в практику в эти годы более совершенных КУ типа К-36 различных модификаций, что стало причиной резкого уменьшения частоты переломов позвоночника. На таких креслах катапультировались 80,6 % всех членов экипажей. Двигатель КУ типа К-36 создает менее интенсивные, а значит, и более травмобезопасные ударные перегрузки. Об этом свидетельствует снижение роли ударных перегрузок работы КУ среди причин травматизма почти в 5 раз, тяжелого травматизма почти в 3 раза. Необходимо отметить, что из 3 летчиков, получивших переломы позвоночника вследствие воздействия ударных перегрузок работы КУ, по крайней мере, 2 не приняли правильную изготровку перед катапультированием, что, как известно, существенно повышает риск травмирования [4]. Иными словами, принятие этими летчиками оптимальной позы могло еще в большей степени уменьшить частоту тяжелого травматизма вследствие ударного воздействия.

Таким образом, для повышения травмобезопасности позвоночника летного состава при аварийном покидании самолета необходимо в первую очередь сформировать у них при наземной подготовке стойкий навык быстрой и правильной изготровки перед катапультированием. Следует отметить, что выполнение этой задачи в настоящее время затруднено, так как практически во всех летных частях отсутствуют наземные катапультные тренажеры, на которых в 1980-е – начале 1990-х годов проводились занятия с летным составом.

Еще одна особенность исходов катапультирования в 2003–2010 гг. по сравнению с 1980–1997 гг. связана с тем, что основной непосредственной причиной травмирования летчиков, спасшихся при аварийном покидании самолетов, стало неудачное приземление на парашюте. Доля пострадавших по этой причине возросла в 1,4 раза.

Сопоставление частоты травмирования вследствие приземления на парашюте с числом тренировочных парашютных прыжков, которое совершал спасшийся летчик за все время парашютной подготовки, не выявило заметной разницы между невредимыми членами экипажа без повреждений и получившими тяжелые повреждения и повреждения средней степени тяжести (в среднем 26,2 и 25,3 прыжка соответственно). С другой стороны, некоторую роль в исходе приземления на парашюте

может играть время, которое прошло с момента последнего тренировочного прыжка до катапультирования. Так, у летчиков, не получивших повреждений, оно составило в среднем 2,4 года, а у серьезно травмированных вследствие приземления (тяжелая и средняя степень повреждения) – 7,8 года. Хотя эта разница не подтверждена строго статистически ($p > 0,05$) из-за небольшой выборки, на наш взгляд, она свидетельствует о роли подготовки в исходе аварийного покидания самолета. Кроме того, определенную роль, по нашему мнению, сыграло увеличение массы тела летчиков. За последние 30 лет она в среднем выросла на 9,1 кг, составив 83,3 кг.

Выводы

1. Уровень смертности при катапультировании из самолетов в 2003–2010 гг. оставался достаточно высоким (19,7 %) за счет позднего катапультирования и отказов КУ старых модификаций.

2. В процессе аварийного покидания самолетов 36,6 % катапультировавшихся летчиков получили повреждения разной степени тяжести: повреждения легкой степени (69,2 %), травмы средней степени тяжести (3,9 %) и тяжелые (26,9 %).

3. Для исходов катапультирования в 2003–2010 гг. по сравнению с 1980–1990-ми годами характерно достоверное, в 2,5 раза снижение доли тяжело травмированных летчиков за счет уменьшения количества тяжелых травм позвоночника. Этому способствовала установка на самолеты более совершенных КУ типа К-36 различных модификаций.

4. Большинство повреждений летчики получили при приземлении на парашюте (40,3 % всех травм). Основными причинами тяжелых повреждений были действие ударной перегрузки приземления на парашюте (69,2 %) и работы КУ (23,1 %).

5. Большая часть тяжелых повреждений приходилась на переломы позвонков (42,9 %), нижних и верхних конечностей (42,9 и 14,2 % соответственно).

6. Основным направлением повышения безопасности при катапультировании на современном этапе является улучшение парашютной и тренажерной наземной подготовки летного состава. Наземная тренажерная подготовка должна быть направлена на формирование и поддержание навыков принятия своевременного решения об аварийном покидании и правильной изготвочной позы для катапультирования. Улучшение подготовки летного состава непосредственно связано с совершенствованием технических (тренажерных) средств и методик обучения.

7. Для обеспечения безопасности летчиков при приземлении после аварийного покидания самолета необходима модернизация спасательных парашютов.

Список литературы

1. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пос. для биологов спец. вузов. 4-е изд. М., 1990.

Lakin G.F. Biometrics: study guide for biologists of special universities. 4th ed. Moscow, 1990.

2. Моисеев Ю.Б., Страхов А.Ю., Лозбин А.С. Классификации последствий катапультирования для профессионального здоровья летного состава // Воен.-мед. журн. 2011. № 5. С. 49–53.

Moiseev Yu.B., Strakhov A.Yu., Lozbin A.S. The classification of the bailout for the professional health of the flight personnel // *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2011. № 5. P. 49–53.

3. Моисеев Ю.Б. Травматизм летного состава при катапультировании // Там же. 2003. № 11. С. 59–62.

Moiseev Yu.B. Aircrew injuries during ejection // *Ibid*. 2003. № 11. P. 59–62.

4. Ступаков Г.П., Козловский А.П., Казейкин В.С. Биомеханика позвоночника при ударных перегрузках в практике авиационных и космических полетов. Л., 1987.

Stupakov G.P., Kozlovskiy A.P., Kazeikin V.S. Biomechanics of the spine during impact acceleration in practice of aerospace flights. Leningrad, 1987.

Поступила 20.11.2013

MEDICAL OUTCOMES OF EMERGENCY EJECTIONS FROM RUSSIAN AIRCRAFTS IN 2003–2010

Moiseev Yu.B., Strakhov A.Yu., Churilov Yu.K., Vovkodav V.S., Radchenko S.N.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2014. V. 48. № 2. P. 57–62

Outcomes of 36 accidents with 37 aircrafts (one mid-air collision) in the period of 2003–2010 have been analyzed. Of 71 ejected crew members 14 pilots died (19,7 %), 26 pilots (36,6 %) suffered injuries of varying severity and 31 pilots (43,7 %) escaped noticeable injuries. The major causes of the deaths were late emergency escape and failure of the eject mechanism (EM). The majority of harmed pilots (n = 18, 69,2 %) had slight injuries; one crew member (3,9 %) was injured moderately and 7 pilots (26,9 %), substantively. Most of the injuries occurred on parachute landing (40,3 %). The main reasons for severe injury were parachute landing impact (69,2 %) and EM failure (23,1 %). Commonly injuries were caused to the head and neck (30,7 %) and a bit less often to the lower and upper extremities (22,6 and 19,4 % respectively). 14,5 % of the injuries were brought to the body and 11,3 % – to the back. Severe injuries included fractures of the spine (42,9 %) and lower and upper extremities (42,9 and 14,2 % respectively).

Key words: ejection; air accidents; rate of pilot injuries; impact force.

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

УДК: 35.077.52:613.693

СОВЕЩАНИЕ МНОГОСТОРОННИХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНОВ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОСМИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ

Поляков А.В.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: apolyakov@imbp.ru

С 20 по 31 января 2014 г. в ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Москва) состоялись очередные рабочие встречи специалистов многосторонних медицинских органов Международной космической станции (МКС) (ММОР – Многосторонний совет по медицинским операциям МКС, MSMB – Многосторонний совет по космической медицине МКС и ММРВ – Многосторонний совет по медицинской политике МКС), а также созданной в последний год группы MHRPE – Многосторонняя группа по медико-биологическим исследованиям на МКС в интересах освоения дальнего космоса.

В работе приняли участие представители космических агентств – участников МКС (Роскосмоса, NASA, ESA, CSA, JAXA). От российской стороны дополнительно были приглашены специалисты организаций, участвующих в медицинском обеспечении экипажей МКС и реализации программы медико-биологических исследований и экспериментов в космическом полете.

В Москву для участия в рабочих встречах пришло более 30 зарубежных медицинских специалистов от стран – партнеров программы МКС. От России участвовали представители Роскосмоса, специалисты ГНЦ РФ – ИМБП РАН, НПО «Звезда», РКК «Энергия», ФГБУ «НИИ ЦПК им. Ю.А. Гагарина», ФМБА и ЦНИИМаш.

Современный этап эксплуатации МКС характеризуется интенсификацией научных исследований на МКС, повышением объема и интенсивности использования коммерческих грузовых кораблей НАСА, усовершенствованием схемы доставки международных экипажей на МКС на кораблях «Союз ТМА» (по укороченной схеме). Особого внимания требуют санитарно-гигиенические аспекты обитания экипажей на МКС с учетом 15-летней длительности ее эксплуатации и перспектив использования МКС до 2020–2024 гг., а также планируемой программы биологических исследований на МКС, в том числе и на млекопитающих.

В ходе рабочих встреч рассмотрены: состояние медицинских операций всех партнеров по МКС, включая организационные, методические аспекты, итоги мониторинга здоровья и среды обитания

членов экипажей, планы подготовки будущих членов экипажа МКС на ближайшие 2 года.

Обсуждены отчеты о деятельности различных рабочих подгрупп ММОР (по стандартам здоровья, профилактике, информатике и технологиям, поведению и работоспособности, мониторингу среды обитания экипажей на МКС, микробиологии, радиационной безопасности, подгруппы биоинженеров и др.). По предложению рабочих подгрупп ММОР приняты к реализации их некоторые рекомендации. Детально проанализированы подготовленные подгруппой по стандартам здоровья предложения к внесению изменений в ряд руководящих документов по медицинскому обеспечению МКС, в частности, в редакцию документа ISS MORD - SSP 50260 и в документы MED A и MED B (SSP 50667). Членами ММОР и MSMB обсуждена и принята окончательная редакция документа по профилактике инфекционных заболеваний у членов экипажей МКС (Guidelines and Procedures for the Prevention of Infectious Disease Transmission to ISS Crewmembers – SSP 50480-ANX1).

В сообщении И.Б. Козловской представлены основные результаты деятельности группы по профилактическим мероприятиям за 2013 г., обоснована необходимость создания единого архива данных, позволяющего оценивать динамику физической работоспособности космических экипажей в полете. Обращено внимание на важность получения для оценки эффективности тренировок на ARED (американский силовой тренажер) видеозаписей выполнения физических упражнений российскими космонавтами.

С сообщением об имеющихся и перспективных российских средствах физической профилактики выступила Е.Н. Ярманова. Было отмечено, что доставка на российский сегмент (РС) МКС в 2013 г. российской беговой дорожки БД-2 вместо выработавшей ресурс американской беговой дорожки TVIS позволила значительно повысить надежность всей системы российских профилактических мероприятий в космическом полете, основой которой являются тренировки на беговой дорожке. В презентации

были представлены все используемые в настоящее время российскими космонавтами физические профилактические средства, а также средства физической профилактики, которыми планируется дооснастить РС МКС в ближайшее время.

Сообщение J. Dervay (НАСА) было посвящено анализу возможных причин попадания воды в шлем ЕМУ (выходной скафандр) при выполнении внекорабельной деятельности с американского сегмента (АС) МКС (EVA-23) в 2013 г. и тем мероприятиям, которые провели американские специалисты для предупреждения этой нештатной ситуации.

A. Sargsyan (НАСА) предложил создать новую подгруппу в составе группы по клинической медицине ММОР, задачей которой будет изучение VIIIP-синдрома (изменения зрительных функций, связанные с повышением внутричерепного давления), выявляемого у некоторых членов экипажа МКС.

Отчет рабочей группы по деятельности экипажа представила С.И. Степанова (ГНЦ РФ – ИМБП РАН). Все поручения ММОР в 2013 г. группа выполнила. Так, по инициативе ММОР организованы оперативные консультации полетных врачей по проблемам циркадианных ритмов и профилактики десинхронозов. В марте текущего года было запланировано завершить разработку образовательных программ для различных категорий специалистов, участвующих в реализации полетов на МКС. Предложено одобрить деятельность группы и предусмотреть возможность использования американских средств связи (видеоканалов) для повышения эффективности мероприятий психологической поддержки российского космонавта в годичном полете на МКС.

Большое внимание в работе 2-го дня встречи было уделено проблеме нормирования уровня CO_2 в атмосфере станции. Для этого силами международного отдела ГНЦ РФ – ИМБП РАН и специалистов США была организована телеконференция, в ходе которой были обсуждены позиции стран-партнеров по указанной проблеме. Докладывали Л.Н. Мухамедиева (ГНЦ РФ – ИМБП РАН) и E. Reese (НАСА). В связи с тем, что не по всем вопросам стороны пришли к единому мнению, было принято решение продолжить обсуждение допустимых величин уровня CO_2 в атмосфере МКС для последующей корректировки полетных правил МКС.

На рабочей встрече MSMB обсуждены вопросы, касающиеся здоровья и медицинской сертификации членов международных экипажей. Учитывая конфиденциальность рассматриваемых проблем, в обсуждении участвовали только представители MSMB.

В.В. Богомолов проинформировал специалистов всех рабочих групп об опыте организации медицинского обеспечения 4-витковой (быстрой) схемы стыковки ТПК «Союз ТМА» к МКС 4 экипажей. Отмечены основные медицинские проблемы, на которые следует обратить особое внимание.

Это: рациональное планирование экипажу режима труда и отдыха (РТО) в предстартовый период; дооснащение санитарно-гигиеническими средствами СК «Сокол» и доступность для экипажа на всех этапах полета космического корабля медикаментозных средств для купирования проявлений космической формы болезни движения.

J. Dervay (НАСА) обозначил проблему, связанную с возможным появлением аллергии у членов экипажей при проведении биологических экспериментов на лабораторных животных на АС МКС. По представленным в его докладе данным у ряда лиц, профессиональная деятельность которых связана с лабораторными животными, возникают аллергические реакции, требующие проведения лечебно-профилактических мероприятий или исключения контакта с аллергеном. Принимая во внимание планы НАСА организовать в ближайшей перспективе проведение на АС МКС экспериментов на лабораторных животных докладчик предлагает проводить перед полетом тестирование состояния иммунной системы астронавтов, которые будут привлекаться к их проведению. В ходе дискуссии по данному докладу отмечено, что в связи с замкнутостью объема МКС воздействию аллергенов могут подвергаться и другие члены международных экипажей. Следовательно, необходимо очень внимательно подойти к проведению санитарно-гигиенической экспертизы поставляемого на МКС оборудования для проведения биологических экспериментов.

Российскими специалистами (И.В. Ковачевич, А.В. Поляков) было представлено сообщение об использовании лекарственных средств экипажами РС МКС. В сообщении было отмечено, что в 2013 г. доля медикаментов, принимаемых членами экипажа в полете по рекомендациям ГМК и MSMB, существенно возросла и назначались они, как правило, длительными курсами или в течение всего полета. Было предложено рассмотреть возможность расширения медицинского контроля в полете, дополнив его методиками, позволяющими оценить у космонавтов, длительно принимающих лекарственные средства, эффективность приема препаратов, а также своевременно выявить возможные побочные эффекты.

На телеконференции с участием медицинских специалистов стран-партнеров заслушан отчет полетного врача экспедиции на МКС-35.

На совместном заседании ММОР и группы MHRPE заслушан доклад руководителя группы MHRPE J. Charles (НАСА) о результатах работы группы за 2013 г. и организации ее деятельности в оставшийся период подготовки к годичному полету на МКС. Были рассмотрены наиболее критичные проблемы и обсуждены возможные пути их решения. Особое внимание было уделено сотрудничеству ММОР и MHRPE в оценке медицинских рисков длительных

и перспективных космических полетов, организации взаимодействия партнеров при обмене медицинскими данными и совместном использовании наземного и бортового медицинского и научного оборудования.

Члены ММРВ (Совет по медицинской политике МКС) под руководством сопредседателей (от РКА – А.И. Григорьев, от НАСА – J. Davis) заслушали и одобрили отчеты о деятельности ММОР (В.В. Богомолов) и MSMB (В.И. Почуев). ММРВ поддержал предложения ММОР и MSMB по корректировке MORD, MED A, MED B и полетных правил МКС. На заседании также были обсуждены перспективы полетных операций НАСА и других партнеров на предстоящий период эксплуатации МКС. Заслушан и одобрен доклад T. Taddeo (НАСА) о выполнении директивы ММРВ для медицинских групп по программе изучения зрительных расстройств на фоне повышения внутричерепного давления (VIIP).

В свете принятых соглашений о продлении эксплуатации МКС до 2024 г. Совет по медицинской политике (ММРВ) поручил ММОР усилить контроль качества и проработать предложения по поддержанию оптимальных параметров среды обитания на МКС. Секретариату ММРВ поручено подготовить соответствующую директиву для ММОР и MSMB. Практика по медицинскому обеспечению 4-витковой стыковки ТПК «Союз ТМА» к МКС была одобрена и рекомендована в качестве штатной процедуры. ММОР одобрил деятельность MHRPE и поддержал инициативу взаимодействия работ по медицинским операциям и медико-биологическим исследованиям на МКС.

J. Davis (НАСА) сделал краткий обзор 50-летней деятельности Института медико-биологических проблем и отметил его большой вклад в развитие космической медицины и международного сотрудничества. От имени ММРВ директору института И.Б. Ушакову вручен почетный знак за выдающиеся заслуги в области космической медицины и биологии.

О.И. Орлов (ГНЦ РФ – ИМБП РАН) сообщил, что Международная академия астронавтики (IAA) учредила Международную рабочую группу по изучению проблем медицинского обеспечения полета человека на Марс (Study Group on Medical Support for an International Human Expedition to Mars). В состав этой группы вошли ученые, члены IAA разных космических стран. J. Davis (НАСА) и О.И. Орлов (ГНЦ РФ – ИМБП РАН) являются сопредседателями этой группы. Было предложено членам ММРВ принять участие в деятельности вновь созданной в рамках IAA группы. Члены ММРВ согласились с этим предложением.

На рабочих совещаниях MHRPE обсуждены программы медико-биологических исследований в ходе предстоящего годового полета космонавта и астронавта на МКС.

При обсуждении много внимания уделялось вопросам организации обмена научными данными, которые предполагается получить при выполнении исследований и экспериментов, а также возможности использования другой медицинской информации для интерпретации результатов, полученных при реализации научной программы годового полета.

Продолжено согласование методик планируемых медицинских исследований с участием специалистов РКА и НАСА в годовом полете (метаболические, иммунологические и психофизиологические исследования, полетный эксперимент «Fluid Shifts», изучение проблем полетной профилактики и послеполетный «Полевой тест»). Намечена программа экспериментальной наземной отработки элементов эксперимента «Полевой тест» в модельных условиях («сухая» иммерсия).

Следующая рабочая встреча ММОР и MSMB планируется в Хьюстоне 9–13 июня 2014 г., а MHRPE – в апреле 2014 г.

УДК: 061.3(100):[599.9+537.8]

4-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЧЕЛОВЕК И ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ПОЛЯ»

Александрова Э.Б.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: elona6@yandex.ru

С 27 по 31 мая 2013 г. в г. Сарове на базе Дома ученых Российского федерального ядерного центра – Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики (РФЯЦ – ВНИИЭФ) состоялась 4-я Международная конференция «Человек и электромагнитные поля».

В работе конференции приняли участие российские и зарубежные специалисты, представляющие научные организации, университеты и институты различного профиля: институты Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, Нижегородского университета, специалисты из Италии и Украины.

На 7 секциях конференции были представлены доклады, посвященные изучению механизмов действия электромагнитных полей (ЭМП) на биологические системы. Большое внимание было уделено медико-биологическим аспектам влияния естественного и техногенного ЭМП, гигиеническому нормированию, методам и системам защиты от ЭМП, а также биологическим эффектам воздействия малых доз ионизирующего излучения. Отдельные доклады были посвящены средствам регистрации сверхслабого ЭМП, методам биофизических исследований ЭМП, программно-аппаратным комплексам для проведения биологических экспериментов.

Основная часть докладов конференции, была представлена организаторами мероприятия – учеными РФЯЦ – ВНИИЭФ (г. Саров), в котором исследования воздействия ЭМП на биологические системы ведутся уже на протяжении 20 лет.

В первый день работы конференции были заслушаны доклады Л.Н. Галь, Н.Р. Галь «Принципы организации живых систем: биомолекулы, вода, электромагнитные поля», доклады, представленные В.В. Баркиным и соавт. «Влияние модуляции на биологические эффекты низкоинтенсивного электромагнитного излучения различной частоты» и «Влияние модулированного электромагнитного излучения нетепловой интенсивности на поведение крыс, находящихся на различном удалении от антенны». Воздействие осуществлялось электромагнитным излучением (ЭМИ) с частотами 850, 920, 1000, 1700, 1850, 2450 МГц с импульсно-амплитудной модуляцией и средним значением плотности

потока энергии 19 мкВт/см². Биологические эффекты оценивали по поведению животных, устойчивости к динамическим нагрузкам, реализации когнитивных функций в условиях острого стресса, а также по проницаемости гематоэнцефалического барьера. По мнению авторов, наиболее выраженным биологическим действием обладает ЭМИ частотой 920 и 2459 МГц. При этих частотах формировалась устойчивая пассивно-оборонительная модель поведения и комплексные нейроиммунологические нарушения.

В докладе Л.С. Буянова и соавт. «Особенности поведения крыс, обусловленные способом их экспозиции в эксперименте по исследованию биоэффектов физического фактора малой интенсивности» были представлены результаты исследований, свидетельствующие о том, что выдерживание крыс в течение 34 мин в контейнерах различных типов приводит к изменению поведения животных в тесте «открытое поле». Установлены факторы экспозиции, вызывающие эмоциональную напряженность животных: это малый объем пространства и отсутствие возможности тактильного взаимодействия между особями.

Исследования реакции вегетативной нервной системы на ЭМИ были представлены в докладах М.Н. Мишагиной и соавт. «Оценка реакции вегетативной нервной системы биообъекта на воздействие низкоинтенсивным электромагнитным излучением с импульсно-частотной модуляцией». В этих исследованиях использовали ЭМИ частотой 1 ГГц и плотностью потока энергии 85 мкВт/см² в 2 режимах импульсно-частотной модуляции, подобранных в соответствии с естественными ритмами головного мозга». В докладе О.В. Глухова и соавт. «Влияние низкоинтенсивного сложномодулированного ЭМИ на состояние вегетативной нервной системы биообъектов, находившихся на различной удаленности от излучателя» представлены результаты исследований при ЭМИ 1 ГГц, при этом животных располагали на расстоянии 2,5; 5,8 и 15 м от излучателя, плотность потока энергии составляла 85; 19 и 2,7 мкВт/см². Полученные результаты авторы предлагают использовать с целью нормализации нарушенного вегетативного баланса организма.

На конференции обсуждались также актуальные вопросы, связанные с медико-биологическими, экологическими и социальными аспектами влияния низкоинтенсивного ЭМИ, программно-аппаратные комплексы, приборы и методы магнитно-биологических исследований.

В докладе О.М. Лабынцева и соавт. «Клеточно-молекулярные аспекты действия сложномодулированного ЭМИ нетепловой интенсивности» представлена комплексная оценка его воздействия на организм лабораторных животных по клеточно-молекулярным показателям крови. Авторы установили, что через сутки после воздействия ЭМИ нетепловой интенсивности наблюдается активация механизмов окислительного метаболизма нейтрофильных лейкоцитов крови и увеличение напряженности процессов репарации ДНК, что приводит к повышению содержания апоптических клеток в отдаленный период после воздействия.

В докладе Т.А. Зенченко «Зависимость динамики показателей сердечного ритма человека от вариаций электромагнитных и метеорологических параметров атмосферы в миллигерцовом диапазоне» были приведены результаты эксперимента по синхронной регистрации вариаций физиологических, метеорологических и атмосферно-электрических параметров с временным разрешением 0,5–1 мин. В качестве физиологических параметров были измерены показатели вариабельности сердечного ритма по Р.М. Баевскому. Авторам удалось выявить зависимость динамики показателей сердечного ритма (значений пульса) от вариации величины полного вектора магнитного поля Земли, относительной влажности, атмосферного давления, скорости ветра и напряженности электрического поля как на улице, так и в помещении проведения эксперимента.

Из докладов, посвященных гигиеническому нормированию и методам защиты от электромагнитных полей, наибольший интерес представил доклад Н.Б. Рубцовой «Обеспечение защиты человека от электромагнитных полей путем совершенствования гигиенических регламентов и методов оценки».

В докладах А.Б. Гапеева «Исследование механизмов радиозащитного действия электромагнитного излучения крайне высоких частот», К.Ю. Иванова, Т.И. Хаймович «Теоретические основы прогнозирования неспецифической резистентности организма», Л.Б. Фомина «О возможности генерации высокочастотных сигналов в возбудимых биомембранах» были рассмотрены проблемы биологических эффектов малых доз ионизирующего излучения, радиопротекторные эффекты электромагнитного поля, вопросы использования электромагнитных полей в медицине.

Отдельно хочется обратить внимание на работы ученых РФЯЦ – ВНИИЭФ, посвященные вопросам исследований и оценки

функционального состояния центральной нервной системы, моделированию состояния информационного стресса и регистрации психофизиологического состояния человека-оператора, представленные И.А. Синельниковой «Технология исследования и оценки функционального состояния центральной нервной системы при воздействии различных факторов с использованием СКВИД-магнитоэнцефалографии» и Л.С. Афонина и соавт. «Комплексная методика моделирования состояния информационного стресса и регистрации психофизиологического состояния человека-оператора». На закрытии конференции, после подведения итогов, молодым ученым – сотрудникам РФЯЦ – ВНИИЭФ были торжественно вручены почетные грамоты.

УДК: 001.83(470+73)(047)

ШЕСТНАДЦАТОЕ СОВЕЩАНИЕ РОССИЙСКО-АМЕРИКАНСКОЙ СОВМЕСТНОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ В ОБЛАСТИ КОСМИЧЕСКОЙ БИОМЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

Ильин Е.А.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: ilyine@imbp.ru

В период с 16 по 18 апреля 2014 г. на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН проходило Шестнадцатое совещание российско-американской совместной рабочей группы (СРГ) по исследованиям в области космической биомедицины и биологии. По сути это было 33-е совещание СРГ, которая с 1971 г. по 1991 г. именовалась как советско-американская СРГ по космической биологии и медицине, с 1992 г. по 2005 г. – как российско-американская СРГ по космической биомедицине, системам жизнеобеспечения и исследованиям в области микрогравитации, с 2005 г. по настоящее время – как российско-американская СРГ по исследованиям в области космической биомедицины и биологии.

СРГ по космической биологии и медицине была образована в соответствии с Соглашением о научно-техническом сотрудничестве между Академией наук СССР и НАСА, подписанным в 1971 г. Юридический статус СРГ приобрела после подписания в 1972 г. Межправительственного Соглашения о сотрудничестве в исследовании и использовании космоса в мирных целях. Указанное Соглашение было подписано в 1972 г. председателем Совета министров СССР А.Н. Косыгиным и президентом США Р. Никсоном.

В период с 1982 г. по 1986 г. в связи с решением администрации США совещания СРГ не проводились, однако сотрудничество в исследованиях по программе «Бион» в этот отрезок времени продолжалось. Подписание в 1992 г. Соглашения между Российской Федерацией и Соединенными Штатами Америки по сотрудничеству в исследовании и использовании космического пространства в мирных целях придало новый импульс деятельности СРГ.

Шли годы, менялись названия и нумерация совещаний СРГ, однако неизменным на всем протяжении существования СРГ, начиная с 1971 г. и по настоящее время, оставался дух сотрудничества, взаимного уважения и доверия, поскольку основой этого является общность целей и задач, которые решают отечественные и американские специалисты. Это прежде всего исследования и минимизация медицинских рисков, связанных с космическими полетами человека, и обеспечение медицинской

безопасности экипажей в кратковременных и длительных космических полетах. Первыми сопредседателями СРГ были Н.Н. Гуровский – начальник Управления космической биологии и медицины 3-го Главного Управления при МЗ СССР и Ч. Берри – руководитель Управления космической биологии и медицины штаб-квартиры НАСА.

В настоящее время сопредседателями СРГ являются академик А.И. Григорьев – вице-президент РАН, научный руководитель ГНЦ РФ – ИМБП РАН и д-р М. Портерфилд – начальник Управления космической биологии, медицины и физических наук штаб-квартиры НАСА.



Рукопожатие после подписания протокола совещания СРГ (слева – М. Портерфилд, справа – А.И. Григорьев)

Большой вклад в становление и успешное развитие сотрудничества с американскими специалистами в области космической биологии и медицины внес академик О.Г. Газенко, который являлся сопредседателем СРГ с 1980 г. по 1988 г.

СРГ является основным органом Роскосмоса, Российской академии наук и НАСА, ответственным за: координацию работ по исследованиям в области космической биомедицины и биологии; определение научных приоритетов при планировании совместных исследований на Международной космической

станции (МКС), беспилотных космических аппаратов (КА) и в наземных лабораторных условиях; экспертную оценку планируемых программ и совместных научных исследований; общий контроль за ходом реализации программ совместных исследований.

Результаты организующей и координирующей роли СРГ впечатляют. К их числу относятся: советско-американское издание на русском и английском языках в 4 томах «Основы космической биологии и медицины» (1975); совместные медико-биологические исследования по проекту «Союз – Аполлон» (1975); совместные эксперименты и исследования в 9 полетах биоспутников «Бион» (1975–1997), КА «Фотон-М2» (2005) и «Фотон-М3» (2007), биоспутника «Бион-М1» (2013); совместные эксперименты и исследования по программам «Мир – Шаттл» и «Мир – НАСА» и исследования на борту МКС; издание на русском и английском языках совместного труда в 5 томах «Космическая биология и медицина» (1994–2009).

Основными темами переговорного процесса на Шестнадцатом совещании СРГ являлись: полеты экипажей МКС, включая планируемый годовой полет российско-американского экипажа, возможные совместные эксперименты и исследования в области космической биологии, физиологии и медицины на борту МКС и предварительные результаты исследований по проекту «Бион-М1».

Стороны обменялись текущей информацией о проведенных в 2013 г. работах в области космической биологии и медицины и планах реализации годового полета на МКС, включая пред- и послеполетные клинические и физиологические исследования. Особое внимание было уделено способам уменьшения рисков для здоровья и работоспособности экипажа МКС при проведении исследований.

Совещание СРГ отметило прогресс в разработке программы совместных исследований в годовом полете на МКС, прежде всего в части физиологических и поведенческих исследований. Обращено внимание на то, что до включения тех или иных исследований в программу необходимо получить письменное согласие членов экипажа годового полета.

С целью повышения результативности планируемых исследований на МКС стороны считают важным решить такие вопросы, как стандартизация исследований и совместное использование бортовой научной аппаратуры. Применительно к совместным исследованиям метаболизма и иммунитета американская сторона согласилась уточнить объемы холодильной и морозильной камер на борту МКС и на возвращаемом космическом аппарате.

Наибольший прогресс был достигнут в обсуждении проекта совместного эксперимента «Полевой тест» (Field Test). Основные цели данного эксперимента: выявление нарушений в состоянии сенсомоторной и сердечно-сосудистой систем космонавтов и

астронавтов сразу после приземления с использованием набора высокоинформативных, но в то же время достаточно простых тестов; определение динамики восстановления исследуемых функций и разработка рекомендаций по оптимизации процесса реабилитации. Достигнута договоренность о том, что до и после окончания годового полета на МКС «Полевой тест» будет выполняться совместно российскими и американскими специалистами. Однако для этого потребуются унификация исследуемых параметров, графика и продолжительность каждого тестирования. До годового полета стороны будут самостоятельно выполнять эксперимент «Полевой тест» как самостоятельный, но с участием специалистов другой стороны.

Как и прежде, на этом совещании СРГ большое внимание уделялось выбору адекватных наземных аналогов для моделирования воздействия на человека тех или иных факторов космического полета. В настоящее время в качестве таких аналогов используются антиортостатическая гипокинезия, «сухая» иммерсия, изоляция в камерах, антарктические станции. На совещании была обсуждена возможность проведения совместных исследований в условиях изоляции с целью уменьшения рисков развития поведенческих или психических срывов в длительных космических полетах, включая годовой полет на МКС.

На совещании СРГ, а также на совещании подгруппы по космической биологии (14–15 апреля) были представлены предварительные результаты совместных работ по проекту «Бион-М1». По мнению российских и американских специалистов, многие из полученных научных результатов являются уникальными и будут подробно представлены на сессии КОСПАР (2–10 августа 2014 г., Москва) и научных конференциях осенью 2014 г. (22–26 октября, Пасадена, США и 18–20 ноября, Москва).

Американская сторона выразила благодарность специалистам ГНЦ РФ – ИМБП РАН за проявленный дух сотрудничества, хорошо подготовленную и оснащенную лабораторию, а также помощь при решении вопросов логистики применительно к сотрудничеству по проекту «Бион-М1».

Стороны обсудили также возможность сотрудничества при проведении на МКС планируемых экспериментов на клеточных культурах, плодовых мушках, растениях и грызунах. При этом американская сторона предложила российской стороне изучить возможность участия в биологических экспериментах, которые будут выполняться на МКС с использованием американской научной аппаратуры.

Шестнадцатое совещание СРГ было исключительно насыщенным по перечню обсуждаемых вопросов и полезным для дальнейшего развития российско-американского сотрудничества в области космической биологии и медицины.

По итогам совещания СРГ был составлен и подписан протокол.

УДК 0613.613.693

ИТОГИ XIII КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, СПЕЦИАЛИСТОВ И СТУДЕНТОВ, ПОСВЯЩЕННОЙ 50-ЛЕТИЮ ПОЛЕТА ПЕРВОГО В МИРЕ ВРАЧА-КОСМОНАВТА Б.Б. ЕГОРОВА

Пономарёв С.А.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: cyss-imbp@mail.ru

23 апреля 2013 г. в Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем РАН состоялась XIII Конференция молодых ученых, специалистов и студентов, посвященная 50-летию полета первого в мире врача-космонавта Б.Б. Егорова.

Традиционно организатором конференции являлся Совет молодых ученых и специалистов института при финансовой поддержке Российской академии наук. Председателем программного комитета, в который вошли ведущие специалисты института, стал директор института академик И.Б. Ушаков. Организационным комитетом, состоявшим из молодых ученых и специалистов института, руководил председатель Совета молодых ученых и специалистов института к.м.н. С.А. Пономарёв.



Тематика конференции включала в себя актуальные вопросы состояния физиологических систем в условиях микрогравитации, создания средств и методов профилактики неблагоприятного влияния факторов космического полета, а также вопросы адаптации к экстремальным факторам среды обитания, молекулярно-клеточные механизмы действия экстремальных факторов, изучение действия ионизирующего и неионизирующего излучения, обеспечение радиационной безопасности, моделирование условий космического полета.

Конференцию открыл директор института академик И.Б. Ушаков, который произнес приветственную речь. Затем выступил профессор Е.А. Ильин, который прочел лекцию, посвященную памяти первого в мире врача-космонавта Б.Б. Егорова. Дополнил выступление профессора Е.А. Ильина бывший аспирант Б.Б. Егорова, ныне заведующий лабораторией разработки и реализации медико-биологических программ Института к.м.н. Г.И. Самарин. После завершения актовой части мероприятия начали свою работу научные секции конференции по следующим направлениям:

- состояние физиологических систем в условиях микрогравитации и психофизиология;
- молекулярно-клеточные механизмы действия экстремальных факторов;
- адаптация микро- и макроорганизмов к экстремальным факторам среды обитания; действие ионизирующего и неионизирующего излучения; медицинское обеспечение космических полетов.

Председателями указанных выше секций являлись как ведущие специалисты института по соответствующим тематикам исследований, так и молодые ученые.

Всего в конференции участвовало более восьмидесяти человек, из них - более пятидесяти молодых ученых, аспирантов и студентов. Стоит отметить, что все работы были выполнены на высоком уровне, каждый доклад представлял собой продуманное, хорошо проработанное на методологическом и концептуальном уровне исследование, а великолепно оформленные презентации служили наглядным дополнением докладов. Представленные участниками конференции научные работы участвовали в конкурсе, который позволил отобрать лучшие доклады молодых специалистов. В этом году было решено провести небольшой эксперимент: передать право выбора лучших работ молодым специалистам путем тайного голосования, а затем сравнить результаты голосования с экспертной оценкой, которую давали ведущие специалисты института. При этом при определении победителей учитывались лишь голоса молодых специалистов, а мнение экспертов учитывалось только в спорных случаях, когда

несколько человек набирали одинаковое количество голосов.



В 1-й секции экспертами выступали д.м.н., профессор А.Р. Котовская, д.м.н. А.В. Суворов, д.б.н. Е.В. Фомина, д.б.н., профессор Б.С. Шенкман; во 2-й – член-корреспондент РАН Л.Б. Буравкова, к.м.н. Е.Р. Андреева; в 3-й – д.б.н. М.А. Левинских, д.б.н., А.С. Штемберг, к.б.н. А.Р. Куссмауль. По итогам работы каждой из представленных секций были признаны лучшими следующие работы: «MuRF-1 вместе с MuRF-2 регулирует быстрый фенотип мышечного волокна», автор – к.б.н. Ю.Н. Ломоносова;

«Секреторная активность культивируемых эндотелиальных клеток человека в условиях моделируемой микрогравитации», автор – Е.Г. Рудимов; «Пробиотик для носа: применение непатогенных коринебактерий для профилактики и лечения назального носительства *Staphylococcus aureus*», автор – к.м.н. Н.В. Кирюхина. Авторы вышеперечисленных работ, а также докладчики, занявшие по итогам конкурса вторые и третьи места были удостоены дипломов победителей конференции и ценных призов. Примечательно, что экспертная оценка докладов в большинстве случаев совпала с результатом тайного голосования молодых ученых.

Конференция прошла в доброжелательной обстановке, в ходе обсуждения докладов возникали оживленные дискуссии. Мероприятие способствовало установлению новых научных связей со специалистами из других институтов.

Проведение молодежной школы-конференции стало важным научным событием для молодых ученых, возможностью заявить о себе и своих результатах, обменяться мнениями по научным проблемам с коллегами, получить свежий взгляд и оценку своей деятельности от коллег смежных специальностей.

По материалам конференции был опубликован сборник тезисов, который будет полезен широкому кругу специалистов, аспирантам и студентам.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет
с юбилейными датами ведущих специалистов
в области космической медицины и биологии,
сотрудников ИМБП:

Спирькова Павла Степановича

Мацнева Эдуарда Ивановича

Шуленина Анатолия Павловича

Добрые Вам пожелания и плодотворного сотрудничества
с нашим журналом!