

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.х.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 L.G., 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)
Макашев Е.К., д.б.н., профессор, член-корреспондент АН РК (Казахстан)
Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)
Gharib C., Ph.D., professor (France)
Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

2015 Т. 49 № 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, 2015
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2015

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, опубликованных в журнале, доступны в базе данных РИНЦ
(www.elibrary.ru) и на сайте журнала journal.imbp.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 30.03.2015.
Подписано в печать 07.04.2015.
Формат 60 × 84 1/8.
Гарнитура Tahoma.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 9,07.
Тираж 250 экз.
Заказ № 95.

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

Содержание

Contents

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Жданько И.М., Писарев А.А., Ворона А.А., Лапа В.В., Хоменко М.Н. Авиационная медицина: теоретические концепции и актуальные научно-практические проблемы (к 80-летию научно-исследовательского испытательного центра авиационно-космической медицины и военной эргономики)

5 Zhdanko I.M., Pisarev A.A., Vorona A.A., Lapa V.V., Khomenko M.N. Aviation medicine: theoretical concepts and focal fundamental and practical issues (for the 80th anniversary of the Research Test Center of Aerospace Medicine and Military Ergonomics)

Богомолов В.В., Кондратенко С.Н., Ковачевич И.В. Оценка стабильности ацетаминофена и фуросемида в таблетированной лекарственной форме при полугодовом хранении в космическом полете

12 Bogomolov V.V., Kondratenko S.N., Kovachevich I.V. Testing stability of tableted acetaminophen and furosemide after 6-month storage in space flight

Иноземцев К.О., Кушин В.В., Толочек Р.В., Шуршаков В.А. Измерение доз и спектров линейной передачи энергии космического излучения внутри биологического спутника «Бион-М1»

16 Inozemtsev K.O., Kushin V.V., Tolochev R.V., Shurshakov V.A. Measurement of space radiation doses and linear energy transfer spectra inside biological satellite Bion-M1

Солдатов П.Э., Дадашева О.А., Гурьева Т.С., Маркин А.А., Татаркин С.В., Носовский А.М., Смирнов И.А., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Шулагин Ю.А., Смоленская Т.С., Гришин В.И. Оценка протекторных свойств аргона в условиях гипоксической гипоксии при подостром воздействии

23 Soldatov P.E., Dadasheva O.A., Gurieva T.S., Markin A.A., Tatarkin S.V., Nosovskiy A.M., Smirnov I.A., Tyurin-Kuzmin A.Yu., Shulagin Yu.A., Smolenskaya T.S., Grishin V.I. Testing the protective properties of argon during subacute exposure to hypoxic hypoxia

Иванов И.В., Бондаренко Р.А. Индивидуальный подход к использованию лекарственных средств для нормализации ситуационной тревожности в условиях психоэмоционального стресса

32 Ivanov I.V., Bondarenko R.A. Individual approach to the use of medications to normalize situational anxiety under the psycho-emotional stress

Морева Т.И., Пасекова О.Б., Криушев Е.С., Доброквашина Е.И., Морева О.В., Буйлов С.П., Смирнов О.А., Брагин Л.Х., Воронков Ю.И. Влияние произвольной задержки дыхания и когнитивных нагрузок на регионарный мозговой кровоток и биоэлектрическую активность головного мозга

36 Moreva T.I., Pasekova O.B., Kriushev E.S., Dobrokvashina E.I., Moreva O.V., Buylov S.P., Smirnov O.A., Bragin L.Kh., Voronkov Yu.I. Effect of voluntary breath-holding and cognitive loads on regional cerebral blood flow and bioelectric activity of the brain

Клинические исследования

Clinical Investigations

Бирюкбаева Г.Н., Быстрова А.Г., Кузьмина А.Ю., Потиевский Б.Г. Особенности врачебно-лётной экспертизы после оперативного лечения атеросклеротических стенозов брахиоцефальных артерий у пилотов гражданской авиации

44 Biryukbaeva G.N., Bystrova A.G., Kuzmina A.Yu., Potievskiy B.G. Flight certification of civilian pilots following surgery of brachiocephalic atherosclerotic stenosis

Лекции

Lectures

Ушаков И.Б., Поляков А.В., Усов В.М., Бояринцев В.В. Перспективы использования на пилотируемых космических аппаратах симуляционных технологий для практического освоения и поддержания в полете навыков выполнения космонавтами мероприятий неотложной медицинской помощи

50

Ushakov I.B., Polyakov A.V., Usov V.M., Boyarintsev V.V. The prospects for using simulation technologies on manned spacecraft for effective training and refreshing cosmonauts' skills in providing the emergency medical aid

Тарасова О.С., Софронова С.И., Гайнуллина Д.К., Борзых А.А., Мартыанов А.А. Регуляция продукции оксида азота эндотелием сосудов при физической нагрузке: роль тиреоидных гормонов

55

Tarasova O.S., Sofronova S.I., Gaynullina D.K., Borzhykh A.A., Martyanov A.A. Control of nitrogen oxide production by the vascular endothelium during physical exercise: role of thyroid hormones

Ступаков Г.П., Симоненко В.Б., Щербинина Н.В. Универсальная причинность развития хронических заболеваний, их этиотропное и патогенетическое лечение

63

Stupakov G.P., Simonenko V.B., Shcherbinina N.V. The universal causality of chronic diseases, their etiotropic and pathogenetic treatment

Из истории авиакосмической медицины

From History of Aerospace Medicine

Меденков А.А. Актуальные проблемы авиакосмической психофизиологии в трудах Г.М. Зараковского

69

Medenkov A.A. Actual problems of aerospace psychophysiology in the works of G.M. Zarakovskiy

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 613.693:001.891(091)

АВИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И АКТУАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ (К 80-ЛЕТИЮ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА АВИАЦИОННО-КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ВОЕННОЙ ЭРГОНОМИКИ)

Жданыко И.М., Писарев А.А., Ворона А.А., Лапа В.В., Хоменко М.Н.

Центральный научно-исследовательский институт ВВС Минобороны Российской Федерации, г. Щелково
E-mail: imzhdanko@yandex.ru

В статье раскрываются положения теоретических концепций, составляющих методологическую основу для решения практических задач авиационной медицины по гуманизации условий, содержания и средств труда авиаторов, сохранения их здоровья и работоспособности.

Рассматриваются актуальные научно-практические проблемы, которые решаются специалистами Научно-исследовательского испытательного центра (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС на современном этапе научно-технического прогресса в авиации.

Ключевые слова: авиационная медицина, теоретические концепции, профессиональное здоровье, безопасность деятельности, функциональное состояние, работоспособность человека, структура деятельности, средства отображение информации.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 2. С. 5–11.

Ведущее научное учреждение Российской Федерации по проблемам авиационной медицины – Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) Центрального научно-исследовательского института ВВС МО РФ встречает свой 80-летний юбилей.

На протяжении всего периода существования определяющим вектором развития исследований Центра является их нацеленность на решение задач, определенных научно-техническим прогрессом в области авиационной техники, непосредственной практикой обеспечения безопасности ее эксплуатации.

Конечная цель исследований Центра – повышение эффективности использования экипажами тактико-технических возможностей летательных аппаратов (ЛА) и безопасности полетов, поддержание работоспособности авиационных специалистов, сохранение их здоровья и продление профессионального долголетия.

Круг научных проблем и практических задач, решаемых специалистами Центра, непрерывно расширяется в связи с изменением условий, средств и содержания труда авиационных специалистов. Прежде всего, следует отметить повышение уровня сложности взаимодействия экипажей с авиационной техникой и оборудованием в связи с многообразием целевых задач, возрастанием информационной нагрузки, экстремальными условиями эксплуатации авиационной техники. По прогнозным оценкам, рост боевых возможностей авиационной техники приведет к использованию сверхсложных тактических приемов и способов боевого применения на фоне увеличения (в 4–5 раз) информационных нагрузок на экипаж при остром дефиците времени на принятие решений. Кроме того, технический прогресс в развитии авиационной техники сопровождается ростом интенсивности неблагоприятных факторов полета (увеличение величины, градиента нарастания и продолжительности действия пилотажных перегрузок, излучений различной природы, особо токсичных горюче-смазочных материалов и др.), угрожающих здоровью летного состава [9].

Далее, из-за существующих недостатков в организации профессиональной подготовки, труда, отдыха и питания создаются предпосылки для ухудшения психосоматического здоровья летного состава [9, 13].

Наконец, следует учитывать неблагоприятную демографическую обстановку, затрудняющую проведение полноценного медицинского и психологического отбора кандидатов в летные училища. В этой связи прогнозируется увеличение вероятности поступления лиц с недостаточно выраженными летными способностями и уровнем здоровья [2].

Все вышеизложенное свидетельствует о дальнейшем возрастании значимости проблем человеческого фактора в авиации, научная разработка которых выступает в качестве необходимого и обязательного условия безаварийной летной работы, социальной защищенности авиационных специалистов,

сохранения их здоровья и работоспособности. При этом круг проблемных вопросов, решаемых специалистами Центра, будет закономерно расширяться, поскольку пределов технического совершенствования авиации практически не существует, а психофизиологические характеристики и возможности человека далеко не беспредельны. Поэтому представляется закономерным сохранение актуальности решения как традиционных проблем (в частности, защиты от более агрессивных «старых» и появляющихся «новых» факторов полета), так и комплекса эргономических, экологических и медико-психологических задач обеспечения профессиональной надежности авиационных специалистов в современных и будущих социотехнических условиях обитания и профессиональной деятельности.

Именно новые условия, средства и содержание труда авиационных специалистов, связанные со спецификой современных и перспективных авиационных комплексов, требуют перехода авиационной медицины от тактики сопровождения развития авиационной техники к предугадыванию запросов практики полетов. При этом основная практическая задача авиационной медицины состоит в том, чтобы заблаговременно вооружить специалистов знаниями условий и средств труда, эргономических особенностей новой авиационной техники, которые позволят им в максимально короткие сроки и с большей эффективностью ее освоить при поддержании высокой работоспособности и сохранении уровня здоровья.

Реализация авиационной медициной этой задачи базируется на ее оригинальных теоретических концепциях, разработанных специалистами Центра.

Прежде всего, это – концепция о профессиональном здоровье [9], ориентирующая на соответствие здоровья задачам профессиональной деятельности и условиям, в которых она реализуется. С позиций данной концепции главным объектом внимания авиационной медицины становится не болезнь, а здоровье, что требует динамического контроля за психофизиологическими резервами организма, их поддержания и восстановления для сохранения компенсаторных и защитных реакций, обеспечивающих работоспособность во всем диапазоне профессиональной деятельности. Что дает данная концепция для практической деятельности авиационного врача? Во-первых, новое содержание приобретает медицинский контроль, когда не только диагноз, а функциональное состояние соотносится врачом со сложностью выполнения конкретной профессиональной деятельности. Такой подход, естественно, требует освоения процедур тестирования функционального состояния и его коррекции. Именно концепция о профессиональном здоровье дала толчок к их развитию и внедрению в практику. Во-вторых, данная концепция рассматривает

ухудшение профессионального здоровья в качестве фактора риска для снижения работоспособности и безопасности полетов, что усиливает понимание необходимости индивидуального подхода к нормированию летной нагрузки и выбора методов и средств (психосоматических, фармакологических, социально-психологических и др.) для сохранения и восстановления уровня здоровья.

Концепцию о профессиональном здоровье дополняет концепция биологического возраста и психофизиологических резервов [13], которая предполагает сопоставление возрастных изменений параметров физиологических систем конкретного индивидуума с их среднепопуляционными значениями. Фиксируя изменения организма человека «постфактум», концепция биологического возраста ограничена в прогностических возможностях, но на ее основе возможна выработка стратегии коррекции неблагоприятных для человека изменений с учетом максимального числа факторов, влияющих на состояние его здоровья. Количественной оценкой динамики биологического возраста могут служить функциональные резервы. Проведенные исследования подтвердили гипотезу о системном характере психофизиологических и энергетических резервов, интегрально отражающих как действие факторов летного труда, так и эффект оздоровительных и реабилитационных мероприятий. Установлено, что направленность их изменений под воздействием факторов летного труда имеет сходство с инволюционными изменениями при старении организма. Именно поэтому предложено использовать разницу между хронологическим и биологическим (определяемым по показателям энергообмена) возрастом индивидуума в качестве интегрального показателя влияния на организм летного труда. Установлено, что у современной летной популяции разница между биологическим и календарным возрастом достигает 7–10 лет, что существенно выше, чем среднестатистические величины для населения России (2–5 лет) [13]. При этом следует иметь в виду, что уровень работоспособности летчика с достижением 30-летнего возраста прогрессивно снижается. Если в возрасте до 30 лет для увеличения работоспособности на 10 % достаточно 7 тренировок, то 45-летнему – уже необходимы 12 тренировок. Более интенсивно «изнашивается» и нервная система «пожилого» летчика, что подтверждается динамикой ответных сенсомоторных реакций на световые и звуковые раздражители [11]. Таким образом, определение биологического возраста и уровня психофизиологических резервов позволяет более обоснованно определиться с медицинскими и социально-психологическими мероприятиями по профилактике преждевременного биологического старения летчика и продлению летного долголетия.

Общее методологическое значение имеет разработанная И.Б. Ушаковым концептуальная каскадная схема повышения устойчивости организма к действию неблагоприятных факторов летного труда [14]. Каскадная схема позволяет выделить ведущие звенья повреждающих эффектов и выстроить многоуровневую систему мер противодействия (нормирование факторов, использование средств индивидуальной и коллективной защиты, специальных способов тренировки и обучения, улучшение эргономических характеристик системы «человек – ЛА (летательный аппарат)» и др.).

Самым непосредственным образом с практикой обеспечения безопасности полетов связана концепция риска в авиации и профессиональной надежности авиационных специалистов [11, 13]. Данная концепция определяет, что надежность летной деятельности имеет ряд ограничений, зависящих от взаимовлияния многих составляющих системы «летчик – ЛА – среда», которые подразделяются на внутренние, относящиеся к субъекту деятельности, и внешние, характеризующие средства, условия, содержание, структуру, организацию и обеспечение деятельности. Во всех случаях надежность деятельности выступает в качестве производной, отражающей взаимодействие перечисленных составляющих, поэтому ошибки пилотов в большинстве случаев закономерны, т.е. имеет место потенциальная ненадежность действий.

Анализ составляющих риска авиационных происшествий (АП) показывает, что фактический риск АП сегодня существенно превышает максимально достижимый уровень безопасности, в идеале детерминированный только природной организацией человека (этот риск по величине минимален). Разница между фактическим и детерминированным риском представляет собой потенциально устранимый риск ошибочных действий, приводящих к АП, который может быть устранен различными методами и мероприятиями. Понятие потенциально устранимого риска свидетельствует о возможности снижения количества АП, но само по себе еще не указывает конкретных мероприятий для достижения этой цели. Их позволяет определить содержательный анализ причинности АП и инцидентов по человеческому фактору.

В развитие представлений о человеческом факторе в авиационной аварийности большой вклад внесли ученые Центра (С.Г. Геллерштейн, В.А. Попов, Н.Д. Завалова, В.А. Пономаренко, В.А. Бодров, В.В. Козлов и др.). Сегодня человеческий фактор учеными Центра понимается как совокупность индивидуальных и присущих профессиональному контингенту в целом качеств человека, которые проявляются в конкретных условиях функционирования авиационной системы, оказывая влияние на ее эффективность и надежность [7]. Такая

интерпретация человеческого фактора нацеливает на изучение всех компонентов (слагаемых) авиационной системы, включая самих авиационных специалистов, для выявления недостатков, которые стали причиной ошибочных действий.

Объединяющим методологическим принципом для всех современных концепций авиационной медицины, которым руководствуются ученые Центра при организации и проведении научных исследований, является системный подход. Этот подход позволил интегрировать данные медико-биологических, психофизиологических, социально-психологических и других исследований, выявить закономерности взаимодействия и взаимовлияния компонентов единой системы «человек – ЛА – среда», оценить вклад каждого из компонентов в достижение конечных целей – эффективности использования экипажами тактико-технических характеристик авиационных комплексов и обеспечение безопасности полетов.

Разработанная специалистами Центра концептуальная основа современной авиационной медицины определяет принципиальные изменения системы взглядов по медико-психологическому обеспечению авиации, ориентируя в первую очередь на решение задачи нормативного прогнозирования профессиональной надежности авиационных специалистов. Успешное решение данной задачи подразумевает: во-первых, анализ степени влияния различных факторов и условий труда на функциональное состояние и работоспособность летного состава; во-вторых, управление ими путем совершенствования организации учебно-боевой подготовки, нормирования летной нагрузки, коррекции измененных функциональных состояний; в-третьих, повышение эргономичности авиационной техники и оборудования; в-четвертых, разработку путей и средств формирования психологической и психофизиологической готовности пилотов к освоению нового уровня, создаваемого непрерывным техническим прогрессом в авиации.

Реализация приоритетных задач авиационной медицины по гуманизации условий, содержания и средств труда пилотов, управления их здоровьем и работоспособностью требует интенсификации научных исследований по нескольким направлениям.

Приоритетное направление состоит в медико-техническом сопровождении создания, испытаний и эксплуатации авиационной техники с нацеленностью на создание опережающих научных данных, обеспечивающих защиту человека и наиболее полное использование им тактико-технических характеристик авиационных комплексов. Уместно напомнить, что во многом благодаря усилиям специалистов Центра обоснована необходимость создания и внедрения системы эргономического сопровождения авиационной техники, включающая

нормативную документацию по авиационной эргономике, средства моделирования процессов и условий деятельности авиационных специалистов, методы эргономической оценки и ее критериальный аппарат.

Результатом применения этой системы на практике, при создании и освоении авиационных комплексов 4-го поколения, явилось повышение (на 30 %) эффективности использования летчиком их маневренных и боевых возможностей при снижении (в 1,5–2 раза) вероятности ошибочных действий из-за эргономических недостатков техники.

Ведущиеся в настоящее время и в нашей стране, и за рубежом разработки авиационных комплексов новых поколений ставят перед специалистами Центра принципиально новые вопросы по обеспечению как жизнедеятельности, работоспособности, так и профессиональной надежности летных экипажей при их эксплуатации. В частности, для предотвращения неблагоприятного воздействия на летчиков высокоманевренных самолетов пилотажных перегрузок большой величины (до 9–12 ед.) и длительности действия (несколько десятков секунд), с существенно более высокой скоростью нарастания (до 7–10 ед./с) авиационная медицина должна была обосновать оптимальную компоновочную схему установки катапультного кресла на рабочем месте летчика (с учетом удобства его работы с информационно-управляющим полем кабины), определить требования к комплектам бортового кислородного оборудования с быстродействующим автоматом давления, обеспечивающим адекватную градиенту нарастания перегрузки скорость наполнения камер противоперегрузочного костюма.

Использование на высокоманевренных самолетах непосредственного управления боковой и подъемной силами сопровождается сочетанным воздействием на летчика продольных и боковых перегрузок, приводящим к значительным смещениям головы и верхней половины туловища, что повышает вероятность травмирования позвоночника, а также способствует возникновению иллюзорных ощущений зрительно-вестибулярного генеза. Отсюда – настоятельная необходимость совершенствования системы фиксации летчика в катапультном кресле (прежде всего, для дополнительной фиксации туловища и головы).

Для сохранения работоспособности экипажа в длительных полетах на боевых ЛА важное значение имеет совершенствование эргономических характеристик защитного снаряжения с применением новых материалов и технологий, создание бортовой системы поддержания и коррекции функционального состояния.

В числе первоочередных для Центра проблем следует выделить те из них, которые связаны с внедрением новых систем и средств отображения

информации, а также способов управления бортовыми системами и оборудованием. Их использование приводит к изменениям психофизиологического содержания и структуры деятельности экипажа, а соответственно – эффективности и надежности его действий.

Прежде всего, это исследования взаимодействия экипажа со средствами отображения информации (СОИ) на перспективной элементной базе, направленные на выявление закономерностей содержания, эффективности и надежности действий летчика при использовании новых способов ее кодирования. Уже сегодня успешно ведутся разработки способов и видов представления полетной информации на основе реализации принципов ее обобщения и интеграции, совмещения телевизионного, радиолокационного и символического кодов, использования объемных (трехмерных) изображений [8]. Комплекс специфических вопросов необходимо решить в связи с внедрением на боевых ЛА систем индикации, размещаемых на шлеме летчика (НСИ). В их числе: выбор оптимальной схемы оптического устройства НСИ с учетом условий использования и решаемых летчиком задач; определение допустимых габаритных и весовых характеристик подобных систем с учетом эффективности и безопасности их эксплуатации при воздействии перегрузок и вибраций; обоснование рационального объема и способов кодирования знаково-символьной информации на экране НСИ; разработка способов преодоления неблагоприятного влияния подвижности информационного поля НСИ и др. [5].

Одна из актуальнейших проблем – разработка эргономических основ построения авиационно-технических комплексов с системами интеллектуальной поддержки действий экипажа. К настоящему времени разработаны методологические принципы построения авиационных эргатических комплексов с элементами искусственного интеллекта, решаются вопросы эргономической и психолингвистической адекватности языков диалога в системе «экипаж – бортовой компьютер» [10]. Предстоит исследовать процессы принятия решений летчиком (другими членами экипажа) при использовании средств интеллектуальной поддержки, обосновать состав и содержание информационного диалога при использовании таких средств на типовых режимах пилотирования и боевого применения, а также в особых и аварийных ситуациях полета. Результаты этих исследований во многом определяют успех создания активных систем обеспечения безопасности полета.

Особый интерес представляет создание системы активного обеспечения безопасности при нарушениях (потере) работоспособности летчика. К настоящему времени успешно прошел испытания опытный образец устройства, идеология построения которого разработана специалистами Центра,

в котором реализованы: непрерывный контроль работы средств обеспечения жизнедеятельности и параметров полета; бесконтактный съем информации о функциональном состоянии летчика; алгоритмы диагностики опасных ситуаций (с выдачей предупреждающей информации) и принятия решения о недееспособности летчика [3].

Активно обсуждается концепция создания бортовой интеллектуализированной системы, в базу знаний которой, помимо сведений о состоянии технических систем ЛА и параметрах полета, включаются данные о психофизиологических характеристиках летчика («электронный паспорт летчика»). Определение набора этих характеристик, диапазона изменений в зависимости от состояния человека в системе управления ЛА, правил и алгоритмов их оценки – насущная задача авиационной медицины.

Специфической научной и практической проблемой авиационной медицины и психологии, которая, к сожалению, пока до конца не решена, является проблема надежности пространственной ориентировки летчика.

Нарушения пространственной ориентировки по-прежнему выступают как активный фактор угрозы безопасности полета, о чем свидетельствует их удельный вес среди других причин авиационных происшествий (5–12 %) [6]. Развиваемый в отечественной авиационной психологии подход к пространственной ориентировке летчика как функции образа пространственного положения [4] открывает новые возможности по разработке способов предупреждения ее нарушений. Без исследования интеллектуальных компонентов пространственной ориентировки в условиях поступления искаженной афферентации, т.е. противоречивых неинструментальных сигналов (от зрительного, вестибулярного и проприоцептивного анализаторов), эту задачу решить нельзя. Ее актуальность возрастает, поскольку, как уже отмечалось выше, на перспективных высокоманевренных самолетах проявляются отрицательные эффекты сочетанного воздействия продольных и боковых перегрузок, затрудняющие пространственную ориентировку летчика.

Существенное влияние на надежность пространственной ориентировки летчика окажет и внедрение новых систем индикации, в частности, наשלменных дисплеев. При поворотах головы нарушается жесткая связь между ориентацией информационного поля наשלменного дисплея и направлением траектории полета, а также имеет место произвольный, не осознаваемый летчиком ее наклон, который неизбежно приводит к наклону информационного поля – соответственно и к вероятным затруднениям летчика при оценке пространственного положения ЛА. Отсюда – настоятельная необходимость создания методик и технических средств наземной подготовки летчика по отработке навыков

пилотирования и формированию пространственных представлений при эксплуатации ЛА с новыми аэродинамическими характеристиками и средствами отображения информации (наשלменные дисплеи, очки ночного видения, трехмерные изображения внекабинного пространства и др.).

Одно из стержневых направлений работы Центра связано с активным участием его специалистов в научном обеспечении учебно-боевой деятельности и профессиональной надежности авиационных специалистов. Его актуальность не снизится и в обозримом будущем. Очевидно, что научно-технический прогресс в авиации, создавая новые средства труда, меняя процесс труда и его условия, приведет к формированию новой личности авиатора. Известно, что профессиональное мастерство летчика во многом зависит от его летных способностей. В частности, вероятность авиационных инцидентов у лиц с недостаточными летными способностями (3-я группа психологического отбора) в 2–2,5 раза выше, чем у летчиков 1-й группы. Диагностика летных способностей начинается на этапе профессионального отбора в летные училища. Постоянно совершенствуемая система отбора доказала свою эффективность. Вместе с тем в целях разработки методологии и технологии пролонгированного психологического отбора необходимо продолжить исследования закономерностей развития профессионально важных качеств и личности летчиков в процессе обучения и профессиональной деятельности. Особое внимание необходимо уделить созданию профессионально ориентированных тестов как обладающих более высокой информативностью (по сравнению с традиционным их набором) на этапах отбора для переучивания на новую авиационную технику, более сложные летные профессии (летчик-испытатель, летчик-инструктор и др.).

В последние годы, даже при действующей системе психологического отбора, существенно увеличилось количество курсантов, принимаемых в летные училища с третьей группой отбора [2]. Это связано с общим ухудшением демографической ситуации в стране, уменьшением конкурса в училища. В результате приходится обучать лиц с низким или недостаточным уровнем развития профессионально важных качеств. Вот почему все более актуальными становятся разработка и внедрение в практику летной подготовки способов, методов и технических средств формирования психофизиологических качеств, определяющих профессиональное мастерство летчика и его надежность. Специалисты Центра принимают активное участие в их создании и развитии, опираясь на теорию «образа полета» [4] и разработанную методологию перестройки летного обучения, предполагающую отказ от преимущественной направленности на выработку автоматизированных навыков и переход к методам,

обеспечивающим активное формирование внутренних механизмов регуляции действий летчика [1]. В фокусе внимания – создание адаптивных обучающих систем и функциональных тренажных стендов, позволяющих моделировать профессиональные задачи и проблемные ситуации, управлять процессом обучения, изменяя алгоритмы тренировок, а также получать интегральную оценку психофизиологической готовности летчика к выполнению конкретных полетных задач. Особую важность приобретает разработка способов формирования профессиональных навыков и умений, устойчивых при эмоциональном стрессе, воздействии физических и психологических помех, присущих летному труду.

Очень важно предвидеть и изучить изменения в содержании труда экипажей на ЛА новых поколений, тем более, что психологический фактор сложности деятельности прямо определяет надежность действий, а также выступает фактором риска снижения работоспособности и уровня профессионального здоровья летного состава. Только на этой основе возможна разработка методов психофизиологической подготовки для повышения устойчивости к возмущающим воздействиям неблагоприятных факторов полета и освоения новых сложных режимов пилотирования.

Большое внимание в последние годы уделяется разработке и совершенствованию комплекса средств и способов специальной психофизиологической подготовке летчиков в целях повышения переносимости факторов полета, освоения новых средств деятельности и режимов спецприменения ЛА. Для практической реализации задач по психофизиологической подготовке летного состава обоснована необходимость создания в ВВС РФ Центра психофизиологической подготовки, разработаны структура Центра и его методическое обеспечение (И.В. Бухтияров, И.М. Жданыко, М.В. Дворников, М.Н. Хоменко, В.Н. Филатов и др.).

Ключевая проблема, которая решается специалистами Центра в плане совершенствования медицинского контроля за летным составом – определение наиболее информативных методов, функциональных нагрузочных проб (в том числе профессиональных), показателей оценки состояния функциональных систем организма для донозологической диагностики снижения уровня психофизиологических резервов в процессе летной работы. Конечная цель – создание и внедрение программно-аппаратного комплекса медицинского контроля, который обеспечит объективную оперативную оценку функционального состояния летного состава, а соответственно – реализацию принципа индивидуального нормирования летной нагрузки, выбор адекватных средств его коррекции и восстановления.

Очевидно, что реализация одной из важнейших задач медицинского обеспечения – прогнозирование

функциональной надежности авиационных специалистов – предполагает разработку на базе перспективных медицинских и информационных технологий автоматизированных систем принятия врачебных решений по вопросам оценки уровня здоровья в системе врачебно-летной экспертизы и динамического врачебного наблюдения, планирования лечебно-профилактических и восстановительных мероприятий, проведения психофизиологической подготовки летного состава.

Рассмотренные вопросы, естественно, далеко не исчерпывают научных задач, стоящих перед учеными Центра. Акцент сделан лишь на те из них, которые сегодня стоят наиболее остро.

Опираясь на методологию системного подхода и собственные теоретические концепции, Центр сможет и впредь оказывать эффективное влияние на различные составляющие системы «человек – ЛА – среда» за счет улучшения эргономических характеристик авиационной техники и оборудования, обоснования средств защиты от неблагоприятных факторов полета, формируя необходимые механизмы физиологической, психологической и социальной адаптации авиаторов.

Список литературы

1. Ворона А.А., Гандер Д.В., Пономаренко В.А. Теория и практика психологического обеспечения летного труда. М., 2003.
Vorona A.A., Gander D.V., Ponomarenko V.A. Theory and practice of psychological maintenance of flight performance. Moscow, 2003.
2. Ворона А.А., Пономаренко В.А. Современные проблемы подготовки летчиков // Вестн. МНАПЧАК. 2008. Т. 28. № 2. С. 44–50.
Vorona A.A., Ponomarenko V.A. Modern problems of pilots training // Vestnik MNAPCHAK. 2008. V. 28. № 2. P. 44–50.
3. Дворников М.В., Черняков И.Н., Степанов В.К., Шишов А.А. Актуальные направления совершенствования медицинского обеспечения безопасности полетов // Воен.-мед. журн. 2000. № 10. С. 52–56.
Dvornikov M.V., Chernyakov I.N., Stepanov V.K., Shishov A.A. Actual directions of perfection of flight safety medical control // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2000. № 10. P. 52–56.
4. Завалова Н.Д., Ломов Б.Ф., Пономаренко В.А. Образ в системе психической регуляции деятельности. М., 1986.
Zavalova N.D., Lomov B.F., Ponomarenko V.A. Image in the mental regulation system of activity. Moscow, 1986.
5. Иванов А.И., Лапа В.В. Инженерно-психологические проблемы проектирования наשלемной системы индикации для летчика // Проблемы фундаментальной и прикладной психологии профессиональной деятельности / В.А. Бодров, А.Л. Журавлев, ред. М., 2008.

Ivanov A.I., Lapa V.V. Engineering-psychological problems of projection of helmet mounted display for pilots // Problems of fundamental and applied psychology of professional work / V.A. Bodrov, A.L. Zhuravlev, eds. Moscow, 2008.

6. Коваленко П.А., Пономаренко В.А., Чунтул А.В. Учение об иллюзиях полета. М., 2007.

Kovalenko P.A., Ponomarenko V.A., Chuntul A.V. The doctrine about flight illusions. Moscow, 2007.

7. Лапа В.В., Козлов В.В. О значении человеческого фактора в медицинском обеспечении безопасности полетов // Воен.-мед. журн. 1996. № 4. С. 41–44.

Lapa V.V., Kozlov V.V. The importance of human factor in flight safety medical control // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 1996. № 4. P. 41–44.

8. Лапа В.В., Лемещенко Н.А., Иванов А.И. Проблема обоснования психофизиологических требований к системе отображения информации ЛА // Там же. 2000. № 10. С. 48–51.

Lapa V.V., Lemeshchenko N.A., Ivanov A.I. The problem of substantiation of psychophysiological demands to the system of flight vehicle information display // Ibid. 2000. № 10. P. 48–51.

9. Пономаренко В.А. Размышления о здоровье (круг чтения). М., 2001.

Ponomarenko V.A. Thoughts about health (sphere of reading). Moscow, 2001.

10. Пономаренко В.А., Турзин П.С., Рысакова С.Л. Проектирование диалога «оператор – ЭВМ» (психологические аспекты). М., 1993.

Ponomarenko V.A., Turzin P.S., Rysakova S.L. Projection of dialogue «operator – computer» (psychological aspects) Moscow, 1993.

11. Психофизиологическая надежность летчика: Науч.-темат. сборн. / Г.П. Ступаков, ред. М., 1993.

Psychophysiological reliability of pilot: The scientific-theme collection / G.P. Stupakov, ed. Moscow, 1993.

12. Ступаков Г.П., Ушаков И.Б. От авиационной медицины настоящего к авиационной антропозологии будущего // Авиакосм. и экол. мед. 1998. Т. 32. № 1. С. 13–21.

Stupakov G.P., Ushakov I.B. From aviation medicine of the present to aviation anthropoecology of the future // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 1998. V. 32. № 1. P. 13–21.

13. Ступаков Г.П., Ушаков И.Б. Авиационная антропозология (Проблемы медицины авиационного труда). Воронеж, 1999.

Stupakov G.P., Ushakov I.B. Aviation anthropoecology (Medical problems of aviation performance). Voronezh, 1999.

14. Ушаков И.Б. Общая структурная (каскадная) схема изменений профессионального здоровья в авиации // Авиакосм. и экол. мед. 1994. Т. 28. № 5. С. 4–8.

Ushakov I.B. The general structural (cascade) scheme of professional health changes in aviation // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 1994. V. 28. № 5. P. 4–8.

Поступила 16.02.2015

AVIATION MEDICINE: THEORETICAL CONCEPTS AND FOCAL FUNDAMENTAL AND PRACTICAL ISSUES (for the 80th anniversary of the Research Test Center of Aerospace Medicine and Military Ergonomics)

Zhdanko I.M., Pisarev A.A., Vorona A.A., Lapa V.V., Khomenko M.N.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 5–11

The article discloses postulates of theoretical concepts that make the methodological basis for addressing the real-world aviation medicine challenges of humanizing aviator's environment, labor content and means, and health and performance maintenance.

Under consideration are focal fundamental and practical issues arising with the technological progress in aviation and dealt with at the AF CRI Research Test Center of Aerospace Medicine and Military Ergonomics.

Key words: aviation medicine, theoretical concepts, professional health, safety of activity, functional state, human performance, structure of activity, means of information display.

УДК 615.074

ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ АЦЕТАМИНОФЕНА И ФУРОСЕМИДА В ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ПРИ ПОЛУГОДОВОМ ХРАНЕНИИ В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ

Богомолов В.В.¹, Кондратенко С.Н.², Ковачевич И.В.¹

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

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

E-mail: kiv@imbp.ru

Установлено, что различные факторы космического полета (КП) (перегрузки, чрезмерная вибрация, микрогравитация и т.д.) не оказывают негативного влияния на стабильность ацетаминофена и фуросемида в таблетированной лекарственной форме при хранении их в течение 6 мес на борту Международной космической станции. Количественное содержание ацетаминофена в таблетках до КП составило $496,44 \pm 6,88$ мг ($99,29 \pm 1,38$ %), после хранения в условиях КП – $481,77 \pm 2,40$ мг ($96,35 \pm 0,48$ %), а фуросемида до КП – $40,19 \pm 0,28$ мг ($100,47 \pm 0,71$ %), после хранения в условиях КП – $39,24 \pm 0,72$ мг ($98,105 \pm 1,80$ %), что не выходило за установленные пределы.

Ключевые слова: Международная космическая станция, аптечка бортовая.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 2. С. 12–15.

Стабильность фармакологических препаратов является ключевым фактором, определяющим их терапевтическую эффективность и токсичность. Тестовые испытания на стабильность лекарственных средств позволяют определить, как качество препарата изменяется в зависимости от времени и условий хранения (температура, влажность, свет), что дает возможность установить срок годности для лекарственного продукта.

В настоящее время достаточно изучено влияние на биодоступность и эффективность при хранении различных лекарственных средств таких факторов, как лекарственная форма и ее свойства (время распада, время растворимости, состав вспомогательных и дополнительных веществ, дозировка, особенности технологии производства), физико-химические свойства лекарственного средства (агрегатное состояние, степень измельченности, размер частиц, растворимость, липофильность), комбинированные сочетания нескольких действующих веществ [1–4].

Кроме того, большое значение для сохранности свойств лекарственных средств имеют условия (температурный режим, влажность, освещенность) и длительность их хранения, качество упаковки.

Особое значение вопрос о сохранении стабильности, эффективности и безопасности фармакологических средств приобретает при хранении лекарственных препаратов в условиях пилотируемых космических полетов (КП).

Уникальные факторы КП, такие, как резкое уменьшение уровня гравитации, воздействие перегрузок и радиации, измененное электромагнитное поле, чрезмерная вибрация в дополнение к изменениям влажности и температуры, может способствовать нестабильности лекарственных средств [5, 6].

Деградация фармакологических препаратов может привести к их неадекватной эффективности и неблагоприятным токсическим эффектам, которые могут поставить под угрозу безопасность и здоровье членов космических экспедиций.

В настоящее время влияние факторов КП на фармакологическую активность различных лекарственных средств, входящих в российскую систему оказания медицинской помощи космонавтам изучено недостаточно.

В связи с этим представлялось актуальным провести сравнительный анализ количественного содержания ацетаминофена и фуросемида (входящих в состав аптечки бортовой, находящейся на транспортном пилотируемом корабле «Союз ТМА») в таблетированных лекарственных формах до начала КП и после нахождения препаратов в условиях длительного КП.

Методика

Ацетаминофен представляет собой белый или белый с розоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в спирте и липидах, нерастворим в воде. Является слабой органической кислотой, $pK_a = 5,5$. При физиологических значениях pH в основном находится в неионизированном состоянии [7]. Тестируемый препарат ацетаминофен – это таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг (панадол, «ГлаксоСитиКляйн (Дангарван) Лтд», Ирландия), серия 080455.

Таблица 1

Результаты количественного анализа ацетаминофена в таблетках до (фон) и после хранения в условиях КП

№ пробы	Содержание в таблетке, мг	
	Фон	КП
1	516,60	478,96
2	486,19	483,80
3	480,97	488,42
4	482,19	471,47
5	517,96	484,58
6	494,70	483,38
Mean*	496,435	481,768
S.D.**	16,852	5,879
S.E.***	6,880	2,400
C.V., %****	3,395	1,220

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – среднее арифметическое значение (Mean); ** – стандартное отклонение среднего результата (S.D.); *** – стандартная ошибка (S.E.); **** – коэффициент вариации (C.V.).

Фуросемид – это белый кристаллический порошок; практически нерастворим в воде, хлороформе, мало растворим в эфире, умеренно – в спирте, растворим в ацетоне и растворах щелочей; $pK_a = 3,9$ [8, 9]. Тестируемый препарат – фуросемид в таблетках по 40 мг («Софарма», Болгария), серия 70808.

Исследования проводились в 2 этапа: сначала проводили количественный анализ ацетаминофена и фуросемида в тестируемых препаратах в обычных условиях (фон), а затем после длительного хранения (в течение 6 мес) в аптечке бортовой, находившейся штатно в космическом корабле «Союз ТМА», который был пристыкован к Международной космической станции (МКС).

Указанный срок воздействия факторов КП на стабильность фармакологических препаратов, входящих в аптечку бортовую, был соотнесен с тем, что в настоящее время средний срок пребывания космических экспедиций на борту МКС составляет около полугода.

Количественный анализ ацетаминофена в лекарственной форме – таблетки проводили методом ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием при длине волны 254 нм. Использовалась обращеннофазная хроматографическая колонка μ BondapakTM C18, 10 μ m, 3,9 $\times$ 150 mm (Waters, США). Элюирование проводилось мобильной фазой, содержащей по объему 17 % метанола, скорость потока – 1 мл/мин. Время удерживания ацетаминофена составило 7,7 мин. Количественное определение ацетаминофена проводилось методом сравнения площадей хроматографических пиков испытуемого раствора (приготовленного из анализируемой таблетки) и среднего значения 3 параллельных

измерений стандартного раствора (приготовленного из точной навески субстанции ацетаминофена).

Количественный анализ фуросемида в лекарственной форме таблетки проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-спектрофотометрическим детектированием при длине волны 276 нм. Использовалась обращеннофазная хроматографическая колонка μ BondapakTM C18, 10 μ m, 3,9 $\times$ 150 mm (Waters, США). Элюент состоял из смеси 0,1 М раствора натрия дигидрофосфата и ацетонитрила в объемном соотношении 6 : 4. Мобильная фаза перед анализом профильтровывалась через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и дегазировалась под вакуумом. Скорость потока во время анализа поддерживалась 1 мл/мин. Время удерживания фуросемида составило 5,3 мин. Количественное определение фуросемида проводили методом сравнения площади хроматографического пика испытуемого раствора (приготовленного из анализируемой таблетки) и среднего значения 3 параллельных измерений стандартного раствора (приготовленного из точной навески субстанции фуросемида).

Полученные экспериментальные данные были подвержены статистической обработке с помощью программы EXCEL. Рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (Mean), стандартное отклонение среднего результата (S.D.), стандартная ошибка (S.E.), коэффициент вариации (C.V.). Оценка достоверности различий между выборками проведена методом параметрической статистики; различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при анализе количественного содержания ацетаминофена в таблетированной лекарственной форме в фоновом исследовании и при хранении в условиях КП, представлены в табл. 1.

Установлено, что отклонение среднего содержания ацетаминофена в таблетках в фоновом исследовании не превышало 0,72 % от заявленной дозировки, а отклонение отдельного определения – не превышало 3,81 %.

Содержание ацетаминофена в таблетках после длительного хранения в условиях КП в среднем было несколько ниже, чем до КП. Отклонение среднего результата количественного анализа ацетаминофена после длительного хранения в условиях КП не превышало 3,65 %, а отклонение отдельного определения – не превышало 5,7 % от заявленной дозировки, что укладывалось в установленные границы [9].

Выявленная тенденция снижения относительного содержания ацетаминофена в таблетках в условиях КП по сравнению с фоном ($96,35 \pm 0,48$ и

Таблица 2

Результаты количественного анализа фуроцемида в таблетках до (фон) и после хранения в условиях КП

№ пробы	Содержание в таблетке, мг	
	Фон	КП
1	40,80	39,60
2	40,50	38,48
3	40,40	39,65
4	39,64	40,08
5	39,05	41,43
6	40,74	36,21
Mean*	40,188	39,242
S. D.**	0,695	1,764
S. E.***	0,284	0,720
C.V., %****	1,730	4,495

99,29 ± 1,38 % соответственно) являлась статистически недостоверной. При этом результаты отдельного определения в фоновом исследовании варьировались в пределах 96,2–103,6 %, а в КП – 94,3–97,7 %, что не выходило за установленные пределы [9].

Данные, полученные при количественном определении фуроцемида в таблетках до и после его хранения в условиях КП, свидетельствуют о незначительном уменьшении содержания лекарственного средства после воздействия факторов КП (табл. 2). При этом отклонение среднего результата количественного анализа фуроцемида составляло 0,47 % от заявленной дозировки, а отклонение отдельного определения – не превышало 2,38 % (фоновые исследования).

При оценке содержания фуроцемида в таблетках после длительного хранения в условиях КП получено, что отклонение среднего результата количественного анализа не превышало 1,9 % от заявленной дозировки, а отклонение отдельного определения – не превышало 9,5 % от заявленной дозировки, что укладывалось в установленные границы [9].

Выявленная тенденция снижения относительного содержания фуроцемида в таблетках в условиях КП по сравнению с фоном (98,105 ± 1,80 и 100,47 ± 0,71 % соответственно) являлась статистически недостоверной. При этом результаты отдельного определения в фоновом исследовании варьировались в пределах 97,6–102,0 %, а в КП – 90,5–103,6 %, что не превышало установленные пределы [9].

Таким образом, проведенное исследование показало, что при хранении лекарственных средств в таблетках в течение 6 мес в условиях КП не наблюдается снижения стабильности ацетаминофена и фуроцемида под воздействием негативных факторов (перегрузки, чрезмерной вибрации, микрогравитации, радиации и т.д.), поскольку не выявлено

статистически достоверного снижения количественного содержания лекарственных средств в таблетированной форме.

В связи с тем что качество, терапевтическая эффективность и безопасность лекарственных средств напрямую зависят от способности препаратов сохранять свойства в пределах, установленных нормативной документацией, в течение определенного срока при надлежащих условиях хранения и транспортировки, то можно сделать заключение, что исследованные препараты в таблетированной форме, входящие в состав российской аптечки бортовой, сохраняли свою стабильность, а следовательно, эффективность и безопасность в течение полугодового пребывания в условиях действия факторов КП.

По сообщению американских исследователей, изучавших стабильность американских средств медицинской помощи, ряд фармакологических препаратов в твердой лекарственной форме, хранившихся в американской медицинской упаковке в течение 28 мес на МКС, имели более высокую скорость деградации, чем препараты, хранившиеся в земных условиях, при этом следует отметить, что примерно треть тестируемых американских средств все же полностью сохранили свою стабильность [10].

По-видимому, различие в полученных нами и американскими исследователями данных, прежде всего, связано со сроком экспозиции лекарственных препаратов: американские средства медицинской помощи хранились в условиях КП более 2 лет, а российские – в течение 6 мес.

Более длительный срок хранения тестируемых американских лекарственных препаратов, вероятно, приводил к возрастанию со временем накопленной дозы радиации, в то время как температура и влажность оставались практически аналогичными земным [10].

Возможно, что сохранение стабильности исследованных лекарственных средств, входящих в российскую систему оказания медицинской помощи, обусловлено не только тем, что фармакологические средства подвергались менее длительному воздействию факторов КП, но и разработанным комплексом мер, направленных на сохранность российских фармакологических препаратов: проводимой перепакровкой лекарственных средств в специальные формы (блистеры), а также хранением препаратов в специально разработанных медицинских футлярах, устойчивых к воздействию условий КП.

Нельзя исключить, что дальнейшее накопление данных по оценке стабильности российских фармакологических средств, доставляемых и хранящихся на борту МКС, позволит не только подтвердить в целом сохранность лекарственных препаратов, но и, возможно, выявит отдельные лекарства, обладающие в условиях КП более высокой, чем в земных условиях степенью деградации.

Исследование стабильности лекарственных средств, входящих в российскую систему оказания медицинской помощи космонавтам, следует продолжить путем изучения сохранности не только твердых лекарственных форм, но и лекарственных препаратов в виде мазей, свечей, растворов для инъекций и т.д., а также тестированием степени деградации фармакологических препаратов при более длительном хранении в условиях КП.

Важным направлением исследований по минимизации неблагоприятных воздействий факторов КП на лекарственные средства, которые включены в состав средств оказания медицинской помощи членам космических экипажей, является дальнейшее совершенствование как материалов для упаковки фармакологических препаратов, так и проведение работ по модернизации футляров упаковок, предназначенных для транспортировки и хранения лечебных средств.

Дальнейшее исследование стабильности фармакологических средств поможет выбрать лекарственные препараты, максимально сохраняющие свои свойства, а следовательно, повысить эффективность и безопасность длительных КП.

Выводы

Установлено, что различные факторы КП (перегрузки, чрезмерная вибрация, микрогравитация и т.д.) не оказывают негативного влияния на стабильность ацетаминофена и фуросемида в таблетированной лекарственной форме при хранении их в течение полугода в условиях КП.

Статья выполнена в рамках раздела «Здоровье» темы Роскосмоса «МКС – ИМБП», госконтракт № 012-5664.10 от 13.04.2010 г.

Список литературы

1. Макаров В.А., Кудрин А.Н., Черных В.П., Дроговоз С.М. Фармакология сульфаниламидных и сульфамидных препаратов: фармакокинетика, фармакодинамика, химиотерапия. Киев., 1982.

Makarov V.A., Kudrin A.N., Chernykh V.P., Drogovoz S.M. Pharmacology of sulfanilamid sulfamid drugs: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and chemotherapy. Kiev, 1982.

2. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. М., 2002.

Miroshnichenko I.I. Fundamentals of pharmacokinetics. Moscow, 2002.

3. Мирошниченко И.И., Тюляев И.И., Зуев А.П. Биодоступность лекарственных средств. М., 2003.

Miroshnichenko I.I., Tyulyaev I.I., Zuev A.P. Bioavailability of drugs. Moscow, 2003.

4. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М., 1974.

Tentsova A.I., Azhgikhin I.S. Dosage form and therapeutic efficacy of drugs. Moscow, 1974.

5. Tietze K.J., Putcha L. Factors affecting drug bioavailability in space // J. Clin. Pharmacol. 1994. № 34 (6). P. 671–676.

6. Putcha L., Pool S., Cintron N.M. Pharmacology // Space physiology and medicine / A. Nicogossian, C.C. Huntoon, S.L. Pool, eds. Pennsylvania, 1994. P. 435–467.

7. Государственная фармакопея РФ / Н.В. Юргель и др., ред. 12-е изд. М., 2007.

RF State Pharmacopoeia / N.V. Yurgel et al., eds. 12th ed. Moscow, 2007.

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1984. Т. 1.

Mashkovskiy M.D. Drugs. Moscow, 1984. V. 1.

9. Государственная фармакопея СССР / Ю.Г. Бобков и др., ред. 11-е изд. М., 1989.

State Pharmacopoeia of the USSR / Yu.G. Bobkov et al., eds. 11th ed. Moscow, 1989.

10. Du B., Daniels V.R., Vaksman Z. et al. Evaluation of physical and chemical changes in pharmaceuticals flown on space missions // AAPS J. 2011. V. 13. № 2. P. 299–308.

Поступила 12.12.2014

TESTING STABILITY OF TABLETED ACETAMINOPHEN AND FUROSEMIDE AFTER 6-MONTH STORAGE IN SPACE FLIGHT

Bogomolov V.V., Kondratenko S.N., Kovachevich I.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 12–15

It was shown that multiple spaceflight factors (i.e., acceleration, overvibration, microgravity etc.) do not impact stability of acetaminophen and furosemide tablets stored onboard the International space station over 6 months. Acetaminophen dose in a tablet was 496.44 ± 6.88 mg (99.29 ± 1.38 %) before space flight (SF) and 481.77 ± 2.40 mg (96.35 ± 0.48 %) after 6 mos. of storage; furosemide dose in a tablet was 40.19 ± 0.28 mg (100.47 ± 0.71 %) before and 39.24 ± 0.72 mg (98.105 ± 1.80 %) after SF remaining within the established limits.

Key words: International space station, board medical kit.

УДК 539.1.07+539.1.073+539.1.074.9+524.1-52:524.6

ИЗМЕРЕНИЕ ДОЗ И СПЕКТРОВ ЛИНЕЙНОЙ ПЕРЕДАЧИ ЭНЕРГИИ КОСМИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ВНУТРИ БИОЛОГИЧЕСКОГО СПУТНИКА «БИОН-М1»

Иноземцев К.О.^{1,2}, Кушин В.В.^{1,2}, Толочек Р.В.¹, Шуршаков В.А.¹

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

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

E-mail: shurshakov@inbox.ru

Представлены результаты измерения биологически значимых характеристик космического излучения (спектров линейной передачи энергии (ЛПЭ), поглощенной и эквивалентной доз и усредненных коэффициентов качества) внутри спускаемого аппарата биологического спутника «Бион-М1» в рамках космического эксперимента «Биорадиация». Измерения проводились комбинированным методом с использованием термолюминесцентных детекторов (ТЛД) типа ДТГ-4 и твердотельных трековых детекторов (ТТД) CR-39 типа «Тастрак». Для 4 сборок пассивных детекторов (СПД), размещавшихся внутри космического аппарата «Бион-М1», измерены дифференциальные и интегральные ЛПЭ-спектры тяжелого компонента космического излучения. Установлено, что мощности суммарной поглощенной дозы для СПД № 1–4 составили соответственно $2,4 \pm 0,2$; $1,1 \pm 0,1$; $1,6 \pm 0,2$; $2,0 \pm 0,1$ мГр/сут, а мощности суммарной эквивалентной дозы, определенной в соответствии с рекомендациями МКРЗ публикации 60: $3,4 \pm 0,2$; $2,0 \pm 0,1$; $2,6 \pm 0,2$; $3,1 \pm 0,1$ мЗв/сут соответственно. Усредненные коэффициенты качества для различных СПД лежат в диапазоне от 1,4 до 1,8.

Ключевые слова: космическая дозиметрия, пассивные детекторы, пассивные дозиметры, спектры линейной передачи энергии, биологически значимые характеристики космического излучения, тяжелый компонент космического излучения, «Бион-М1», усредненный коэффициент качества космического излучения.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 2. С. 16–22.

Основными биологически значимыми характеристиками космического излучения (КИ), используемыми для оценки радиационных нагрузок на космонавтов и биологические объекты [1], являются поглощенная и эквивалентная дозы, усредненный коэффициент качества и спектр линейной передачи энергии (ЛПЭ) тяжелого компонента КИ (заряженных частиц с ЛПЭ от десятка до тысяч кэВ/мкм) [2, 3]. Такой набор обусловлен сложным составом КИ, который следует принимать во внимание при оценке радиобиологических эффектов его воздействия на живые системы.

В течение ряда лет для измерения названных характеристик успешно применялись различные

типы пассивных детекторов: ядерные эмульсии [4], термолюминесцентные детекторы (ТЛД) [5], твердотельные трековые детекторы (ТТД) [6]. Эти детекторы удобны в обращении, занимают мало места и не требуют контроля в процессе экспонирования. Термолюминесцентные детекторы просты в обработке и позволяют получить дозовые характеристики излучений в широком диапазоне ЛПЭ. Ядерные эмульсии и трековые детекторы сложны в обработке, однако дают возможность получить важные данные о составе КИ и спектрах ЛПЭ, которые недоступны ТЛД.

Результаты измерения характеристик КИ в различных отсеках космического аппарата (КА) необходимы для оценки радиационных нагрузок на исследуемые биологические объекты. Кроме того, результаты измерений пассивными детекторами могут быть использованы для верификации модельных расчетов радиационных условий космического полета (КП) и повышения точности анализа измерений, выполненных активными приборами [7].

В 4 сборках пассивных детекторов (аппаратура СПД) на борту КА «Бион-М1» размещались модельные биологические объекты – семена салата *Lactuca sativa* сорта «Московский парниковый». Схема расположения СПД на борту КА «Бион-М1» представлена на рис. 1 [8].

Полет возвращаемого КА «Бион-М1» состоялся в период 19 апреля – 19 мая 2013 г., что соответствует фазе роста текущего цикла солнечной активности (СА). Параметры орбиты: наклонение – $64,9^\circ$, орбита, близкая к круговой (высота в апогее – 585 км, высота в перигее – 565 км), продолжительность КП – 30 сут.

Алгоритм оценки дозовых характеристик

Твердотельные трековые детекторы обычно используются для регистрации тяжелого компонента КИ с ЛПЭ более 10–20 кэВ/мкм (H_2O), что позволяет определить спектр ЛПЭ [9], поглощенную дозу, а также вычислить эквивалентную дозу [10]. Термолюминесцентные детекторы регистрируют излучение во всем диапазоне ЛПЭ, включая область релятивистских протонов, однако ТЛД имеют низкую чувствительность к сильноионизирующим частицам [11, 12]. Совместная обработка данных

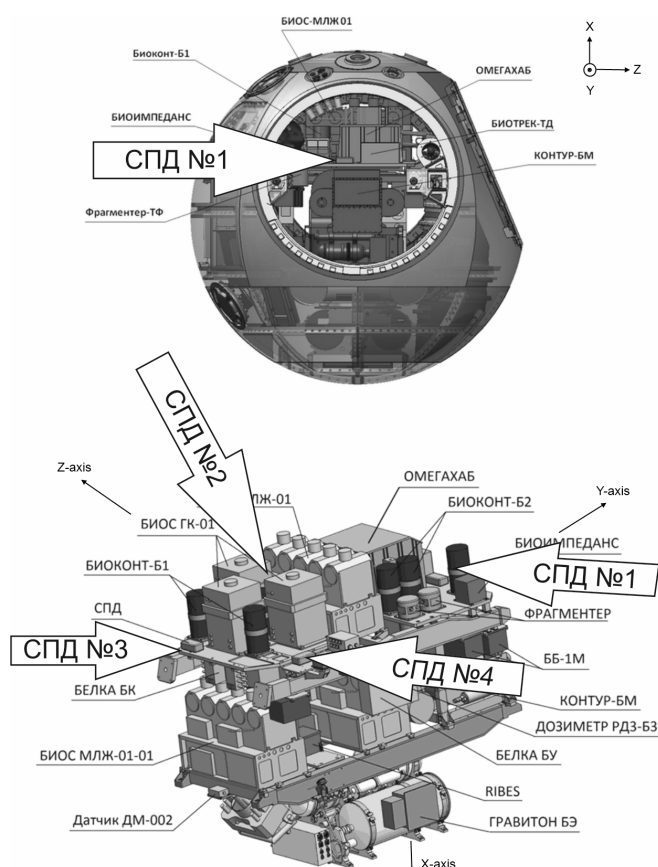


Рис. 1. Схема расположения аппаратуры СПД на борту КА «Бион-М1»

ТТД и ТЛД позволяет корректно определить дозы, создаваемые легким и тяжелым компонентом КИ.

Согласно принятому алгоритму вычисления, представленному в работе [12], поглощенная доза D_L легкого компонента определяется по формуле

$$D_L = D_{TLD} - \sum_i \eta_{k,y}(LET_i) \cdot D_{SSNTD \geq 10}(LET_i), \quad (1)$$

где D_{TLD} – поглощенная доза, измеренная ТЛД; $\eta_{k,y}(LET_i)$ – зависимость эффективности регистрации ТЛД от ЛПЭ (в формулах далее обозначается как LET в единицах keV/um – $кэВ/мкм$); $D_{SSNTD \geq 10}(LET_i)$ – поглощенная доза, измеренная ТТД в интервале ΔLET_i .

Суммирование производится по всем интервалам разбиения измеряемого спектра ЛПЭ в диапазоне более 10–20 $кэВ/мкм$ (H_2O).

Суммарную поглощенную дозу D , таким образом, можно оценить по формуле

$$D = D_L + D_{SSNTD \geq 10}, \quad (2)$$

где поглощенная доза ТЛД $D_{SSNTD \geq 10}$ равна

$$D_{SSNTD \geq 10} = \sum_i D_{SSNTD \geq 10}(LET_i). \quad (3)$$

Принимая во внимание, что коэффициент качества для легкого компонента равен единице, суммарная эквивалентная доза H вычисляется по формуле

$$H = D_L + H_{SSNTD \geq 10}, \quad (4)$$

где $H_{SSNTD \geq 10}$ – эквивалентная доза для тяжелого компонента.

Усредненный коэффициент качества КИ после этого определяется как отношение суммарной эквивалентной дозы H к суммарной поглощенной дозе D .

Для вычисления эквивалентной дозы, создаваемой тяжелым компонентом КИ, используются функциональные зависимости коэффициента качества QF от ЛПЭ. На сегодняшний день установлено, по крайней мере, 4 вида таких зависимостей: рекомендация МКРЗ в публикации 60 [13] (современная редакция):

$$QF = \begin{cases} 1 & LET < 10 \text{ keV/um} \\ 0,32 \cdot LET - 2,2 & 10 < LET < 100 \text{ keV/um} \\ \frac{300}{\sqrt{LET}} & LET > 100 \text{ keV/um} \end{cases} \quad (5)$$

рекомендация МКРЗ в публикации 26 [14]:

$$\begin{aligned} QF=1 & \quad LET < 3,5 \text{ keV/um} \\ QF=2 & \quad 3,5 < LET < 7 \text{ keV/um} \\ QF=5 & \quad 7 < LET < 53 \text{ keV/um} \\ QF=10 & \quad 53 < LET < 175 \text{ keV/um} \\ QF=20 & \quad LET > 175 \text{ keV/um} \end{aligned} \quad (6)$$

нормами радиационной безопасности НРБ-76/87 [15]:

$$\begin{aligned} QF=1 & \quad LET < 3,5 \text{ keV/um} \\ QF=2.857 \cdot 10^{-2} \cdot (10 \cdot LET) & \quad 3,5 < LET < 7 \text{ keV/um} \\ QF=6.830 \cdot 10^{-2} \cdot (10 \cdot LET)^{0.7950} & \quad 7 < LET < 53 \text{ keV/um} \\ QF=2.625 \cdot 10^{-1} \cdot (10 \cdot LET)^{0.5803} & \quad 53 < LET < 175 \text{ keV/um} \\ QF=20 & \quad LET > 175 \text{ keV/um} \end{aligned} \quad (7)$$

и стандартом ГОСТ 25645.218-90 [16]:

$$QF = \frac{1 - \exp(-\alpha_1 \cdot LET - \alpha_2 \cdot LET^2)}{\alpha_0 \cdot LET}, \quad (8)$$

где $\alpha_0 = 2,34 \cdot 10^{-4}$ $мкм/кэВ$; $\alpha_1 = 2,14 \cdot 10^{-4}$ $мкм/кэВ$; $\alpha_2 = 4,75 \cdot 10^{-5}$ $(мкм/кэВ)^2$. Результаты расчета усредненного коэффициента качества [17] с использованием различных зависимостей коэффициента качества от ЛПЭ (5) – (8) могут представлять интерес с

методической и практической точек зрения. В данной работе эквивалентные дозы тяжелого компонента и усредненные коэффициенты качества рассчитывались с использованием всех 4-х упомянутых зависимостей (5) – (8).

Методика

В эксперименте использовались ТТД CR-39 типа «Тастрак» (Tastrak, производства Track Analysis Systems Ltd., Bristol, UK) и отечественные ТЛД на основе кристаллов фторида лития типа ДТГ-4 (производства Ангарского филиала НПЗ, Росатом).

Метод обработки ТТД: для обработки ТТД применялся метод двухстадийного травления (время травления 6 и 15 ч в 6-нормальном растворе NaOH при температуре 70 °С). При сканировании измерялись диаметры большой и малой оси входного эллипса, погружение трека и проекция трека на поверхность детектора. После 6-часового травления отбирались треки частиц с пробегами более 8 мкм, а после 15-часового травления – треки частиц с пробегами более 20 мкм. Измерения проводились на цифровом оптическом микроскопе Carl Zeiss AxioScore.A1 с увеличением 100–1000 X, оснащенном цифровой камерой с размером матрицы 5 MPix, с использованием программы получения цифрового изображения Carl Zeiss Zen Lite 2011 (Blue Edition).

При сканировании был установлен нижний порог по ЛПЭ в 20 кэВ/мкм (H_2O), что соответствует останавливающимся протонам ($E_p = 1,5$ МэВ) и дейтронам ($E_d = 3,0$ МэВ), а также в релятивистской области ядер He ($E_{He} = 35$ МэВ), углерода ($E_C = 1,7$ ГэВ), азота ($E_N = 3,25$ ГэВ) и кислорода ($E_O = 5,5$ ГэВ). Энергии ядер рассчитывались в программном пакете SRIM-2008 [18].

По полученным параметрам треков рассчитывались относительные скорости травления отдельных частиц в соответствии с алгоритмом [19], которые пересчитывались в ЛПЭ [12]. После этого строились дифференциальный и интегральный ЛПЭ-спектры. В результате для каждой СПД было получено по 2 дифференциальных и интегральных ЛПЭ-спектра, соответствующих 6- и 15-часовому травлению. Эти спектры сшивались, и вычисление дозовых характеристик проводилось уже для объединенных ЛПЭ-спектров. Объединение спектров проводилось по наиболее распространенному методу, описанному в работе [20]. Поглощенная доза для каждой СПД определялась в соответствии с работой [11] по формуле

$$D_{SSNTD \geq 10} = \frac{1}{\rho} \cdot 1,602 \cdot 10^{-6} \cdot \sum_i \Phi_i(LET_i) \cdot LET_i \cdot \Delta LET_i, \quad (9)$$

где ρ – плотность материала ТТД; $\Phi(LET_i)$ – поток частиц в интервале ΔLET_i со средним значением LET_i .

Эквивалентная доза вычислялась по формуле

$$H_{SSNTD \geq 10} = \frac{1}{\rho} \cdot 1,602 \cdot 10^{-6} \cdot \sum_i \Phi_i(LET_i) \cdot LET_i \cdot QF(LET_i) \cdot \Delta LET_i, \quad (10)$$

где $QF(LET_i)$ – зависимость коэффициента качества от ЛПЭ.

Метод обработки ТЛД: измерение поглощенной дозы проводилось на измерительной установке HARSHAW-3500 («Харшоу»). Измерение кривых термовысвечивания и последующая их обработка проводилась при помощи программы Windows Radiation Evaluation and Management System. Поглощенная доза определялась как площадь под кривой термовысвечивания в заданном диапазоне температур.

Использовался следующий режим обработки ТЛД:

- предварительный нагрев +50 °С;
- интервал нагревания детектора от +50 до +300 °С;
- скорость нагревания детектора $\beta = 4$ °С/с;
- полное время отжига – 63 с;
- выделенный интервал интегрирования (измерительные каналы 100–166) в диапазоне температур от +150 до +250 °С;
- общее количество каналов – 200.

В эксперименте использовались предварительно откалиброванные и отобранные по близкой чувствительности ТЛД (разброс не более ± 5 %). В качестве источника излучения при калибровке применялся вторичный эталон единиц поглощенной дозы и мощности поглощенной дозы фотонного излучения (ВЭТ 38-1-88) с излучающим нуклидом ^{60}Co .

Результаты и обсуждение

На рис. 2 представлены дифференциальные спектры ЛПЭ, полученные для СПД № 2 после 6 и 15 ч травления ТТД, а также результат их сшивки.

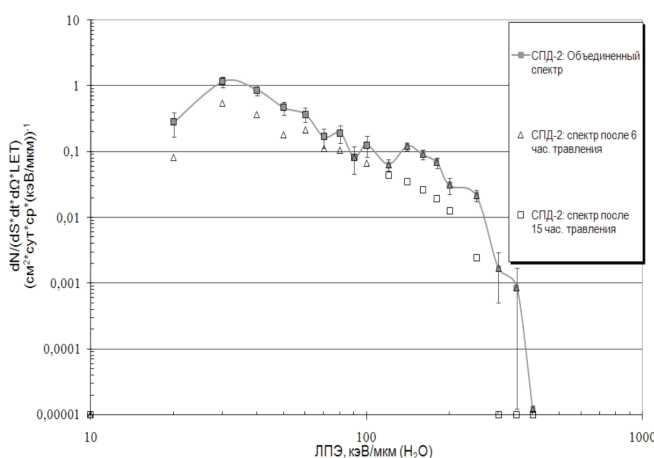


Рис. 2. Сборка пассивного детектора № 2: дифференциальные ЛПЭ-спектры, измеренные после 6 и 15 ч травления ТТД и результат их сшивки

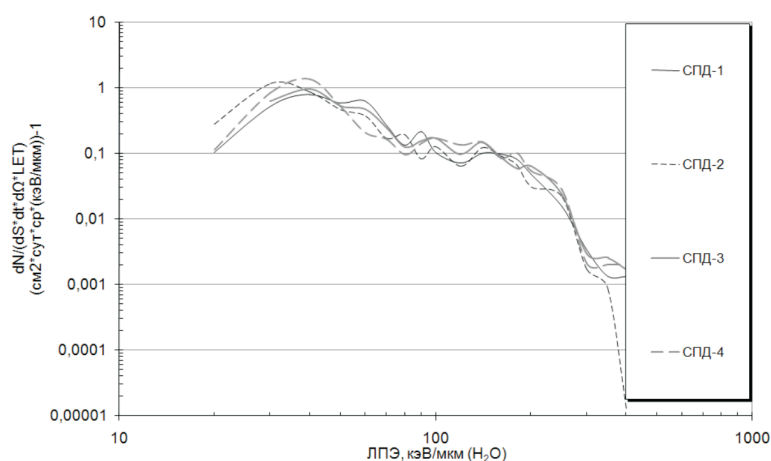


Рис. 3. Дифференциальные ЛПЭ-спектры, измеренные для сборок СПД № 1–4

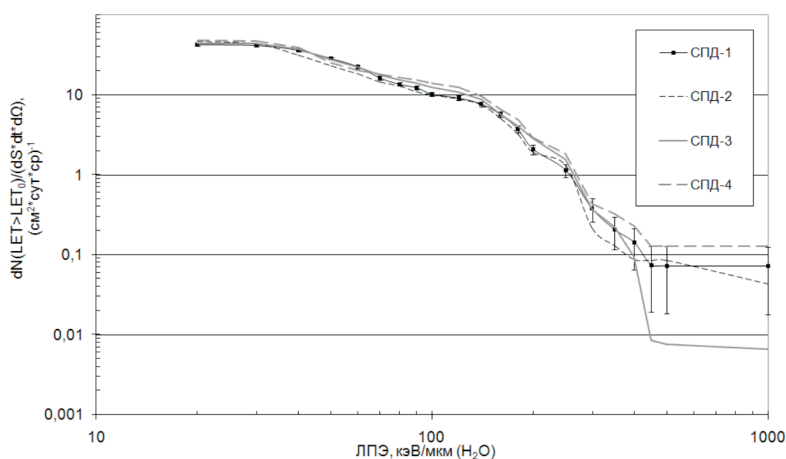


Рис. 4. Интегральные ЛПЭ-спектры, измеренные для сборок СПД № 1–4

Через экспериментальные точки, соответствующие объединенному спектру, в программе MS Excel 2003 проведена сглаживающая кривая.

На рис. 3 приведены дифференциальные ЛПЭ-спектры, измеренные аналогично для всех 4 СПД. Величины статистических погрешностей имеют тот же порядок, что и для СПД № 2 (на рис. 3 не указаны). Участок спектра, соответствующий большому ЛПЭ (ЛПЭ > 400 кэВ/мм), на рис. 2 и 3 не показан, поскольку поток таких частиц мал по сравнению с полным потоком частиц. Однако данный участок учитывался при расчете доз. Фрагмент спектра с ЛПЭ ~140 кэВ/мм на рис. 2 соответствует ионам группы ядер железа релятивистских энергий и может быть использован для внутренней калибровки ТТД [21].

На рис. 4 показаны интегральные ЛПЭ-спектры, рассчитанные для тех же СПД.

Данные, приведенные на рис. 3–4, использовались для расчета дозовых характеристик. В табл. 1 представлены сводные результаты расчета

доз ТТД (9), (10) и ТЛД, а также суммарная поглощенная (2) и эквивалентная дозы (4) и усредненные коэффициенты качества. Указанные погрешности носят статистический характер, доверительный интервал $\pm 1\sigma$. Расчеты эквивалентной дозы ТТД и усредненного коэффициента качества КИ были проведены в соответствии с рекомендациями МКРЗ 60 [13], 26 [14], НРБ-76/87 [15] и ГОСТ 25645.218-90 [16]. В табл. 1 использованы условные обозначения: МКРЗ 60 – рекомендации МКРЗ публикация 60 [13], МКРЗ 26 – рекомендации МКРЗ публикация 26 [14], НРБ – НРБ-76/87 [15], ГОСТ – ГОСТ 25645.218-90 [16], сумм. – суммарные дозы (2) и (4), рассчитанные в соответствии с методом, изложенным в работе М.Нажек[12].

В табл. 2 представлены дозы, создаваемые легким компонентом КИ (1), рассчитанные для 4 СПД.

Все СПД находились в разных условиях как по защите, так и по близости к различным локальным массам на борту. Согласно рис. 1, СПД № 2 находилась в наиболее защищенном месте КА, а СПД № 1 – в наименее защищенном. Этот вывод подтверждают результаты измерения поглощенных доз. Максимальная мощность поглощенной дозы получена в СПД № 1 и составила $2,4 \pm 0,2$ мГр/сут, минимальная мощность $1,1 \pm 0,1$ мГр/сут – в СПД № 2. Таким образом, максимальный перепад мощности доз в СПД внутри КА «Бион-М1» превышает 2-кратное

значение.

Наоборот, наибольшая локальная масса соответствовала СПД № 2, а наименьшая – СПД № 1. Этот вывод подтверждается значениями вычисленных коэффициентов качества (1,4 для СПД № 1 и 1,8 для СПД № 2). Таким образом, перепад доз и разница в измеренных коэффициентах качества качественно объясняются разницей в величине защиты и распределением локальных масс на борту КА «Бион-М1».

Сборки пассивных детекторов № 3 и 4 находились в промежуточных условиях как по величине защиты, так по и распределению локальных масс, что подтверждается результатами измерений дозовых характеристик.

Для оценки усредненного коэффициента качества на орбите КА были выбраны значения, представленные в документе РД 50-25645.220-90 [22], с параметрами: максимум СА, высота орбиты 500–700 км, наклонение 62,8°, толщина защиты

Таблица 1

Сводные результаты измерения доз ТД, ТЛД, суммарных доз и усредненных коэффициентов качества в различных СПД

		СПД № 1				СПД № 3			
ТЛД	D, мГр	71,9 ± 6,9				46,1 ± 5,4			
	$\dot{D}$, мГр/сут	2,4 ± 0,2				1,5 ± 0,2			
ТД	D, мГр	1,6 ± 0,1				1,6 ± 0,1			
	Документы	МКРЗ 60	МКРЗ 26	НРБ	ГОСТ	МКРЗ 60	МКРЗ 26	НРБ	ГОСТ
	H, мЗв	30,4 ± 1,9	17,8 ± 1,1	22,7 ± 1,4	22,5 ± 1,3	32,6 ± 2,1	18,7 ± 1,2	24,1 ± 1,6	24,3 ± 1,5
Сумм.	D, мГр	72,7 ± 6,9				47,0 ± 5,4			
	$\dot{D}$, мГр/сут	2,4 ± 0,2				1,6 ± 0,2			
	H, мЗв	101,5 ± 7,2	88,9 ± 7,0	93,8 ± 7,0	93,6 ± 7,0	77,9 ± 5,8	64,0 ± 5,5	69,5 ± 5,6	69,6 ± 5,6
	$\dot{H}$, мЗв/сут	3,4 ± 0,2	3,0 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2
	Q	1,40 ± 0,17	1,22 ± 0,15	1,29 ± 0,16	1,29 ± 0,16	1,66 ± 0,23	1,36 ± 0,2	1,48 ± 0,21	1,48 ± 0,21
		СПД № 2				СПД № 4			
ТЛД	D, мГр	32,4 ± 3,0				57,7 ± 3,3			
	$\dot{D}$, мГр/сут	1,1 ± 0,1				1,9 ± 0,1			
ТД	D, мГр	1,5 ± 0,1				1,8 ± 0,1			
	Документы	МКРЗ 60	МКРЗ 26	НРБ	ГОСТ	МКРЗ 60	МКРЗ 26	НРБ	ГОСТ
	H, мЗв	27,7 ± 1,7	16,1 ± 1,1	20,9 ± 1,3	20,9 ± 1,2	34,5 ± 2,0	20,9 ± 1,7	26,7 ± 1,9	25,8 ± 1,4
Сумм.	D, мГр	33,2 ± 3,0				58,7 ± 3,3			
	$\dot{D}$, мГр/сут	1,1 ± 0,1				2,0 ± 0,1			
	H, мЗв	59,4 ± 3,4	47,8 ± 3,2	52,6 ± 3,3	52,5 ± 3,2	91,4 ± 3,9	77,8 ± 3,7	83,6 ± 3,8	82,7 ± 3,6
	$\dot{H}$, мЗв/сут	2,0 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1
	Q	1,79 ± 0,19	1,44 ± 0,16	1,59 ± 0,17	1,58 ± 0,17	1,56 ± 0,11	1,33 ± 0,10	1,43 ± 0,1	1,41 ± 0,1

Таблица 2

Дозы D_L легкого компонента КИ, измеренные в различных СПД

Дозы	СПД № 1	СПД № 2	СПД № 3	СПД № 4
D_L , мГр	71,2 ± 6,9	31,7 ± 3,0	45,4 ± 5,4	56,9 ± 3,3

5–50 г/см² Al эквивалента. Данные параметры приблизительно соответствуют полетным условиям КА «Бион-М1» [7, 8]. В соответствии с РД ожидаемые значения усредненных коэффициентов качества находятся в интервале 1,3–1,8 [22]. Полученные экспериментальные значения, рассчитанные в соответствии с рекомендациями МКРЗ 60 [13], попадают в ожидаемый интервал.

Эквивалентные дозы и усредненные коэффициенты качества, рассчитанные по МКРЗ 26, НРБ и ГОСТ, меньше по сравнению с рассчитанными по МКРЗ 60 [13]. Расчеты по НРБ и ГОСТ дают практически совпадающие в пределах погрешности эквивалентные дозы и коэффициенты качества. Это объясняется разницей в зависимостях коэффициента качества от ЛПЭ (5) – (8). При использовании комбинированного метода ТЛД + ТД корректнее проводить расчеты эквивалентных доз по МКРЗ 60, в которой форма зависимости коэффициента

качества от ЛПЭ (5) наилучшим образом соответствует характеристикам используемых детекторов.

Для радиационного воздействия на биологические объекты в СПД и в непосредственной близости от них рекомендуется использовать эквивалентные дозы и коэффициенты качества, рассчитанные в соответствии с рекомендациями МКРЗ 60 [13]. Дозы, измеренные для СПД № 2, поскольку она находилась поблизости с установкой «БИОС МЛЖ-01» и «БИОКОНТ-Б1» (см. рис. 1) [7, 8], могут быть использованы для оценки последствий радиационного воздействия на биологические объекты, размещавшихся в данных установках.

Выводы

1. В космическом эксперименте «Биорадиация» в 4 СПД, размещенных внутри КА «Бион-М1», измерены спектры ЛПЭ и поглощенные дозы. Рассчитаны эквивалентные дозы и усредненные коэффициенты качества космического излучения. Для измерений использовался комбинированный метод на основе термолюминесцентных и твердотельных трековых детекторов.

2. Измеренные величины мощности поглощенной дозы внутри КА изменялись в пределах от 1,1 до 2,4 мГр/сут, а мощности эквивалентной дозы – от 2,0 до 3,4 мЗв/сут. Усредненные коэффициенты

качества лежали в диапазоне от 1,4 до 1,8, что соответствует ожидаемому интервалу, определенному по документу РД [22] для полетных условий КА «Бион-М1».

3. Эксперимент продемонстрировал эффективность комбинированного метода для дозиметрического сопровождения биообъектов в КП.

Список литературы

1. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов (радиобиологическое обоснование). М., 2009.
2. Shafirkin A.V., Grigoriev Yu.G. Interplanetary and orbital space flights. The radiation risk to astronauts (radiological basis). Moscow, 2009.
3. Badhwar G.D., Golightly M.J., Konradi A. et al. In-flight radiation measurements on STS-60 // Rad. Res. 1995. V. 26. № 1. P. 17–34.
4. Hajek M., Berger T., Fugger M. et al. Dose distribution in the Russian segment of the International Space Station // Radiation Protection Dosimetry. 2006. V. 120. № 1–4. P. 446–449.
5. Aleshin Yu.D., Kolesnikov V.V., Silaev V.I. et al. Parameters of charged-particle in the P-type nuclear emulsion // Instruments and Experimental Techniques. 2000. V. 43. № 4. P. 465–469.
6. Vana N., Schöner W., Fugger M. et al. ADLET – absorbed dose and average LET determination with TLDS on the Space Station «Mir» during the Russian long-term flight // Rad. Protection Dosimetry. 1996. V. 66. №. 1–4. P. 173–177.
7. Pálfalvi J.K., Akatov Yu., Szabó J. et al. Detection of primary and secondary cosmic ray particles onboard the ISS using SSNTD stacks // Ibid. 2006. V. 120. № 1–4. P. 427–432.
8. Сычев В.Н., Ильин Е.А., Ярманова Е.Н. и др. Проект «Бион-М1»: общая характеристика и предварительные итоги // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 1. С. 7–14.
9. Sychev V.N., Ilyin E.A., Yarmanova E.N. et al. The Bion-M1 project: overview and first results // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 1. P. 7–14.
10. Проект «Биоспутник». Официальная страница ГНЦ РФ – ИМБП РАН. URL: http://biosputnik.imbp.ru/ka_engin.html. (дата обращения 2-08-14).
11. Project «Biosatellite». State Scientific Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences official website. URL: http://biosputnik.imbp.ru/ka_engin.html.
12. Akatov Yu.A., Klyachin N.A., Kushin V.V., Petrov V.M. The measurements of dose, flux and De/Dx spectra of charged particles at orbital station «Mir» // Rad. Measurements. 1995. V. 25. № 1–4. P. 477–478.
13. Kushin V.V. Measurement of LET distribution and absorbed dose from secondary particles on board the spacecraft // Rad. Protection Dosimetry. 2010. V. 141. № 2. P. 199–204.
14. Benton E.R., Benton E.V. Space radiation dosimetry in low-Earth orbit and beyond // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B. 2001. V. 184. P. 255–294.
15. Hajek M., Berger T., Vana N. et al. Convolution of TLD and SSNTD measurements during the BRADOS-1 experiment onboard ISS (2001) // Rad. Measurements. 2008. V. 43. P. 1231–1236.
16. ICRP, 1991. International Commission on Radiological Protection, Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Elsevier Science. N.Y.
17. Радиационная защита. Рекомендации МКРЗ, публикация 26. М., 1978.
18. Radiation Protection. ICRP Recommendations publication 26. Moscow, 1978.
19. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87. Основные санитарные правила ОСП-72/87. М., 1988.
20. Norms for radiation safety NRB-76/87. Basic sanitary rules OSP-72/87. Moscow, 1988.
21. Государственный стандарт Союза ССР. ГОСТ 25645.218-90. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Зависимость коэффициента качества космических излучений от линейной энергии. Введ. 01-01-92. М., 1990.
22. State Standard of USSR. GOST 25645.218-90. Space crew radiation safety during space flight. Dependence of cosmic radiation quality factor from linear energy. Introd. 01-01-92. Moscow, 1990.
23. Benghin V.V., Petrov V.M., Ivanov Yu.V. et al. Space radiation quality factor investigations with «NAUSICAA»-device on board the «Mir» space station // Adv. in Space Res. 1996. V. 18. P. 167–170.
24. Ziegler J.P., Biersack J. SRIM-2008 stopping and range of ions IM matter. 2008. (URL: <http://www.SRIM.org/>).
25. Nikezic D., Yu K.N. Formation and growth of tracks in nuclear track materials // Materials Science and Engineering R. 2004. V. 46. P. 51–123.
26. Pálfalvi J.K., Szabó J., Dudás B. et al. Cosmic ray detection on the Foton-M2 satellite by a track etch detector stack // Adv. in Space Res. 2008. V. 42. P. 1030–1036.
27. Zhou D., Semones E., Gaza R. et al. Radiation measured for ISS-expedition 12 with different dosimeters // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A. 1996. V. 580. P. 1283–1289.
28. Руководящий нормативный документ РД 50-25645.220-90. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Коэффициенты качества космического излучения на околоземных орбитах. Введ. 01-01-92. М., 1990.
29. General Instructions RD 50-25645.220-90. Methodical Instructions. Space crew radiation safety during space flight. Cosmic radiation quality factors on low Earth orbits. Introd. 01-01-92. Moscow, 1990.

Поступила 29.10.2014

MEASUREMENT OF SPACE RADIATION DOSES AND LINEAR ENERGY TRANSFER SPECTRA INSIDE BIOLOGICAL SATELLITE BION-M1

**Inozemtsev K.O., Kushin V.V., Tolochek R.V.,
Shurshakov V.A.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2015. V. 49. № 2. P. 16–22

The paper presents the results of measuring biologically significant characteristics of space radiation (spectra of linear energy transfer (LET), absorbed and equivalent doses and averaged quality factors) inside the descend capsule of biosatellite Bion-M1 in space experiment Bioradiation.

Measurements combined the use of thermoluminescent detectors DTG-4 (TDL) and solid state nuclear track detectors CR-39 (Tastrak) (SSNTD). Differential and integral LET spectra of high-LET space radiation were determined in 4 points inside spacecraft using passive detectors assemblies (PDA). Total absorbed dose rates for PDA boxes № 1–4 made up 2.4 ± 0.2 ; 1.1 ± 0.1 ; 1.6 ± 0.2 ; 2.0 ± 0.1 mGy/d respectively, whereas total equivalent dose rates estimated based on ICRP Publication 60 recommendations made up 3.4 ± 0.2 ; 2.0 ± 0.1 ; 2.6 ± 0.2 ; 3.1 ± 0.1 mSv/d respectively. Values of the averaged quality factor for different PDSs were in the range between 1.4 and 1.8.

Key words: space dosimetry, passive detectors, passive dosimeters, linear energy transfer spectrum, biologically significant characteristics of space radiation, high-LET space radiation, Bion-M1, averaged quality factor of space radiation.

УДК 57.084:599.323.4+612.273.2+612.22.11:661.939.3

ОЦЕНКА ПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ АРГОНА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Солдатов П.Э.¹, Дадашева О.А.¹, Гурьева Т.С.¹, Маркин А.А.¹, Татаркин С.В.¹, Носовский А.М.¹, Смирнов И.А.¹, Тюрин-Кузьмин А.Ю.¹, Шулагин Ю.А.¹, Смоленская Т.С.¹, Гришин В.И.²

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

²ЗАО «СКБ ЭО при ГНЦ РФ – ИМБП РАН», г. Химки

E-mail: marguet@yandex.ru

В предшествующих работах было показано, что аргон обладает стимулирующим влиянием на биологические процессы и, в частности, выраженными протекторными свойствами при острой (1–4 ч) гипоксической гипоксии. Проведение экспериментов на животных при постепенном нарастании состояния гипоксии в течение 3–7 сут может дать сведения о механизмах его защитного действия. Целью работы стало определение характера и степени развивающихся нарушений, прогностическая оценка их проявлений и определение возможного защитного эффекте аргона при подостром воздействии гипоксии. Проведено 2 серии экспериментов на самцах лабораторных крыс линии Wistar в гермокамерах при различных режимах снижения содержания O₂ как без аргона, так и при его концентрации 32–38 %. Снижение концентрации O₂ за 3 сут с 20,9 до 9,0 % привело к гибели 50 % животных.

Снижение концентрации O₂ до 12,0 % за 7 сут с последующим пребыванием животных в этих условиях в течение 1 сут является безопасным. Присутствие аргона усиливает ответные реакции на воздействие гипоксии примерно вдвое практически на всех уровнях (система красной крови, физиологические, морфологические, биохимические сдвиги), что согласуется с исходной концепцией влияния аргона как стимулятора. При этом для важнейших процессов адаптации к гипоксии (активации кроветворения и липидного обмена) такое усиление ведет к истощению ресурсов организма с началом необратимых сдвигов.

Ключевые слова: гермообъекты, искусственная газовая среда, гипоксическая гипоксия, протекторные свойства аргона, лабораторные крысы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 2. С. 23–31.

Вопросу о воздействии на организм гипоксической гипоксии, т.е. гипоксии, обусловленной понижением содержания кислорода в окружающей газовой среде, посвящено большое количество работ. Подавляющее большинство публикаций касается проблем гипоксических состояний организма в условиях высокогорья и высотных полетов [1–5]. Систематизированные данные, описывающие воздействие на организм пониженных концентраций кислорода при нормальном атмосферном давлении, содержатся только в работе [6].

Как было неоднократно показано в предшествующих публикациях, аргон обладает выраженными протекторными свойствами при острой (1–4 ч) гипоксии [7–10]. В настоящее время предпринимаются попытки раскрытия механизмов его органопротекторного действия при гипоксических состояниях [11]. В частности, было показано, что концентрация аргона, равная 10 %, является пороговой для проявления физиологических ответных реакций, при уровне содержания аргона около 25 % отмечаются устойчивые эффекты, проявление которых сохраняется в диапазоне концентраций 30–60 %, а при достижении концентрации 60–80 % реакции организма выражены в максимальной степени [7–9]. Однако экспериментальные исследования о влиянии гипоксии и оценке защитных свойств аргона при подостром (3–7 сут) воздействии не проводились.

Применительно к условиям герметически замкнутых обитаемых объектов (космические и подводные аппараты), современных сооружений, частично изолированных от атмосферы с собственной системой вентиляции (подземные шахтные выработки, производственные и архивные помещения, с некоторыми оговорками метрополитен), где сохраняется давление, равное или близкое к 760 мм Hg, практический интерес представляет ситуация постепенного, за 3–7 сут, понижения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Прежде всего, это связано с развитием нештатных и аварийных ситуаций в системе снабжения кислородом. При оценке последствий для организма речь идет как об определении характера и степени нарушений и их прогностических проявлениях, так и о возможных способах защиты организма.

Целью данной работы являлась оценка влияния на организм млекопитающих постепенно понижающейся концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси и возможности коррекции гипоксического состояния аргонном, а также определение возможного защитного эффекта аргона при подостром воздействии гипоксии.

Методика

Эксперимент проводился по программе, одобренной Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, протокол № 311 от 27.02.2013 г.

Использовали здоровых взрослых самцов белых лабораторных крыс линии Wistar, не адаптированных ранее к условиям гипоксии. Клетки с животными размещались в герметичных камерах с системой жизнеобеспечения. Опытная камера с кислородно-азотно-аргоновой газовой смесью (КААргС) имела объем 420 л, а контрольная, с кислородно-азотной газовой смесью (КАС) – 120 л. Животные группы виварного контроля содержались в лабораторных условиях при температуре в помещении +25/+22 °С (суточные колебания день/ночь), относительной влажности 45–60 % и естественном освещении.

После посадки животных камеры герметизировались, а газовая среда создавалась путем постоянной продувки заранее подготовленными газовыми смесями. Внутри камеры газовая среда постоянно перемешивалась. При необходимости по показаниям газоанализатора в камеры добавлялся кислород. Диоксид углерода и вредные примеси удалялись путем постоянной продувки газовой смеси по замкнутому контуру через поглотительный патрон, снаряженный ХП-И (химический поглотитель известковый) и активированным углем. Удаление паров воды осуществлялось путем постоянной продувки газовой смеси по второму замкнутому контуру через патрон с силикагелем. В зависимости от активности животных, степени отработки силикагеля и температуры относительная влажность колебалась в диапазоне от 45 до 90 %.

Газовый анализ O_2 и CO_2 в камерах с животными проводили газоанализатором LE 405 PanLab, который характеризуется высокой стабильностью и точностью измерений. На калибровочных смесях, содержащих 35 % аргона были получены поправочные коэффициенты для измерения O_2 в аргоно-содержащей среде.

Эксперимент проводили при нормальном давлении в круглосуточном автоматическом режиме при ежедневном контроле и наблюдении за аппаратурой и животными. По окончании эксперимента животные подвергались эвтаназии (декапитация на гильотине) с проведением патологоанатомического вскрытия с отбором гистологических проб и проб крови. До начала эксперимента и после его окончания животных взвешивали.

На 1-м этапе испытаний период перехода с дыхания атмосферным воздухом на дыхание гипоксической кислородно-азотной (контроль) и кислородно-азотно-аргоновой (опыт) смесями составлял 67 ч (3 сут) с нижним уровнем содержания кислорода 9–11 %. Подопытная группа составила 20 особей в 2 клетках по 10 особей, а контрольная – 10 особей в 1 клетке.

На 2-м этапе проводили испытание режима перевода подопытных животных с дыхания атмосферным воздухом на дыхание гипоксическими смесями за 8 сут при последовательном ступенчатом снижении содержания кислорода до уровня 12 % (90 мм Hg), соответствующего порогу появления обратимых нарушений [3]. Подопытная группа составила 15 особей в 2 клетках (по 10 и 5 особей), а контрольная – 10 особей в 1 клетке. В ходе эксперимента фиксировали количество съеденного корма и выпитой воды. Режимы перехода представлены в табл. 1.

В гепаринизированной плазме крови крыс определяли активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альфа-гидроксибутиратдегидрогеназы (ОБДГ), креатинфосфокиназы (КФК), концентрацию глюкозы, молочной кислоты (лактата), бикарбонатов, триглицеридов, неэстерифицированных (свободных) жирных кислот, креатинина и мочевины. Для исследований использовали стандартные коммерческие наборы реагентов производства фирмы DiaSys (ФРГ). Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли флуориметрически по методу, описанному в работе [13]. Исследования проводили на биохимическом автоанализаторе Targa BT 3000 фирмы Biotechnica Instruments (Италия) и спектрофлуориметре Cary Eclipse + MPR, Varian (США).

Содержание гемоглобина в крови определяли гемоглобинцианидным методом с использованием набора реактивов Диагем-Т (НПО «Ренам», Россия). Оптическую плотность растворов оценивали при 540 нм с помощью спектрофотометра Gilford 3500 (США). Подсчет количества эритроцитов в крови осуществляли с помощью счетчика клеток Пикоскель ПС-4М (Laboway, Россия). Предварительно показания прибора проверялись путем подсчета клеток в камере Горяева. Гематокрит определяли в гематокритных гепаринизированных капиллярах (Vitrex, Дания) после центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин. Формулу крови и красного костного мозга подсчитывали в камере Горяева.

Статистическую обработку данных осуществляли методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica. Экстремальные значения из генеральной совокупности исключались с помощью критерия Dixon [14].

Результаты и обсуждение

На 1-м этапе испытаний через 55 ч от начала эксперимента (на 3-и сутки) отмечено начало гибели животных. Через 67 ч при снижении концентрации O_2 до 9 % испытания были завершены при гибели 50 % животных. В подопытной группе погибли

Таблица 1

Условия проведения экспериментов на животных (белые лабораторные крысы Wistar) по оценке протекторных свойств аргона в гипоксических газовых смесях на основе азота (контроль) и с добавлением аргона (опыт) при постепенном понижении содержания O₂

Условия эксперимента	Сутки эксперимента							
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е
Этап 1								
O ₂ , % (pO ₂ , мм Hg) диапазон колебаний ±1 %	12 (90,0)	11,3 (84,8)	9,0 (67,5)					
Температура, °C	+28/+23 °C (день/ночь)							
Относит. влажность, %	50 %, диапазон колебаний от 45 до 90 %							
Ar, %	32,5 ± 0,5%							
CO ₂ , %	не более 0,5%							
Этап 2								
O ₂ , % (pO ₂ , мм Hg), диапазон колебаний ±0,5 %	17 (125,0)	16 (120,0)	15 (112,5)	14 (105,0)	14 (105,0)	13 (97,5)	12 (90,0)	12 (90,0)
Температура, °C	+27/+24 °C (день/ночь)							
Относит. влажность, %	53 %, диапазон колебаний от 47 до 90 %							
Ar, %	38,4 ± 1							
CO ₂ , %	не более 0,7							

Примечание. Эксперименты проводились при атмосферном давлении, равном 750 мм Hg (Москва); по данным предшествующих экспериментов при концентрации аргона в диапазоне 30–60 % выраженность физиологических ответных реакций примерно одинакова [7–9].

Таблица 2

Изменения состояния животных в ходе воздействия гипоксических аргонсодержащих газовых сред на организм млекопитающих (лабораторные крысы линии Wistar) в течение 3 сут

Показатели	Контроль 1 (виварий)	Контроль 2 (гипоксия, азот)	Опыт (гипоксия, аргон)
Кол-во в группе, особи	20	10	20
Масса тела, г:			
до	268,4 ± 9,5	248,9 ± 8,5	261,7 ± 6,0
после	281,0 ± 11,0	215,5 ± 7,7	238,4 ± 5,3
прирост	12,57 ± 2,1	-33,4 ± 4,5	-23,2 ± 3,1
Корм, потребление на 1 животное, г	49,0	21,9	31,2
Вода, потребление на 1 животное, мл	120	55	60
Погибло, шт., %	0 (0 %)	4 (40 %)	10 (50 %)
Время начала массовой гибели животных, час от начала испытаний		61–62	61–62
Особенности поведения в ходе испытаний	Без особенностей*	После снижения O ₂ до 12 % в 1-е сутки двигательная активность резко снижена**. Через 6–8 ч состояние улучшилось. На 2-е сутки при O ₂ = 11 % животные практически не двигаются	

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – активно перемещаются по клетке, проявляют весь спектр поведенческих реакций (исследовательское, пищевое, комфортное, в том числе груминг, оборонительное, агрессивное, иерархическое), реакция на тактильные и звуковые раздражители активная и продолжительная; ** – занимают преимущественно лежачее положение, на звуковые и тактильные раздражители реакция однократная, слабая.

10 животных из 20, а в контрольной – 4 из 10. В течение суток перед началом гибели отмечено значительное уменьшение потребления животными воды и пищи одновременно с резким снижением их активности, что было отнесено к прогностическим признакам. Основные результаты представлены в табл. 2.

При содержании подопытных животных как в опыте (гипоксическая КААрС), так и в контроле (гипоксическая КАС) их поведение было практически одинаковым. Потеря массы тела в опыте была на 44 % меньше, чем в контроле. Потребление корма и воды животными обеих групп относительно

группы виварного контроля было снижено почти в 2 раза. Количество погибших животных в обеих группах было практически одинаковым и составило 40–50 %. Массовая гибель животных наблюдалась в одинаковые сроки от начала испытаний.

Внешний осмотр погибших животных как подопытной, так и контрольной группы показал наличие симптомов, относящихся к нарушениям, наблюдающимся в условиях гипоксической гипоксии: носовые кровотечения, синюшная окраска кожных покровов, выраженное вздутие живота. При вскрытии животных обеих групп было отчетливо видно резкое вздутие всех отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно желудка, отмечен симптом «баллонного кишечника», наблюдался цианоз слизистых оболочек, застой крови в селезенке, расширение сердца и признаки нарушения местного кровообращения и микроциркуляции. При осмотре легких было обнаружено, что они увеличены в размерах, легочная ткань отечная, синюшная, с очаговыми кровоизлияниями. Трупная кровь не свернувшаяся. Признаков заболеваний легких и других внутренних органов не обнаружили.

При вскрытии животных из группы виварного контроля каких-либо отклонений от нормы не обнаружили.

Анализ гистологической картины внутренних органов животных обеих групп свидетельствовал, что основные патологические изменения проявлялись в виде венозного застоя в легких, сердце, печени и почках. Ведущими являлись патологические изменения, характерные для состояния глубокой гипоксии, при этом присутствие аргона практически не проявило себя.

Гибель животных наступила вследствие асфиксии. Однако само по себе пониженное до 10–11 % ($pO_2 = 78$ мм Hg, порог нарушений) и даже до 8,5 % ($pO_2 = 64$ мм Hg, критический порог) содержание кислорода во вдыхаемом воздухе не является смертельным при кратковременном, до суток, воздействии [3, 15].

В связи с наличием резко выраженного вздутия ЖКТ у всех животных подопытной и контрольной групп предполагается, что развитие необратимых патологических сдвигов может быть обусловлено сочетанием воздействия нарастающей гипоксической гипоксии с выраженным нарушением деятельности желудка и кишечника. При содержании O_2 во вдыхаемом воздухе до 10 % ($pO_2 = 75$ мм Hg) их моторика снижается примерно в 2 раза (исследования на собаках и наблюдения у человека). В отдельных случаях эвакуация пищи из желудка задерживается до 24 ч [6].

Значительное снижение моторики ЖКТ в состоянии нарастающей гипоксической гипоксии привело к нарушению пищеварения: активному брожению с образованием большого количества газов в

желудке и кишечнике (метеоризм), что обусловило сильное выпячивание диафрагмы в сторону грудной полости и сдавление органов брюшной полости. Движение грудной клетки было ограничено, легкие сдавлены, движение крови по сосудам малого круга кровообращения, а также по крупным и мелким сосудам брюшной полости было сильно затруднено, сердце работало со значительной перегрузкой, что усугубляло состояние гипоксии.

Можно предположить, что в данном случае имело место развитие гастрокардиального синдрома (синдрома Ремхельда), в основе которого лежит висцерокардиальный рефлекс, возникающий при переполнении желудка и высоком стоянии диафрагмы. Синдром проявляется в сочетании изменений сердечного ритма, вплоть до остановки сердца, с повышением или понижением артериального давления [16, 17]. В работе [16] говорится, что случаи внезапной смерти при перекардании могут быть объяснены быстрым развитием синдрома Ремхельда. Косвенным подтверждением такого проявления патологических нарушений является хорошо известный среди альпинистов факт, что «большие высоты легче переносятся, если человек достигает их активно (пешком), а не пассивно (на машине или самолете)» [3]. Высокая мышечная активность усиливает общий кровоток, облегчает доставку кислорода тканям и активизирует работу желудка и кишечника, что препятствует застойным явлениям в ЖКТ и уменьшает давление на легкие со стороны желудка.

Таким образом, использование режима снижения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе с 20,9 % (атмосферный воздух) до 9,0 % в КААРС за 55–67 ч в условиях содержания животных в герметичной камере при кормлении стандартным виварийным кормом с вероятностью не менее 50 % приводит к гибели животных. Выявлен комплекс характерных признаков, свидетельствующих об угрозе жизни для животных в гипоксической газовой среде: значительное уменьшение потребления воды и пищи в сочетании с резким снижением активности.

На основе анализа опыта высокогорных восхождений, подробно описанного в литературе, и полученных данных был предложен режим ступенчатого снижения концентрации кислорода во вдыхаемой гипоксической смеси до 12 % за 7 сут с 2-суточной выдержкой при содержании кислорода, равном 14 %. Ожидалось, что при таком режиме в течение 7 сут произойдут основные процессы адаптации организма к состоянию гипоксии и дальнейшее пребывание в гипоксической среде будет переноситься животными без проявления угрозы для жизни [3, 5]. Также ожидалось, что присутствие аргона будет способствовать процессам адаптации.

На 8-е сутки эксперимент был остановлен из-за появления у животных комплекса угрожающих

Таблица 3

Изменения состояния животных в ходе воздействия гипоксических аргонсодержащих газовых сред на организм млекопитающих (лабораторные крысы линии Wistar) в течение 8 сут

Показатели	Виварийный контроль	Контроль (гипоксия, азот)	Опыт (гипоксия, аргон)
Кол-во в группе, голов	15	10	15
Масса тела, г:			
до	177,7 ± 10,5	177,6 ± 9,4	204,4 ± 10,2
после	224,5 ± 9,8	193,1 ± 7,7	205,5 ± 8,5
прирост	+ 46,8 ± 2,4	+ 15,4 ± 2,0	+ 1,1 ± 0,8
Корм, потребление на 1 животное, г	167,0	135,0	117,7
Вода, потребление на 1 животное, мл	441	215	192
Погибло, шт., %	нет	нет	нет
Особенности поведения в ходе испытаний	без особенностей*	на 7-8-е сутки животные вялые*, потребление воды и пищи резко снижено	

Таблица 4

Показатели, которые статистически значимо ($p < 0,01$) различаются между группой виварного контроля и опытной группой и между группой азотного контроля и опытной группой

Показатели	Виварийный контроль	Контроль (гипоксия, азот)	Опыт (гипоксия, аргон)
ВК*, печень	0,05 ± 0,005	0,04 ± 0,003	0,04 ± 0,005
ВК*, семенники	0,010 ± 0,0005	0,013 ± 0,0009	0,012 ± 0,0012
Эритроциты, $\times 10^6$ кл/мкл	8,5 ± 0,62	9,6 ± 0,05	10,2 ± 0,82
Гематокрит, %	50,2 ± 2,15	55,9 ± 1,87	57,7 ± 3,22
Гемоглобин, г/л	144,1 ± 7,27	170,3 ± 12,39	182,8 ± 9,35
Средняя конц. гемоглобина в эритроците, %	6,0 ± 0,52	30,2 ± 1,47	31,7 ± 0,86
Миелокарициты в костном мозге (тыс/мкл)	133,0 ± 4,94	40,0 ± 8,88	24,0 ± 7,54
Ретикулоциты в периферической крови (% к кол-ву эритроцитов)	2,1 ± 0,50	1,8 ± 0,37	5,9 ± 3,15
Лейкоциты в периферической крови ($1 \cdot 10^9$ /л)	10,2 ± 2,01	40,1 ± 11,93	26,4 ± 11,81
Нейтрофилы сегментоядерные	10,2 ± 4,58	9,4 ± 2,23	6,0 ± 4,03
Моноциты	1,4 ± 1,02	1,20 ± 0,75	2,8 ± 0,75
Мочевина	9,2 ± 1,7	8,0 ± 1,02	7,6 ± 0,55
Глюкоза	9,4 ± 0,50	7,9 ± 0,89	8,0 ± 1,07
Бикарбонаты	25,9 ± 1,95	20,4 ± 1,25	21,2 ± 2,37
НЭЖК	420,5 ± 98,91	549,4 ± 136,09	675,8 ± 186,5
ЛДГ	1040,7 ± 295,78	797,0 ± 159,11	968,0 ± 151,39

Примечание. Приведены средние значения и стандартное отклонение; * – весовой коэффициент.

признаков, выявленных на 1-м этапе испытаний (табл. 3). Продолжение испытаний при наличии этих признаков с высокой вероятностью могло привести к гибели животных, что сделало бы невозможным проведение большинства биохимических и гематологических анализов и значительно затруднило бы интерпретацию гистологических данных. Основные полученные данные представлены в табл. 4.

В условиях влияния пониженного содержания кислорода в газовой смеси в присутствии аргона (КААрС) наблюдались закономерные для состояния гипоксии изменения со стороны системы красной крови (возрастание количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита), биохимических показателей (активация механизмов липолиза и бета-окисления жирных кислот, мобилизация жирового депо,

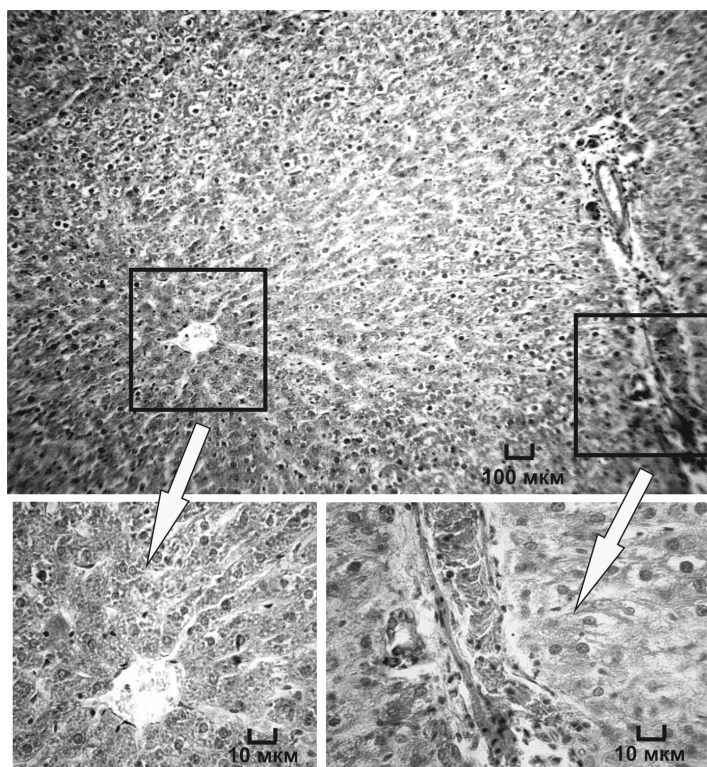


Рис. 1. Результаты гистологического исследования печени крыс, виварный контроль (ткань печени имеет нормальную структуру, хорошо видны триада, недеформированные сосуды с нормальным кровенаполнением, гепатоциты и купферовские клетки)

повышенная утилизация глюкозы) и поведения (снижение активности).

Красный костный мозг истощился практически полностью (миелокариоциты снижены в 6 раз), и происходил массовый выброс незрелых форм эритроцитов (ретикулоциты увеличены в 2,9 раза). Со стороны системы красной крови в подопытной группе в ответ на длительное гипоксическое воздействие относительно группы виварного контроля отмечали закономерные явления возрастания количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. При этом имелись серьезные изменения в печени и надпочечниках, связанные с сосудистой системой (артериостаз, венозное переполнение, геморрагии, изменение проницаемости стенок сосудов), воспалительные явления в печени с признаками поражения гепатоцитов с практически полным истощением жировых депо печени. Снижение относительной массы печени достигало 45 %. Резкое сокращение потребления воды и пищи свидетельствовало о закономерном для состояния гипоксии ослаблении деятельности ЖКТ. Все перечисленные явления свидетельствовали о тяжелом общем состоянии организма. Комплекс воздействующих на подопытных животных факторов, включая повышенное содержание аргона, приводил к изменениям, граничащим с тяжелыми необратимыми нарушениями.

Гипоксия в газовой смеси на основе азота (КАС) вызывала активацию кроветворения, не выходящую за пределы нормы, – хотя красный костный мозг находился в значительном напряжении (миелокариоциты снижены в 3 раза), но количество незрелых форм эритроцитов (ретикулоциты) в периферической крови по сравнению с виварным контролем не было увеличено. Выраженность выявленных физиологических сдвигов (динамика массы тела, потребление пищи и воды) отмечали примерно в 2 раза меньше, чем в КААрС. Морфологические нарушения (печень, надпочечники) и биохимические сдвиги (кроме НЭЖК и ЛДГ) отмечали практически в той же степени, что и в гипоксической КААрС.

В условиях гипоксической газовой среды у крыс подопытной и контрольной групп наблюдали повышенный уровень утилизации глюкозы (достоверное снижение); отмечали признаки активации процессов липолиза и бета-окисления жирных кислот как альтернативного процесса энергообеспечения, что проявлялось в тенденции к снижению уровня в крови триглицеридов и повышению концентрации незэстерифицированных жирных кислот.

В связи с низким парциальным давлением кислорода в обеих группах не наблюдали повышения уровня лактата в крови, а содержание бикарбоната достоверно снижалось, по-видимому, вследствие его повышенного выведения почками.

Несмотря на гипоксическое состояние, у животных отсутствовали признаки изменения интенсивности свободнорадикального окисления липидов как универсального индикатора патологических состояний [18]. Концентрация МДА в плазме крови оставалась практически неизменной относительно контрольной группы.

Гипоксические состояния сопровождались снижением функции кишечника, в частности ингибированием всасывания, о чем свидетельствовало нарушение метаболизма азотистых продуктов [19]. В контрольной группе (гипоксическая КАС) наблюдалась тенденция к понижению уровня мочевины в крови, а у крыс подопытной группы (гипоксическая КААрС) это снижение было достоверным.

Биохимические признаки поражения внутренних органов (сердца, скелетных мышц, печени, почек) отсутствовали, более того, в контрольной группе отмечали тенденцию к снижению активности орган- и тканеспецифичных ферментов, что, по-видимому, связано с развитием гипоксии. Однако у крыс подопытной группы таких изменений не обнаружено, так как аргон имеет свойства биостимулятора.

Таким образом, дыхание газовой смесью, обедненной кислородом и содержащей аргон, приводило к активации утилизации глюкозы, включению механизмов липолиза и бета-окисления жирных кислот.

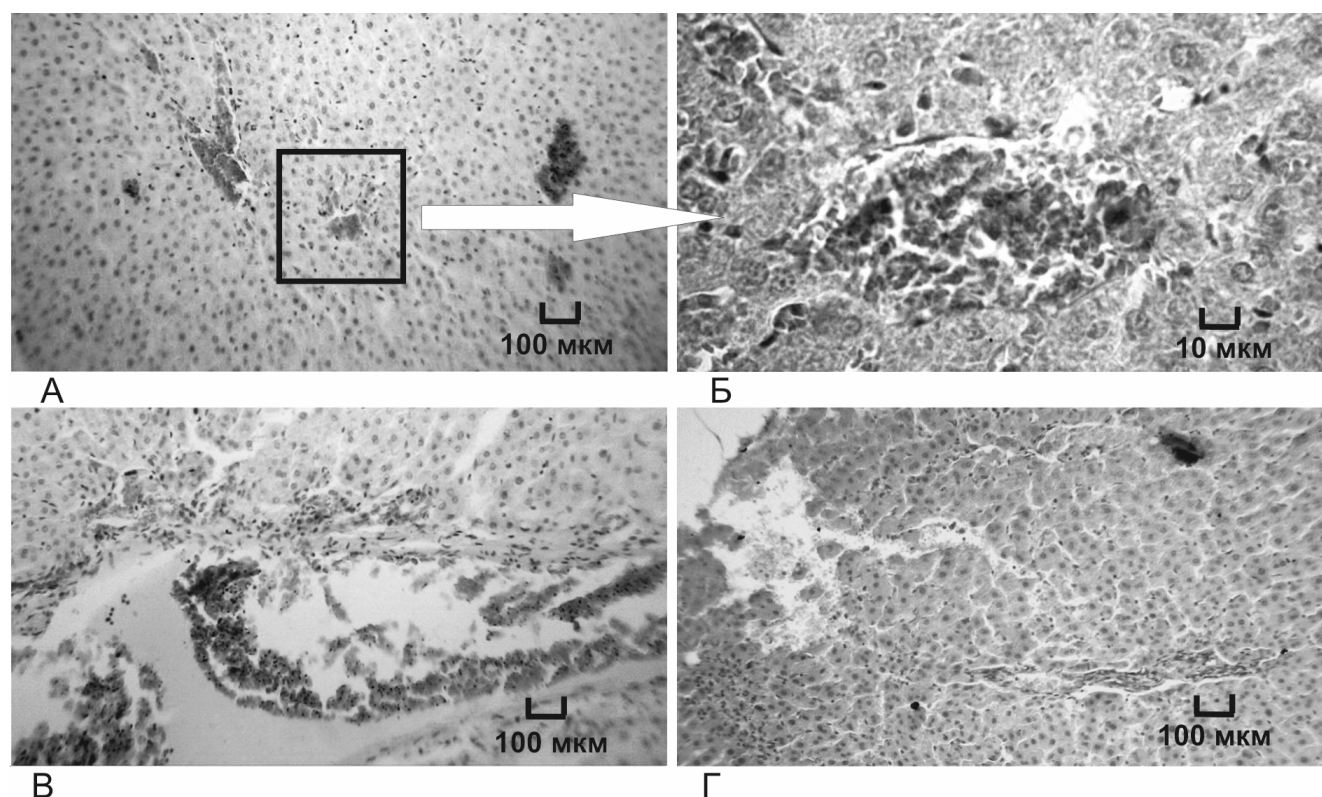


Рис. 2. Результаты гистологического исследования печени крыс после воздействия кислородно-азотной газовой смеси (на всех фотографиях четко просматриваются отдельные зерна гемосидерина): А – неравномерно расширенные синусы, переполненные кровью; Б – центральная вена и неравномерно расширенные синусы, переполненные кровью; В – лейкоцитарная инфильтрация вокруг центральной расширенной вены с геморрагиями; купферовские клетки не изменены; Г – подкапсульное кровоизлияние с гистиолейкоцитарной инфильтрацией

При этом наблюдались признаки снижения функции внутренних органов и тканей, менее выраженные у животных, дышавших смесью с добавлением аргона.

При патологоанатомическом вскрытии животных из всех групп какие-либо отклонения от нормы не были обнаружены. Имеющиеся изменения в легких связаны с методом эвтаназии животных (декапитация).

При гистологическом исследовании органов крыс подопытной (гипоксия с аргоном) и контрольных групп (виварный контроль и азотная гипоксия) особое внимание было уделено изучению состояния тканей печени и надпочечников (рис. 1–3).

В отличие от виварного контроля, в клетках печени отсутствовали жировые вакуоли, имелся очаговый венозный застой. В подопытной группе полнокровие сосудов было более выражено, чем у крыс контрольной группы. В печени крыс подопытной группы отмечали увеличение размеров купферовских клеток, в их цитоплазме отчетливо были видны зерна гемосидерина, что указывало на нарушение проницаемости стенок сосудов [20].

У крыс контрольной и подопытной групп выявили полнокровие сосудов в строме надпочечников,

причем в большей степени у крыс в подопытной группе (венозные сосуды мозгового вещества расширены, полнокровны сосуды сетчатого и внутренней зоны пучкового слоя).

Таким образом, гистологические исследования животных, находившихся в гипоксической среде вне зависимости от присутствия аргона, показали, что обнаруженные изменения в печени и надпочечниках носили сосудистый характер и проявились в виде артериального стаза, венозного полнокровия, геморрагиях центральных отделов долек печени, мозгового и нижних отделов коркового вещества надпочечников. Причем нарушение тонуса и проницаемость кровеносных сосудов были более выражены у крыс подопытной группы (КААрС), чем у контрольной (КАС). Однако и в печени, и в надпочечниках крыс контрольной азотной группы наблюдали картину начала воспалительного процесса, о чем свидетельствовало наличие в препаратах геморетикулярных инфильтратов в строме органов. В надпочечниках животных обеих групп отмечали уменьшение вакуолизированности в эпителиоцитах пучкового слоя, что следует рассматривать как морфологические признаки стресс-реакции на гипоксию [22].

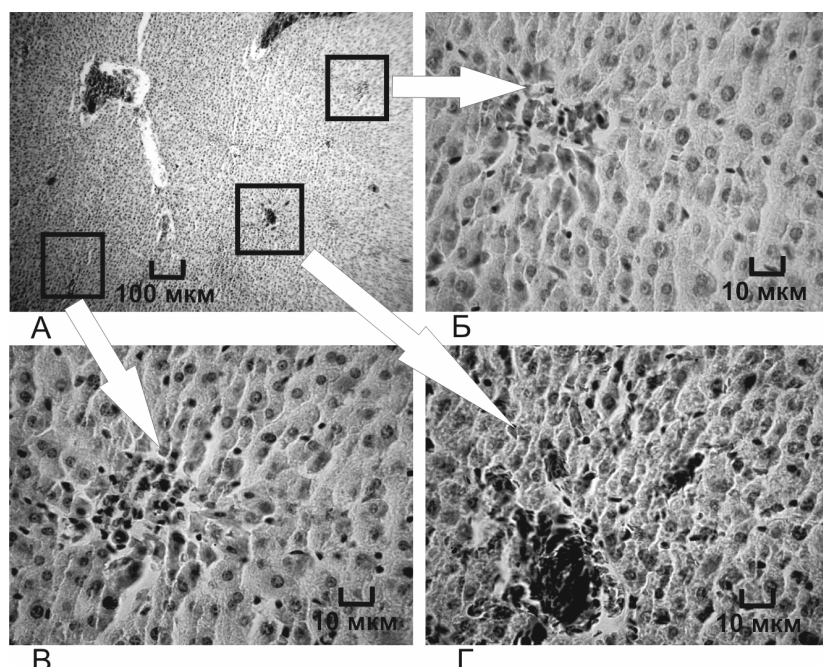


Рис. 3. Результаты гистологического исследования печени крыс после воздействия кислородно-азотно-аргоновой газовой смеси: А – центральные вены резко расширены; Б – спазмированный сосуд, лейкоцитарная инфильтрация, купферовские клетки увеличены; В – печеночная триада, артериостаз, пикноз ядер гепатоцитов, лейкоцитарная инфильтрация, купферовские клетки увеличены, в паренхиме рядом с сосудом четко виден мегакариоцит; Г – геморрагии, купферовские клетки увеличены

Выводы

1. Быстрое, за 3 сут снижение концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси с 20,9 до 9,0 % (в режиме с 21 до 12 % одномоментно при посадке в гермокамеру, далее по суткам: 12–11–9 %) привело к гибели 50 % животных. Угрозу для жизни представляла не низкая концентрация кислорода во вдыхаемой смеси сама по себе, а скорость перехода от нормоксии к гипоксии. Аргон в описанных условиях не оказывал защитного действия, а ведущими являлись патологические признаки и изменения, характерные для состояния глубокой гипоксии.

2. Ступенчатое снижение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе с 20,9 до 12,0 % за 7 сут (с 21 до 17 % одномоментно при посадке в гермокамеру, далее ступенчатое снижение до 12 % за 7 сут с 2-суточной выдержкой при содержании кислорода 14 %) с последующим пребыванием животных при содержании кислорода 12 % в течение 1 сут являлось безопасным, но дальнейшее содержание животных в этих условиях представляло угрозу для жизни. Присутствие аргона в концентрации около 35 % усиливало основные проявления воздействия гипоксии практически на всех уровнях (в первую очередь на систему красной крови,

а также физиологические изменения, морфологические, биохимические сдвиги) примерно вдвое.

3. Биологические эффекты аргона, выявленные при постепенном ступенчатом нарастании гипоксической гипоксии, согласуются с исходной концепцией влияния аргона как стимулятора биологических процессов. При этом для важнейших процессов адаптации к гипоксии (активация кроветворения и липидного обмена) такое усиление ведет к истощению ресурсов организма с началом необратимых сдвигов.

Список литературы

1. Малкин В.Б. Барометрическое давление, газовый состав (Гл. 2) // Космическая биология и медицина: В 4 т. Т. 2. Обитаемость космических летательных аппаратов. М., 1994. С. 29–44.
Malkin V.B. Barometric pressure, gas composition (Ch. 2) // Space biology and medicine: In 5 v. V. 2. Life support and habitability. Moscow, 1994. P. 29–44.
2. Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека. М., 1999.
Agadzhanian N.A., Marachev A.G., Bobkov G.A. Human environmental physiology. Moscow, 1999.
3. Ульмер Х.-Ф. Экологическая физиология (Гл. 27) // Физиология человека: В 3 т.: Пер. с англ. Т. 3. М., 1996. С. 711–715
Ulmer Kh.-F. Ecological physiology // Human Physiology: In 3 v.: Trans. from Engl. V. 3. Moscow, 1996. P. 711–715
4. Коваленко Е.А. Современные проблемы патогенеза гипоксии // Актуальные проблемы гипоксии. М.; Нальчик, 1995. С. 12–20.
Kovalenko E.A. Modern problems of the pathogenesis of hypoxia // Aktualnye problemy gipoksii, Moscow; Nalchik, 1995. P. 12–20.
5. Калужная Л.И. Аденогипофиз, щитовидная железа и надпочечники в механизмах адаптации организма к условиям гипоксии высокогорья: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997.
Kalyuzhnaya L.I. Adenohypophysis, thyroid gland and adrenal glands in the mechanisms of adaptation to hypoxia of high altitude: Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk. St. Petersburg, 1997.
6. Ван Лир Э.И. Аноксия и влияние ее на организм. М., 1947.
Van Lir E.I. Anoxia and its effect on the body. Moscow, 1947.

7. Солдатов П.Э., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. и др. Выживаемость лабораторных животных в аргонсодержащих гипоксических средах // *Авиакосм. и экол. мед.* 1998. Т. 32. № 4. С. 33–37.
- Soldatov P.E., Dyachenko A.I., Pavlov B.N. et al. Survival of laboratory animals in argon-containing hypoxic gaseous environments // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 1998. V. 32. № 4. P. 33–37.
8. Soldatov P.E., Dadasheva O.A., Guryeva T.S. et al. Evaluation of argon-containing hypoxic and hyperoxic gaseous mixtures influence on Cortunix Cortunix Japonica embryogenesis // *Folia veterinaria supplementum*. 2001. V. XLV. № 1. P. 47–49.
9. Pavlov B.N., Grigoriev A.I., Smolin V.V. et al. Investigations of different hyperoxic, hypoxic and normoxic oxygen-argon gaseous mixtures under different barometric pressure and respiration period // *High Pressure Biology and Medicine* / P.B. Bennett, I. Demchenko, R.E. Marquis, eds. University of Rochester Press. NY., 1997. P. 133–142.
10. Coburn M., Sanders R.D., Ma D. et al. Argon: the «lazy» noble gas with organoprotective properties // *Eur. J. of Anaesthesiol.* 2012. V. 29. № 12. P. 549–551.
11. Вдовин А.В., Ноздрачева Л.В., Павлов Б.Н. Показатели энергетического метаболизма мозга крыс при дыхании гипоксическими смесями, содержащими азот или аргон // *Бюл. эксперим. биологии и мед.* 1998. Т. 125. № 6. С. 618–619.
- Vdovin A.V., Nozdracheva L.V., Pavlov B.N. Indications of energy metabolism of rat brain by breathing hypoxic mixtures containing nitrogen and argon // *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 1998. V. 125. № 6. P. 618–619.
12. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M. et al. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult // *PLoS ONE* (eISSN-1932-6203). URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0030934>. Published: February 22, 2012, DOI: 10.1371/journal.pone.0030934.
13. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma // *Biochem. Med.* 1976. V. 15. No 2. P. 212–216.
14. Закс Л. Статистическое оценивание. М., 1976.
- Zaks L. Statistical estimation. Moscow, 1976.
15. Агаджанян Н.А., Гнеушев В.В., Катков А.Ю. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания. М., 1987.
- Agadzhanian N.A., Gneushev V.V., Katkov A.Yu. Adaptation to hypoxia and the external respiration bioeconomy, Moscow, 1987.
16. Большая медицинская энциклопедия / Акад. Б.В. Петровский, ред. 3-е изд. М., 1977. Т. 5. С. 46.
- The big medical encyclopedia / Acad. B.V. Petrovskiy, ed. 3rd ed. Moscow, 1977. V. 5. P. 46.
17. Малая медицинская энциклопедия: В 6 т. / Акад. Б.В. Петровский, ред. М., 1991. С. 396.
- The small medical encyclopedia: In 6 v. / Acad. B.V. Petrovskiy, ed. Moscow, 1991. P. 396.
18. Барабой В.А. Биоантиоксиданты, Киев, 2006.
- Baraboy V.A. Bioantioxidants, Kiev, 2006.
19. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., 2009.
- Kamyshnikov V.S. Reference book on clinical and biochemical researches and laboratory diagnostics. Moscow, 2009.
20. Общая патология человека: Руководство для врачей: В 2 т. / А.И. Струков, В.В. Серов, Д.С. Саркисов, ред. М., 1990. Т. 1. С. 256–259.
- General human pathology: a guide for physicians: In 2 v. / A.I. Strukov, V.V. Serov, D.S. Sarkisov, eds. Moscow, 1990. V. 1. P. 256–259.
21. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М., 1988.
- Ryabov G.A. Hypoxia of the critical status. Moscow, 1988.

Поступила 26.06.2014

TESTING THE PROTECTIVE PROPERTIES OF ARGON DURING SUBACUTE EXPOSURE TO HYPOXIC HYPOXIA

Soldatov P.E., Dadasheva O.A., Gurieva T.S., Markin A.A., Tatarkin S.V., Nosovskiy A.M., Smirnov I.A., Tyurin-Kuzmin A.Yu., Shulagin Yu.A., Smolenskaya T.S., Grishin V.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 23–31

Previously it has been shown that argon has a stimulating effect on biological processes including, specifically, strong protective properties during exposure to acute (1–4 hrs.) hypoxic hypoxia. Experiments with animals under hypoxia gradually growing over 3 to 7 days may give insight into mechanisms of the argon protective action. Purpose of the work was to explore character and severity of developing disorders, to attempt their prognosis and to test potentiality of argon as a protector from the effects of subacute hypoxic exposure.

In two series of experiments Wistar male rats were housed in pressure chambers with different rates of O₂ reduction without argon and with argon in concentration of 32–38 %. Oxygen reduction from 20.9 to 9.0 % in 3 days led to the death of 50 % animals. Oxygen reduction to 12.0 % in 7 days and one day in low-oxygen atmosphere was harmless for animals. Argon in air makes the response to hypoxia almost twice as sharp on virtually every level (red blood system, physiological, morphological and biochemical shifts) validating the concept that argon acts as a stimulator. In context of the most critical processes of adaptation to hypoxia – activation of blood formation and lipid metabolism – this sharpening of the response results in depletion of body resources and instigates irreversible shifts.

Key words: pressure chambers, artificial gaseous environment, hypoxic hypoxia, protective properties of argon, laboratory rats.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ СИТУАЦИОННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Иванов И.В.^{1, 2}, Бондаренко Р.А.²

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

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

E-mail: ivanov-iv@yandex.ru

На основе анализа архивных материалов показано снижение ситуационной тревожности при деятельности в условиях психоэмоционального стресса после применения лекарственных препаратов различных фармакологических групп с психотропными свойствами: психостимулятора мезокарба, ноотропа и анксиолитика фенибута, транквилизатора феназепама и альфа-адреноблокатора пророксана. Установлены особенности снижения ситуационной тревожности, связанные с индивидуальной чувствительностью к этим средствам. Учет личностных особенностей при назначении указанных лекарственных средств приводил к снижению среднегрупповых значений ситуационной тревожности в 1,3–7,2 раза.

Ключевые слова: работоспособность, психоэмоциональный стресс, ситуационная тревожность, акцентуации личности, лекарственные средства (мезокарб, феназепам, фенибут, пророксан), индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 2. С. 32–35.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важности фармакологического направления в системе мероприятий по медицинскому обеспечению профессиональной работоспособности и сохранению профессионального здоровья специалистов, в том числе в авиации и космонавтике, на железнодорожном транспорте и в экстремальных условиях деятельности [1–6].

Широкое использование данного направления стало возможным благодаря развитию фармакологии и созданию таких различных фармакологических групп лекарственных средств, как психостимуляторы, ноотропы, анксиолитики, актопротекторы, антигипоксанта, адаптогены, пептидные биорегуляторы, анаболики и др. Эти группы препаратов обеспечивают широкие возможности фармакологического воздействия на организм здорового человека с целью: 1) предупреждения умственного и физического утомления; 2) ускорения процессов восстановления после истощающих физических и нервно-психических нагрузок; 3) повышения адаптационных свойств организма и работоспособности в различных неблагоприятных условиях.

Безусловно, эти препараты привлекли большое внимание специалистов спортивной медицины, медицины катастроф, авиационной и космической медицины. В первую очередь это касается лекарственных средств, позволяющих оптимизировать умственную и физическую работоспособность [1, 2]: 1) повышающих общий тонус головного мозга и уровень эмоционального реагирования; 2) активирующих медиаторные процессы и улучшающих процессы обучения и памяти; 3) активирующих энергетические и пластические процессы в клетках нервной системы; 4) оптимизирующих эмоциональный статус в стрессовых ситуациях. При этом недостаточно активно анализируются индивидуальные особенности эффектов лекарственных средств с психотропной активностью. В настоящее время общепринято, что индивидуальная чувствительность организма к воздействиям факторов внешней среды (его индивидуальная реактивность) определяется взаимодействием [2, 3, 7]: 1) генетически детерминированных свойств организма; 2) его особенностей, сформировавшихся в процессе онтогенеза; 3) функциональным состоянием организма в данный момент времени. Эти факторы и в том числе особенности личности, вероятно, формируют определенный характер реактивного стереотипа индивидуума и его реакции на фармакологические вещества.

Цель исследования состояла в анализе эффективности снижения ситуационной тревожности в условиях психоэмоционального стресса в зависимости от личностных свойств при применении лекарственных препаратов различных фармакологических групп: психостимулятора мезокарба, ноотропа и анксиолитика фенибута, транквилизатора феназепама и альфа-адреноблокатора пророксана, регулирующего тонус симпатoadреналовой системы и проявления тревожно-депрессивного синдрома.

Методика

Были проанализированы архивные (1993) материалы выполнения спортивной деятельности с

Таблица 1

Эффективность лекарственных препаратов по снижению ситуационной тревожности ($M \pm m$)

Препарат	Недифференцированная группа А		Дифференцированная группа Б	
	СТ	Есст	СТ	Есст
Фон	$35,8 \pm 1,2$			
Плацебо	$41,4 \pm 1,5$			
Мезокарб	$37,1 \pm 1,4^*$	0,77	$35,7 \pm 0,9^*$	1,02
Фенибут	$38,1 \pm 0,9$	0,59	$36,8 \pm 1,1^*$	0,82
Феназепам	$39,8 \pm 1,9$	0,28	$34,9 \pm 1,3^*$	1,16
Пророксан	$40,7 \pm 1,3$	0,12	$36,5 \pm 1,4^*$	0,87

Примечание. СТ – ситуационная тревожность (баллы); Есст – эффективность препарата по снижению ситуационной тревожности (относительные единицы); * – $p < 0,05$ по сравнению с плацебо-контролем (критерий Стьюдента).

высоким уровнем психоэмоционального стресса. В качестве модели такого рода деятельности рассматривались прыжки спортсменов-лыжников с 90-метрового трамплина. В исследованиях участвовали 68 спортсменов-лыжников (возраст – от 22 до 34 лет, масса тела – от 68 до 83 кг, квалификационные уровни: 80,8 % – спортсмены 1-го разряда, 19,2 % – кандидаты в мастера спорта), от которых было получено Информированное добровольное согласие. Для оценки исходного состояния психологическое обследование проводили двукратно за неделю до начала тренировочных сборов: определяли индивидуальные личностные характеристики по основным шкалам теста MMPI. О степени выраженности психоэмоционального стресса судили по показателю ситуационной тревожности методики Спилбергера – Ханина.

Лекарственный препарат или плацебо (в капсулах) испытуемые принимали за 1 ч до начала тренировки. Исследовали следующие препараты в разовых дозах: феназепам, 0,5 мг (таблетки 0,5 мг, производство – ГосНИИОХТ, Россия, № 77/996/7, 1977-11-10); фенибут, 250 мг (таблетки 250 мг, производство – Усолье-Сибирский ХФЗ, Россия, № 74/1126/21, 1974-12-18); пророксан (пирроксан), 30 мг (субстанция – порошок, производство – «Фармакон», Россия, № 69/812/7, 1969-11-06); мезокарб (сиднокарб), 10 мг (субстанция – кристаллическая; производитель – «Фармакон», Россия, № 71/947/5, 1971-12-31). В качестве плацебо использовали капсулы с 1 г пищевого крахмала. Выбор капсул был обусловлен необходимостью обезличивания формы лекарственного средства, которое применялось в соответствии с принципом двойного слепого контроля.

На 1-м этапе оценивали эффективность препаратов в целом по группе при их применении независимо от индивидуальных особенностей. На 2-м этапе была проанализирована эффективность каждого

из 4 лекарственных препаратов в зависимости от личностных особенностей спортсменов. На 3-м (завершающем) этапе по результатам проведенного анализа и данным психологического тестирования были сформированы группы в зависимости от дифференцированных показаний к конкретному препарату и проведена оценка эффективности каждого препарата при его применении с учетом этих индивидуальных показаний. Эффективность препарата по снижению ситуационной тревожности рассчитывали по формуле

$$Есст = \frac{СТ_{пл} - СТ_{пр}}{СТ_{пл} - СТ_{фон}},$$

где Есст – эффективность препарата по снижению ситуационной тревожности; СТ_{фон} – ситуационная тревожность до приема препарата; СТ_{пр} – ситуационная тревожность при приеме препарата; СТ_{пл} – ситуационная тревожность при приеме плацебо.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты, прыжки на лыжах с 90-метрового трамплина приводили к повышению уровня ситуационной тревожности в среднем на 16 %, достигая верхней границы тревожности по данному тесту (табл. 1). Показатель эффективности препарата по снижению ситуационной тревожности на 1-м этапе был рассчитан в среднем по группе – без дифференцирования спортсменов по индивидуальным особенностям личностного профиля (см. табл. 1, группа А). По показателю эффективности снижения ситуационной тревожности исследованные лекарственные препараты были ранжированы в следующей последовательности: мезокарб, фенибут, феназепам, пророксан.

Таблица 2

**Применение лекарственных средств
в зависимости от акцентуаций личности**

Препарат	Акцентуации (шкала MMPI)	Количество обследуемых
Мезокарб	Hs, Pt, Si	14
Фенибут	D, Hy, Pd	9
Феназепам	Ma, - Si, Sc	13
Пророксан	Ma, - Si	11

Примечание. Из 68 обследуемых у 47 были отмечены от 1 до 3 акцентуаций, у 5 – более 3 акцентуаций, у 16 – все шкалы были в пределах нормы.

В ходе 2-го этапа анализ эффективности использованных лекарственных препаратов с учетом личностных особенностей спортсменов показал, что каждый из препаратов был более эффективен у добровольцев с наличием определенных личностных особенностей (табл. 2): мезокарб – ипохондрии (Hs), психастении (Pt), социальной интроверсии (Si); фенибут – депрессии (D), истерии (Hy), психопатии (Pd); феназепам и пророксан – маниакальности (Ma), экстраверсии (-Si) и шизофрении (Sc).

По результатам 3-го этапа при применении лекарственных средств в зависимости от акцентуаций личности (см. табл. 1, группа Б) установлено, что учет личностных особенностей при назначении использованных средств коррекции привел к существенному снижению ситуационной тревожности при применении большинства препаратов: мезокарба – в 1,3 раза, фенибута – в 1,4 раза, феназепама – в 4,1 раза, пророксана – в 7,2 раза.

В проведенном исследовании показаны особенности эффектов, связанных с различиями в индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам с психотропной активностью в зависимости от акцентуаций личности.

В настоящее время в России, к сожалению, мезокарб (сиднокарб) и пророксан (пирроксан) отсутствуют в Государственном реестре лекарственных средств и фармацевтической промышленностью не производятся. Однако, на наш взгляд, ценность проведенного анализа эффективности снижения ситуационной тревожности с помощью лекарственных средств свидетельствует о важности двухэтапного подхода к разработке и подбору современных лекарственных средств, используемых в процессе медицинского обеспечения профессиональной деятельности специалистов, чьи функциональные (производственные) обязанности связаны с большой личной и гражданской ответственностью и высоким риском для жизни. Использование на 2-м этапе метода индивидуального подбора лекарственных средств увеличит эффективность их использования

в целом по группе лиц для поддержания высокого уровня профессионального здоровья и работоспособности этих специалистов.

Безусловно, описанный подход не решает полностью проблему индивидуального выбора оптимального лекарственного препарата. Например, он не может быть реализован, когда у обследуемого все шкалы теста окажутся в пределах нормы или у индивидуума будут выявлены акцентуации более чем по 3 психологическим шкалам. Тем не менее такой подход на настоящий момент можно считать оправданным, например, в экстремальных условиях. Так, по показателю ситуационной тревожности теста Спилберга – Ханина можно определить уровень психоэмоционального стресса, а по профилю личностных акцентуаций человека (тест MMPI) – подобрать адекватное современное лекарственное средство с психостимулирующим или анксиолитическим действием. Этот метод индивидуального подхода успешно применен в практике войсковой медицины при обеспечении участников боевых действий [4], а также при оценке и прогнозировании последствий воздействия ионизирующего излучения в малых дозах у военнослужащих-испытателей Семипалатинского ядерного полигона [7].

Выводы

1. В качестве критерия эффективности изучения лекарственных средств коррекции функционального состояния при деятельности в условиях психоэмоционального стресса на 1-м этапе целесообразно использование показателя снижения ситуационной тревожности, на 2-м этапе важно анализировать эффективность лекарственных препаратов в зависимости от личностных особенностей индивидуумов.

2. На примере лекарственных средств с психотропными свойствами (мезокарб, фенибут, феназепам, пророксан) показано, что при их назначении с учетом личностных особенностей наблюдали снижение среднегрупповых значений ситуационной тревожности в 1,3–7,2 раза, что благоприятствует поддержанию высокого уровня работоспособности специалистов в условиях психоэмоционального стресса.

Список литературы

1. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. М., 1984.
Bobkov Yu.G., Vinogradov V.M., Katkov V.F. et al. Pharmacological correction of fatigue. Moscow, 1984.
2. Даренская Н.Г., Короткевич А.О. Неспецифическая реактивность организма и принципы формирования индивидуальной резистентности. М., 2001.

Darenskaya N.G., Korotkevich A.O. Nonspecific reactivity of the organism and principles of formation of individual resistance. Moscow, 2001.

3. Даренская Н.Г., Иванов И.В., Короткевич А.О. Динамика проявлений неспецифической реактивности организма во времени // Авиакосм. и экол. мед. 2000. Т. 34. № 6. С. 12–16.

Darenskaya N.G., Ivanov I.V., Korotkevich A.O. Dynamics of the non-specific reactivity of the organism in time // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2000. V. 34. № 6. P. 12–16.

4. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. СПб., 1998.

Novikov V.S., Shustov E.B., Goranchuk V.V. Correction of functional states under extreme conditions. St. Petersburg, 1998.

5. Цфасман А.З. Профессиональная клиническая фармакология – специальное научное и практическое направление // Тр. XVII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (Москва, 12–16 апреля 2010 г.). М., 2011. Т. 1. С. 53–62.

Tsfasman A.Z. Professional clinical pharmacology – a special scientific and practical direction // Proceedings of the XVII Russian National Congress «Man and Medicine» (Moscow, 12–16 April 2010). – Moscow, 2011. V. 1. P. 53–62.

6. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М., 2007.

Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P. Phenazepam: 25 years in medical practice. Moscow, 2007.

7. Иванов И.В. Исходная реактивность организма и радиационные воздействия в малых дозах. М., 2010.

Ivanov I.V. Initial reactivity of organism and radiation effects in small doses. Moscow, 2010.

Поступила 29.07.2014

INDIVIDUAL APPROACH TO THE USE OF MEDICATIONS TO NORMALIZE SITUATIONAL ANXIETY UNDER THE PSYCHO-EMOTIONAL STRESS

Ivanov I.V., Bondarenko R.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 32–35

Analysis of archival data revealed subsidence of situational anxiety accompanying work under psycho-emotional stress after administration of pharmacologically different psychotropic agents, such as stimulant mesocarb, nootropic and anxiolytic fenibut, tranquilizer fenazepam and alpha-adrenoblocker proroخان. Effectiveness of pharmacological anxiety control was dependent on individual sensitivity to these agents. Prescription of the medications with allowance for the factor reduced group-average levels of situational anxiety in 1.3 to 7.2 times.

Key words: performance, psycho-emotional stress, situational anxiety, accentuated personality, medications (mesocarb, fenazepam, fenibut, proroخان), individual sensitivity to medications.

УДК 001.892.5:612.82+612.15

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ДЫХАНИЯ И КОГНИТИВНЫХ НАГРУЗОК НА РЕГИОНАРНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОВТОК И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Морева Т.И.¹, Пасекова О.Б.¹, Криушев Е.С.¹, Доброквашина Е.И.¹, Морева О.В.², Буйлов С.П.¹, Смирнов О.А.¹, Брагин Л.Х.¹, Воронков Ю.И.¹

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

²Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

E-mail: moreva1008@yandex.ru

Проведено исследование мозгового кровотока и биоэлектрической активности головного мозга у 10 здоровых добровольцев с целью изучения реактивности сосудов головного мозга при различных функциональных нагрузках. Методом транскраниальной доплерографии измеряли линейную скорость кровотока (ЛСК) по средней мозговой артерии (СМА) при максимальной произвольной задержке дыхания (апноэ), ассоциативном контролируемом вербальном тесте (вербальный тест) и тесте на тактильную память (тактильный тест). Одновременно методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрировали биоэлектрическую активность коры головного мозга. Оба исследования проводили непрерывно на протяжении всех нагрузочных проб. Задержка дыхания вызывала плавное симметричное увеличение скорости кровотока по СМА с максимальным приростом ЛСК у большинства добровольцев. У 2 добровольцев с мелкоочаговыми изменениями в белом веществе головного мозга наблюдалась асимметричная реакция кровотока на апноэ. При когнитивных пробах прирост ЛСК был значительно меньше; вербальная нагрузка вызывала снижение ЛСК у половины добровольцев, у другой половины ЛСК повышалась. Тест на тактильную память сопровождался увеличением ЛСК с преобладанием скорости по левой СМА у всех участников. Динамика ЛСК при когнитивных нагрузках существенно отличалась от динамики ЛСК при апноэ. На протяжении как вербального, так и тактильного тестов наблюдались колебания кровотока, имеющие регулярный волнообразный характер.

Совместное применение мониторинга ЛСК и ЭЭГ позволило проследить динамику скоростных параметров кровотока и биоэлектрической активности непосредственно во время тестирования и выявить особенности мозгового кровообращения при когнитивной деятельности и физиологических нагрузках.

Ключевые слова: линейная скорость кровотока, средняя мозговая артерия, когнитивные тесты, апноэ, реактивность сосудов головного мозга, транскраниальная доплерография, альфа-ритм, электроэнцефалография.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 2. С. 36–43.

Локализация высших психических функций в коре головного мозга всегда вызывала интерес нейрофизиологов, нейробиологов и клиницистов. Доказано существование психической специализации отдельных областей коры головного мозга. С развитием функциональных методов исследования – электроэнцефалографии (ЭЭГ), транскраниальной доплерографии (ТКД) и, что особенно важно, методов нейровизуализации – функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии появилась возможность наблюдать локальные, регионарные, зональные и латерализованные эффекты функционирования мозга. Известно, что специфическая психическая деятельность вызывает усиление метаболизма отдельных групп нервных клеток, сопровождающееся приливом крови к соответствующим областям коры головного мозга. Расширение мелких дистальных артерий приводит к ускорению тока крови по крупному внутричерепному сосуду, а именно по передней, средней или задней мозговой артериям. Способность резистивных мозговых артерий изменять свой диаметр при неизменном диаметре крупного ствола называется сосудистой реактивностью (СР) [1]. Регистрируя скорость кровотока методом ТКД, можно измерить СР при произвольной задержке дыхания [2], гипервентиляции [3], введении вазодилататора [4], при выполнении различных умственных заданий. Например, линейная скорость кровотока по задним мозговым артериям увеличивается при визуальной стимуляции [5]. Степень увеличения линейной скорости кровотока (ЛСК) по крупным внутричерепным артериям позволяет оценить способность к расширению резистивного дистального русла, определить резервные возможности мозгового кровообращения данного региона и косвенно судить о степени активации подлежащих церебральных структур.

Характеристики электрических процессов в правом и левом полушариях головного мозга также меняются в зависимости от действия когнитивных

стимулов. Различные их виды, адресованные специализированным центрам, обнаруживают асимметричную активацию полушарий. Показано, что при выполнении вербально-аналитических заданий преобладает снижение альфа-активности в левом полушарии, а при выполнении зрительно-пространственных заданий – в правом [6, 8]. Согласно сложившимся в электрофизиологии представлениям, полушарие, в котором спектральная мощность альфа-ритма ниже, считают функционально более активным.

Целью данного исследования явилось изучение и сравнительный анализ регионарной сосудистой мозговой реактивности и спектральных характеристик ЭЭГ при физиологической и когнитивных нагрузках у здоровых лиц. В задачи исследования входило мониторирование ЛСК по средней мозговой артерии (СМА) с одновременной регистрацией ЭЭГ при проведении теста с задержкой дыхания, вербального теста и теста на тактильную память.

Методика

В исследовании приняли участие 10 добровольцев-мужчин в возрасте от 27 до 39 лет, прошедших медицинское обследование и признанных здоровыми.

В качестве физиологической нагрузки использовали тест с апноэ; в качестве когнитивной нагрузки были выбраны тесты, предположительно активирующие разные полушария: вербальный [7] – преимущественно левое, тест на тактильную память – преимущественно правое [9].

Синхронная запись ЭЭГ и ТКД выполнены на программно-аппаратном комплексе «Энцефалан-131-03» («Медиком-МТД», Россия) с использованием видеомониторинга ЭЭГ и видеокамеры, направленной на экран монитора ультразвукового прибора. Допплерографический сигнал от СМА получали непрерывно путем ручного мониторинга. ЭЭГ регистрировалась с 19 электродов, расположенных на кожных покровах головы согласно международной системе «10–20».

Перед тестированием обследуемым накладывали ЭЭГ-электроды и инструктировали о порядке предъявления тестов. Исследование проводили в положении обследуемого лежа на спине с закрытыми глазами. Лоцирование М1-сегмента СМА проводилось 2-мГц датчиком через височное «окно» на глубине 54–58 мм. После получения устойчивого сигнала с хорошими спектральными характеристиками и максимальной ЛСК записывали фоновую доплерограмму. Затем проводили тест с апноэ [2]. Максимальная произвольная задержка дыхания составляла 25–30 с у всех обследуемых. После возвращения ЛСК к фоновым значениям начинали проведение вербального теста. Обследуемому

предлагали назвать как можно больше слов на одну из согласных букв алфавита за 1 мин, обязательным условием было называть имена существительные, обозначающие предметы и понятия, исключая имена собственные (имена, фамилии, географические и астрономические названия и т.п.). Букву выбирали произвольно, например, букву «Н», далее без остановки следовали задания на 2-ю и 3-ю буквы. После прекращения вербальной нагрузки продолжали мониторировать сигналы СМА и, дождавшись возвращения значений кровотока к исходному уровню (обычно 3–5 мин), переходили к тактильному тесту. Для этого использовали 6 фигурок неопределенной формы размером 10 x 4,5 см, специально изготовленных из медной проволоки толщиной 1 мм. При закрытых глазах обследуемому давали ощупать одну из фигурок, которую располагали на плоской поверхности, выстланной мягкой тканью. При этом он имел возможность, проводя пальцами по контуру, составить представление о ее форме. Захватывать рукой фигурку запрещалось. Последовательно предъявляли подобным образом все фигурки, среди которых обследуемый должен был распознать исходную форму и после открывания глаз указать той же рукой на идентичный рисунок из ряда рисунков, обозначающих предъявляемые фигурки. Рисунки предъявляли на плакате на расстоянии 50 см от глаз. Время нагрузки не ограничивалось и обычно занимало 5–8 мин. Тактильный тест проводили контралатеральной рукой. В той же последовательности все тесты проводили на противоположной СМА.

Допплерограмму и ЭЭГ регистрировали непрерывно во время выполнения всех проб и в период восстановления, маркерами отмечались временные интервалы проведения тестов с целью определения соответствия показателей ЭЭГ и ТКД.

При анализе доплерограммы учитывали максимальную амплитуду сигнала (систолическая, или $\max A$), диастолическую составляющую ($\max D$) и среднюю скорость кровотока (mean). Для подсчета результатов использовали величину mean . За реакцию кровотока на апноэ принимали процент прироста максимального значения величины mean по сравнению с ее фоновым уровнем. В когнитивных тестах рассчитывали процент изменения средней скорости по сравнению с фоновым уровнем для каждого (учитывая характер кривой) значения величины mean , полученного во время нагрузки. Итоговая оценка реакции кровотока получена вычислением среднего арифметического всех значений (в %). За фоновый уровень кровотока принималось среднее значение первых 4 значений величины mean , полученных перед началом пробы.

При анализе ЭЭГ после удаления артефактов записи и последующей фильтрации ритма в диапазоне альфа (8–13 Гц) для каждого полушария

анализировали показатели суммарной абсолютной (мкВ^2) мощности альфа-ритма и коэффициента межполушарной асимметрии (КМПА). Проводился расчет среднегрупповых показателей мощности альфа-ритма ($M \pm m$) для каждого из биполярных отведений (О2-Р4, Р4-С4, С4-Ф4, Ф4-Фр2, F8-T4, T4-T6 и О1-Р3, Р3-С3, С3-Ф3, Ф3-Фр1, F7-T3, T3-T5), процента его изменений в сравнении с фоновыми значениями.

Статистический анализ данных проведен с помощью непараметрического расчета достоверности по методу Вилкоксона, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фоновые ЛСК по обеим СМА оказались у большинства обследуемых в пределах возрастной нормы и без значимой асимметрии. У 2 участников скорости кровотока были умеренно ниже с обеих сторон, что, учитывая симметричность, было расценено как индивидуальная особенность.

При проведении теста с апноэ в каждом случае получали кривую постепенного плавного увеличения ЛСК с максимальным значением в конце пробы (рис. 1).

Прирост ЛСК был симметричным у большинства субъектов и составлял от 28,5 до 88 %, в среднем по группе $46,6 \pm 3,9$ % по правой СМА и $47,1 \pm 5,7$ % по левой СМА. У 2 обследуемых наблюдали выраженную асимметричную реакцию.

В отличие от апноэ, при ментальной нагрузке ЛСК по обеим СМА как увеличивалась, так и уменьшалась. При проведении вербального теста по реакции ЛСК обследуемых разделили на 2 группы. У половины из них наблюдали снижение ЛСК как по левой – на $2,8 \pm 1,1$ % ($p = 0,043$), так и по правой – на $5,9 \pm 2,4$ % СМА ($p = 0,043$). У другой половины обследуемых отмечали повышение ЛСК по обеим СМА: на $5,2 \pm 1,8$ % слева ($p = 0,043$) и на $4,8 \pm 2,83$ % справа ($p = 0,108$).

При проведении тактильного теста у большинства испытуемых ЛСК повышалась с обеих сторон – на $11,2 \pm 4,1$ % слева ($p = 0,005$) и на $6,1 \pm 2,1$ % справа ($p = 0,018$) (рис. 2).

При выполнении вербальной нагрузки ЛСК менялась иначе, чем при пробе с задержкой дыхания. Во время вербального теста скорость кровотока по СМА регулярно возрастала и снижалась, формируя на графике волнообразную кривую с периодами колебания в среднем, равными 15–18 с. Такой же «колебательный» характер кровотока, но с меньшей амплитудой наблюдался у всех обследуемых и при выполнении тактильной нагрузки, периоды при которой были несколько длиннее – до 20–22 с (рис. 3).

Примеры динамики ЛСК при вербальном и тактильном тестах показывают, что ментальная

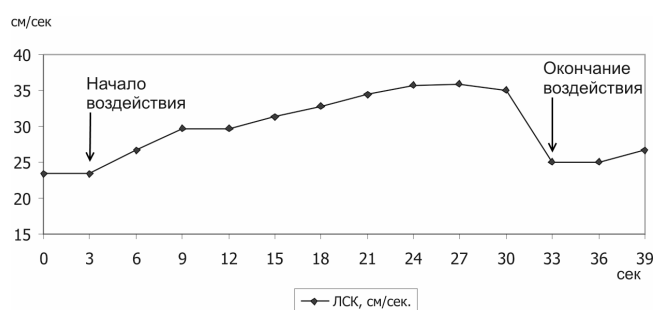


Рис. 1. Пример динамики линейной скорости кровотока по СМА при апноэ

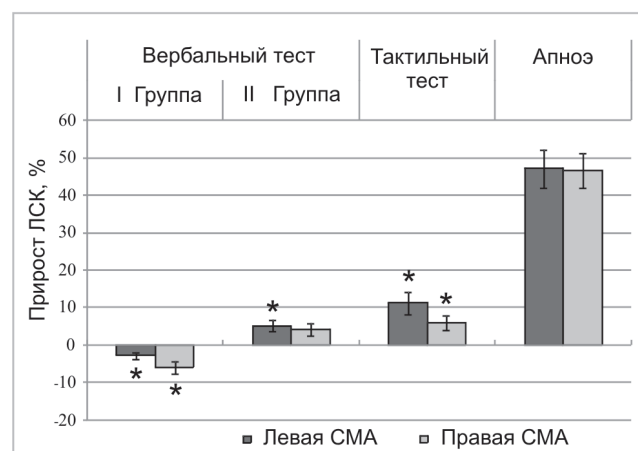


Рис. 2. Средние значения прироста ЛСК (в %) по группам при когнитивных тестах и апноэ.

Здесь и на рис. 4 * – достоверно значимые различия ($p < 0,05$)

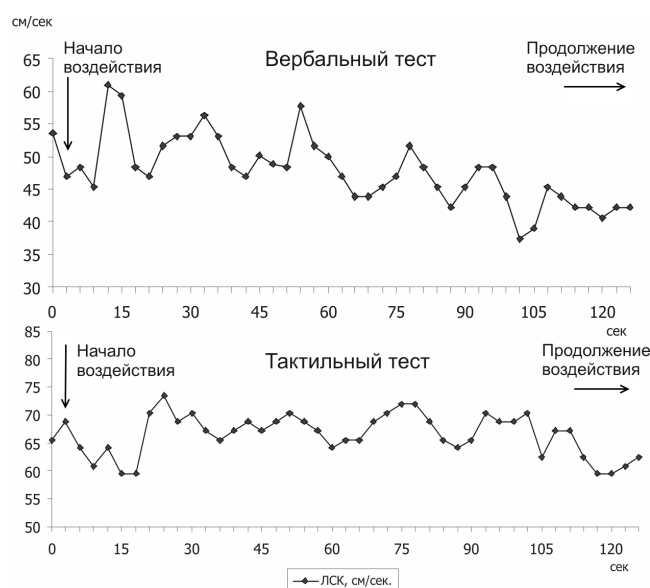


Рис. 3. Примеры динамики ЛСК при выполнении когнитивных тестов

Таблица 1

Показания мощности альфа-ритма (мкВ²) при выполнении когнитивных тестов (М ± m)

Полушария	Нагрузочный тест						
	вербальный тест				тактильный тест		
	I группа		II группа				
	фон	проба	фон	проба	фон	проба левая рука	проба правая рука
Левое	20,9 ± 3,9	15,4 ± 3,8*	10,3 ± 6,4	14,4 ± 7,0*	19,7 ± 3,9	7,2 ± 1,5*	6,8 ± 1,4*
Правое	16,4 ± 4,2	12,8 ± 3,9*	8,5 ± 5,3	13,2 ± 7,2*	15,1 ± 4,2	6,4 ± 1,4*	6,3 ± 1,3*

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений в абсолютных величинах.

нагрузка, независимо от ее характера, сопровождалась регулярным изменением ЛСК, напоминающим синусоидальный. После прекращения проб кровотоков стабилизировался, ЛСК возвращалась к фоновой, время восстановления при когнитивных нагрузках было несколько больше, чем при апноэ.

На фоновых ЭЭГ у всех обследуемых отмечали сохраненные зональные различия по альфа-активности с доминированием в задних отделах коры; значения спектральной мощности альфа-ритма на протяжении всего исследования были ниже в правом полушарии.

При проведении теста с апноэ отмечали индивидуальные изменения мощности альфа-активности. Анализ данных по когнитивным тестам выявил группы с однонаправленными, статистически значимыми ($p < 0,05$) изменениями значений спектра ЭЭГ (табл. 1).

При вербальной нагрузке у половины субъектов мощность альфа-ритма уменьшалась – на $26,3 \pm 3,9$ % слева ($p = 0,043$) и $21,9 \pm 4,1$ % справа ($p = 0,043$); у другой половины – возрастала в обоих полушариях – $39,8 \pm 6,7$ % слева ($p = 0,043$) и $55,3 \pm 6,3$ % справа ($p = 0,043$). При выполнении тактильного теста у большинства обследуемых отмечали снижение мощности альфа-активности – на $63,5 \pm 2,7$ % слева ($p = 0,012$) и $57,6 \pm 2,8$ % справа ($p = 0,036$) при выполнении теста левой рукой; на $63,5 \pm 2,7$ % слева ($p = 0,012$) и $58,3 \pm 2,8$ % справа ($p = 0,036$) при выполнении теста правой рукой (рис. 4).

После завершения тестов у всех обследуемых наблюдали увеличение мощности альфа-ритма, более значительное у 70 % из них, у оставшихся 30 % показатели приближались к фоновым значениям.

Изменения коэффициента межполушарной асимметрии (КМПА) на протяжении всего исследования были в физиологических пределах и имели положительные значения, что отражало признаки доминирования правого полушария. В ответ на тестовые нагрузки КМПА уменьшался с 10,5 % в фоне до 6,9 % при апноэ, до 2,1 % при вербальном тесте,

до 6,2 и 6,8 % – при тактильном тесте левой и правой рукой соответственно и до 9,9 % после проб.

При анализе среднегрупповых значений распределения альфа-ритма в биполярных отведениях ЭЭГ отмечали увеличение мощности альфа-ритма в затылочных отделах обоих полушарий в ответ на апноэ, в среднем на 2,4 % в правом полушарии и на 3,4 % в левом. При выполнении вербального теста мощность альфа-ритма уменьшалась как в правом (на 6,3 %), так и в левом (на 6,7 %) полушарии, с более выраженной активацией в лобно-теменно-центральных отделах слева. При проведении тактильного теста сначала левой, затем правой рукой было зафиксировано значительное снижение показателей мощности альфа-ритма в обоих полушариях – на 56,7 и 51,4 % в правом и на 56,9 и 51 % в левом по всем отведениям ЭЭГ. После проведения проб регистрировали увеличение мощности альфа-ритма как в правом (на 32,3 %), так и в левом (на 41,8 %) полушарии с сохранением исходных межполушарных различий и признаков доминирования правого полушария (табл. 2).

Проведенные исследования позволили выявить различные типы динамики регионарного мозгового

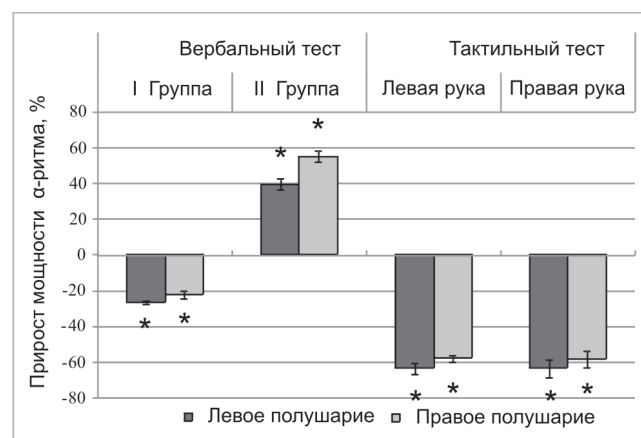


Рис. 4. Средние значения прироста мощности α-ритма (в %) по группам при когнитивных тестах

Таблица 2

**Показатели мощности α -ритма (мкВ^2) в биполярных отведениях ЭЭГ
при проведении теста с задержкой дыхания и когнитивных тестов, ($M \pm m$)**

Отнесения ЭЭГ	Фон	Апноэ	Вербальный тест	Тактильный тест, левая рука	Тактильный тест, правая рука	После проб
02-P4	18,57 $\pm$ 7,46	23,33 $\pm$ 11,76*	22,94 $\pm$ 8,33*	10,02 $\pm$ 5,93*	11,66 $\pm$ 5,89*	30,15 $\pm$ 10,22*
P4-C4	19,41 $\pm$ 6,82	20,45 $\pm$ 6,24	17,96 $\pm$ 3,43*	6,16 $\pm$ 1,71*	6,67 $\pm$ 1,67*	23,9 $\pm$ 4,89
C4-F4	6,07 $\pm$ 2,27	6,07 $\pm$ 1,86	6,18 $\pm$ 0,84	2,82 $\pm$ 0,78*	3,16 $\pm$ 0,78*	9,55 $\pm$ 2,39*
F4-Fp2	1,44 $\pm$ 0,53	1,53 $\pm$ 0,36	1,97 $\pm$ 0,37	2,2 $\pm$ 1,61	2,26 $\pm$ 1,65	2,46 $\pm$ 0,83*
F8-T4	6,21 $\pm$ 2,2	6,11 $\pm$ 1,42	6,85 $\pm$ 1,33	3,73 $\pm$ 0,79*	4,14 $\pm$ 0,98	9,59 $\pm$ 1,71
T4-T6	19,17 $\pm$ 7,73	19,63 $\pm$ 6,41	20,22 $\pm$ 6,08	7,89 $\pm$ 3,14*	9,0 $\pm$ 2,76*	25,32 $\pm$ 6,26*
M $\pm$ m	12,65 $\pm$ 3,42	12,95 $\pm$ 3,38	11,85 $\pm$ 2,52	5,47 $\pm$ 1,2*	6,15 $\pm$ 1,49*	16,73 $\pm$ 3,12*
01-P3	23,08 $\pm$ 7,12	24,67 $\pm$ 10,03	24,05 $\pm$ 6,2	11,47 $\pm$ 5,06*	11,8 $\pm$ 4,86*	32,18 $\pm$ 8,41*
P3-C3	22,37 $\pm$ 7,22	21,51 $\pm$ 7,04	17,22 $\pm$ 3,02*	6,32 $\pm$ 1,59*	7,07 $\pm$ 1,92*	26,83 $\pm$ 5,51*
C3-F3	6,17 $\pm$ 2,41	6,11 $\pm$ 2,18	4,88 $\pm$ 0,88*	2,53 $\pm$ 0,53*	3,02 $\pm$ 0,78*	9,39 $\pm$ 1,84
F3-Fp1	6,07 $\pm$ 3,71	6,99 $\pm$ 3,67	7,5 $\pm$ 3,76	4,23 $\pm$ 2,29	6,09 $\pm$ 3,2	11,57 $\pm$ 6,92*
F7-T3	6,92 $\pm$ 3,89	7,32 $\pm$ 4,46	7,04 $\pm$ 7,51	4,21 $\pm$ 2,78	4,5 $\pm$ 1,96	10,09 $\pm$ 4,82*
T3-T5	21,64 $\pm$ 7,16	22,62 $\pm$ 7,32	19,75 $\pm$ 8,65*	8,38 $\pm$ 2,49*	9,83 $\pm$ 2,78*	32,26 $\pm$ 6,43*
M $\pm$ m	14,38 $\pm$ 3,96	14,87 $\pm$ 4,19	13,41 $\pm$ 3,04	6,19 $\pm$ 1,51*	7,05 $\pm$ 1,51*	20,39 $\pm$ 3,79*

кровообращения в зависимости от вида и характера воздействия. При апноэ ЛСК повышается, вызывая закономерную реакцию увеличения вследствие метаболических сдвигов, вызванных нарастанием в крови мощного природного вазодилататора углекислого газа. Увеличение ЛСК по СМА при задержке дыхания объясняется расширением сосудистого русла выше места локации, т.е. мелких дистальных артерий. На рис. 1 кривая динамики ЛСК имеет характер плавного постепенного увеличения и такого же снижения после прекращения пробы. Данные ЭЭГ согласуются с результатами динамики кровотока и свидетельствуют о физиологической реакции головного мозга на изменение метаболизма при апноэ. У большинства обследуемых наблюдали одинаковое усиление кровообращения в бассейнах правой и левой СМА, однако у 2 была выраженная асимметрия прироста скорости за счет снижения сосудистой реактивности бассейна одной из СМА. Снижение СР является следствием ригидности сосудистой стенки, в основе которой может лежать микроангиопатия различного генеза [10]. Интересно, что именно у этих обследуемых были обнаружены характерные изменения на томограммах головного мозга, а именно: в T2-режиме визуализировались

мелкие очаги гиперинтенсивного МР-сигнала в белом веществе полушарий большого мозга и полушарий мозжечка. По современным представлениям такие изменения являются признаками церебральной микроангиопатии, которая может возникать у практически здоровых лиц без наличия у них известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Течение подобной микроангиопатии мало изучено, генез остается неясным. Полученные данные свидетельствуют об актуальности изучения цереброваскулярной реактивности для объяснения подобных явлений.

В отличие от апноэ, динамика скорости кровотока по СМА при проведении вербального теста была разнонаправленной: у половины субъектов отмечали снижение ЛСК, у другой половины – повышение. При этом как снижение, так и повышение было двусторонним, что позволило разделить обследуемых на 2 группы: группа с увеличением ЛСК и с его уменьшением. Снижение кровотока на вербальную нагрузку не было ожидаемым. В единичных исследованиях показано, что ЛСК по СМА при проведении вербального теста увеличивается [12]. Расхождения в результатах исследований обычно объясняют разными условиями эксперимента, критериями отбора,

использованием иных методов подсчета данных. В данном исследовании была использована стратегия, ранее не применявшаяся в подобных случаях, а именно: во время физиологической, вербальной и невербальной нагрузок параллельно и непрерывно проводили запись 19 отведений ЭЭГ. Такой подход позволил более обоснованно трактовать изменения кровотока в зависимости от активации соответствующей области, подтвержденной данными ЭЭГ. Так, при вербальной нагрузке у половины обследуемых зарегистрировали снижение мощности альфа-ритма, у другой половины – незначительное его повышение в обоих полушариях головного мозга, что соответствовало динамике ЛСК у тех же обследуемых.

Известно, что левая средняя мозговая артерия снабжает речевые области доминантного полушария. Однако поиск слов на заданную букву может представлять собой сложный комплекс ментальных операций, имеющий определенное, достаточно строгое иерархическое построение [13], и кроме речевого центра предполагает участие в данном процессе соседних областей [14]. При выборе подобной стратегии приоритет выполнения задачи переходит к структурам лобных долей и становится «зоной интереса» не средней, а передней мозговой артерии [15]. Можно предположить, что очаг активации в лобных отделах «отвлекает» на себя основной кровоток из бассейна СМА в пользу передней мозговой артерии, действуя по типу «обкрадывания». Это может быть причиной уменьшения ЛСК по СМА при вербальной нагрузке, что и наблюдали у 50 % обследуемых. У второй половины обследуемых повышение ЛСК по СМА свидетельствовало об активации собственно речевой зоны. По-видимому, эта группа использовала другую стратегию, выполняла вербальный тест как непосредственную лингвистическую задачу, подбирая слова без включения комплексного когнитивного процесса. В данном случае основной «запрос» был к височной доле, поэтому кровоток ускорялся по соответствующей кровоснабжению данной области средней мозговой артерии. Разнонаправленная реакция кровотока на вербальный тест фактически свидетельствовала об активации кровотока, но в одной группе по средней мозговой, а в другой – по передней мозговой артерии (ПМА). К сожалению, анатомические особенности и трудности локализации не всегда позволяют получить хороший доплеровский сигнал от ПМА, поэтому традиционно проводится исследование СМА как сосуда с возможностью длительной устойчивой локализации [16].

При выполнении тактильного задания наблюдали усиление кровотока по обеим СМА. Это сопровождалось снижением мощности альфа-ритма в лобно-теменных отделах обоих полушарий, более значительным, чем при вербальном тесте. Массивная сенсорная афферентация от рецепторов руки,

вовлечение тактильной и пространственно-организованной памяти в сумме максимально способствовали активации как первичных сенсомоторных корковых представительств обоих полушарий через перекрестные пути, так и соседней заднепарietoальной области. Эти процессы формировали запрос на увеличение кровоснабжения в одном и том же бассейне, т.е. бассейне СМА, что способствовало увеличению ЛСК по средней мозговой артерии при выполнении тактильного теста у всех обследуемых, причем увеличение ЛСК слева оказалось в 2 раза больше, чем справа. На первый взгляд такая динамика противоречит ожидаемому увеличению ЛСК по правой СМА согласно большему представительству тактильной памяти в правом полушарии [9]. Однако тактильное распознавание может сопровождаться процессами произвольной вербализации, когда обследуемый пытается мысленно дать название исследуемому предмету. Использование ассоциативных связей в этом случае активирует речевые зоны левого полушария, что вызывает дополнительное увеличение ЛСК по левой СМА.

Необходимо отметить, что психический акт является комплексным процессом, при котором попеременно включается и отключается несколько областей коры головного мозга. Стимуляция первичных моторных и сенсорных зон может сменяться более продолжительной активацией передних или задних ассоциативных областей при использовании субъектом сложной стратегии выполнения задания. Топографическое многообразие активностей в пределах обеих гемисфер, вовлечение проводящих белых волокон или U-волокон, а также мозолистого тела создает своеобразную «мозаично-мерцающую» карту региональных кровотоков, сопровождающих возбуждение одних структур и реципрокное торможение других.

Таким образом, когнитивная деятельность сопровождается увеличением скорости кровотока по крупным внутричерепным артериям, ответственным за кровоснабжение областей мозга, участвующих в данном виде деятельности. Динамика ЛСК при ментальной нагрузке отличается от динамики ЛСК при физиологической нагрузке, что свидетельствует об особых механизмах регуляции и поддержания оптимального уровня кровотока активной в данный момент области мозга.

Выводы

1. Использование ТКД под контролем ЭЭГ повышает информативность исследования регионарного мозгового кровообращения и реактивности сосудов головного мозга при различных функциональных воздействиях.

2. Задержка дыхания вызывает плавное симметричное увеличение ЛСК по внутричерепным

магистральным артериям. Асимметрия прироста ЛСК может быть связана с ригидностью резистивного сосудистого русла.

3. При когнитивных нагрузках происходит увеличение скорости кровотока по крупным внутричерепным сосудам, отличное от динамики ЛСК при физиологической нагрузке.

4. Выявленные типы реакций регионарного мозгового кровообращения и динамика спектральных характеристик ЭЭГ в ответ на когнитивные нагрузки свидетельствуют об активации как специализированных зон, так и ассоциативных областей коры головного мозга в зависимости от использованной субъектом стратегии выполнения задачи.

5. Наблюдение за изменениями скоростных параметров кровотока и биоэлектрической активности позволяет приблизиться к пониманию механизмов, лежащих в основе сложных психофизиологических процессов, происходящих в головном мозге при когнитивной деятельности.

Список литературы

1. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина, ред. М., 2005.
Essays of angioneurology / Z.A. Suslina, ed. Moscow, 2005.
2. Orlandi G., Pellegrini L.L., Milanta S. et al. Doppler transcranio e reattività cerebrovascolare in pazienti ipertesi con sintomatologia vertiginosa // Nuova Rivista di Neurologia. 1995. V. 5. P. 21–24.
3. Криушев Е.С., Морева Т.И. Внутричерепная гемодинамика человека в условиях длительной изоляции малой группы // Модельный эксперимент с длительной изоляцией: проблемы и достижения / В.М. Баранов, ред. М., 2001. С. 323–328.
Kriushev E.S., Moreva T.I. Intracranial hemodynamics of man in longtime isolation settings of small group // Simulation experiment with longtime isolation: problems and achievements / V.M. Baranov, ed. Moscow, 2001. P. 323–328.
4. Schroeder T. Hemodynamic significance of internal carotid artery disease // Acta Neurol. Scandinavica. 1998. V. 77. Is. 5. P. 353–372.
5. Kelley R.E., Chang J.Y., Suzuki S. et al. Selective increase in the right hemisphere transcranial Doppler velocity during a spatial task // Cortex. 1993. V. 29. P. 45–52.
6. Ray W.J., Cole H.W. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes // Science. 1985. V. 228. P. 750–752.
7. Spreen O., Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Oxford University Press, 1998.
8. Вольф Н.В., Разумникова О.М. Половые различия полушарных пространственно-временных паттернов ЭЭГ при воспроизведении вербальной информации // Физиология человека. 2004. Т. 30. № 3. С. 27–34.
Wolf N.V., Razumnikova O.M. Sex differences of hemisphere spatial-temporal patterns EEG during reproduction verbal information // Fiziologiya cheloveka. 2004. T. 30. № 3. P. 27–34.
9. Milner B., Taylor L. Right-hemisphere superiority in tactile pattern-recognition after cerebral commissurotomy: evidence for nonverbal memory // Neuropsychol. 1974. V. 10. P. 1–15.
10. Fazeka F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities // Neurol. 1993. V. 43. P. 1683–1689.
11. Bendszus M., Stoll G. Silent cerebral ischemia: hidden fingerprint of invasive medical procedures // Lancet Neurol. 2006. V. 5. P. 364–372.
12. Vingerhoets G., Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks // Stroke. 1999. V. 30. P. 2152–2158.
13. Raiche M.E. Behavior neurology and neuropsychology / T.E. Feinberg, M.J. Farah, eds. NY, 1997. P. 83–99.
14. Perret E. The left-frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behavior // Neuropsychol. 1974. V. 12. P. 323–330.
15. Von Reutern G.M., von Büdingen H.J. Ultrasound diagnosis of cerebrovascular disease. Doppler sonography of the extra- and intracranial arteries. Duplex scanning. Thieme Medical Publishers Inc., 1993.
16. Neubert F.-X., Mars R.B., Thomas A.G. et al. Comparison of human ventral frontal cortex areas for cognitive control and language with areas in monkey frontal cortex // Neuron. 2014. V. 81. P. 700–713.

Поступила 12.05.2014

EFFECT OF VOLUNTARY BREATH-HOLDING AND COGNITIVE LOADS ON REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW AND BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN

Moreva T.I., Pasekova O.B., Kriushev E.S., Dobrokvashina E.I., Moreva O.V., Buylov S.P., Smirnov O.A., Bragin L.Kh., Voronkov Yu.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 36–43

Cerebral blood flow and bioelectric activity were studied in 10 normal volunteers in order to assess cerebrovascular

reactivity during different types of functional testing. The transcranial Doppler was used to measure linear blood velocity (LBV) in the middle cerebral artery (MCA) during maximal voluntary breath-holding (apnea), controlled verbal association test and tactile memory test. Simultaneous electroencephalography (EEG) registered the bioelectric activity of the brain cortex. Both investigations were performed continuously in the course of each test. Breath-holding induced a smooth symmetric increase of CMA blood velocity; LBV rose to maximum values in the majority of the volunteered subjects. Two subjects with small focal changes in the brain's white matter displayed an asymmetric blood flow reaction to apnea. Gain in LBV was materially less during the cognitive tests; the verbal test decreased LBV in one half

of the subjects and increased LBV in the other. The tactile memory test increased LBV which was particularly high in the left CMA of all subjects. LBV dynamics during the cognitive tests was essentially different from what was observed in apnea. Blood flow variations in the course of equally the verbal and tactile tests had a regular undulatory character.

Concurrent LBV and EEG monitoring made it possible to compare and contrast dynamics of the cerebral blood velocity and bioelectric activity directly during testing and thus to reveal peculiar reactions of the cerebral blood flow to cognitive and physiological testing.

Key words: linear blood velocity, middle cerebral artery, cognitive tests, apnea, cerebrovascular reactivity, transcranial Doppler, alpha-rhythm, electroencephalography.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.8-009.83:616-0.83.13: 616.8-009.832:616.853.7

ОСОБЕННОСТИ ВРАЧЕБНО-ЛЕТНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СТЕНОЗОВ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ПИЛОТОВ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ

Бирюкбаева Г.Н.¹, Быстрова А.Г.¹, Кузьмина А.Ю.², Потиевский Б.Г.²

¹Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва

²Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва

E-mail: medicine@avia.ru

Представлены случаи оперативного лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий с асимптомным течением стенозов, которые выявлялись у пилотов гражданской авиации во время прохождения медицинского освидетельствования. Цереброваскулярные заболевания с различными вариантами клинического течения (обмороки, транзиторные ишемические атаки, инсульты) у пилотов могут приводить к острым состояниям, что представляет угрозу безопасности полетов. Решение экспертных вопросов при цереброваскулярной патологии требует уточнения и оформления в нормативных документах по медицинскому освидетельствованию авиационного персонала.

Ключевые слова: асимптомное течение атеросклероза, авиационный персонал, острые состояния (обмороки, транзиторные ишемические атаки, инсульты); экспертные вопросы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 2. С. 44–49.

По данным ВОЗ ежегодно от цереброваскулярных заболеваний умирают 5 млн человек. Россия относится к странам с высоким уровнем распространенности мозговых инсультов. Показатели смертности за последние 15 лет увеличились на 18 %, достигнув 280 человек на 100 тыс. населения [1–3]. Проблема цереброваскулярных заболеваний чрезвычайно актуальна не только в клинической, но и в авиационной медицине. Атеросклероз сосудов головного мозга в ряде случаев может приводить к потере работоспособности вследствие острого ухудшения состояния здоровья и представлять угрозу для безопасности полетов. Распространенность атеросклероза сосудов головного мозга у пилотов старшей возрастной группы (55 лет и старше) составляет 99,1 % по данным стационарного обследования отделения экспертизы и восстановительного лечения лиц летного состава Центральной клинической больницы гражданской авиации (ЦКБ ГА). В 57,7 % случаев выявляется утолщение комплекса «интима-медиа» (КИМ) и в 42,3 % – стенозирующее поражение магистральных артерий головы [4, 5].

В данной работе представлены случаи атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) с асимптомным течением стенозов, которые выявлены у пилотов гражданской авиации во время проведения ежегодной врачебно-летной экспертизы (ВЛЭ). Впервые выполнена экспертиза профессиональной годности этих лиц с применением индивидуальной оценки после оперативного лечения.

Методика

Исследования проводили на базе Центральной врачебно-летной экспертной комиссии (ЦВЛЭК), поликлинического и стационарного отделений ЦКБ ГА, в отделении сосудистой хирургии и флебологии в г. Эссен (Германия), сосудистом центре Санкт-Петербургского государственного медицинского университета. Обследование включало сбор жалоб и анамнеза, данные неврологического осмотра, результаты осмотров специалистов по показаниям, а также лабораторные методы – клинический и биохимический анализы крови с исследованием липидного спектра, сахара крови, коагулограммы и другие методы, выполнявшиеся по показаниям. Из инструментальных методов использовали ультразвуковые исследования экстракраниальных и интракраниальных сосудов, сосудов почек и нижних конечностей, сердечно-сосудистой системы. Из методов нейровизуализации в алгоритм обследования входило проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, компьютерной томографии (КТ) – ангиографии сосудов шеи и мозга и другие методики.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение № 1: пилот Н., 1966 г. р. (на момент осмотра 47 лет), командир воздушного судна Airbus-320. При обследовании и подготовке к очередному медицинскому освидетельствованию

в целях ВЛЭ жалоб не предъявлял, при осмотре неврологической симптоматики не было выявлено.

В анамнезе указания на гипертоническую болезнь с 2009 г. (последние 4 года). Пилоту проводилась антигипертензивная терапия (моноприл 10 мг/сут). С 2009 г. регистрируются изменения при ультразвуковом исследовании магистральных артерий головы (УЗИ МАГ) в виде утолщения комплекса «интима-медиа» (КИМ) бифуркации левой общей сонной артерии (ОСА) до 1,4 мм. Спектральные скоростные характеристики кровотока симметричны, находясь в диапазоне возрастной нормы. В 2010 г. при УЗИ было отмечено прогрессирование в виде утолщения КИМ в левой ОСА до 1,7 мм. За период 2010–2011 гг. – данные без существенной динамики. В 2012 г. появился стенотический тип кровотока в левой подключичной артерии (ПКА) с увеличением линейной скорости кровотока до 300 см/с. Визуализировать отделы левой ПКА не удавалось. Регистрировался ретроградный ускоренный кровоток остаточного типа. Тест с постишемической нагрузкой слева положительный. Субъективных изменений в состоянии здоровья пилот не отмечал, клинической неврологической симптоматики не выявлено. Заключение по УЗИ: атеросклероз магистральных артерий головы. Субтотальный стеноз? Экстравазальная компрессия левой подключичной артерии? Позвоночно-подключичный синдром обкрадывания слева. Для уточнения диагноза была выполнена КТ-ангиография БЦА. В левой ПКА отмечено сужение в проксимальном сегменте на протяжении 10 мм с неровным контуром гомогенной циркулярной атеросклеротической бляшкой (стеноз более 75 %). Остаточный просвет 1,6 x 2,9 мм. Пилот был признан негодным к лётной работе с рекомендацией проведения лечебно-оздоровительных мероприятий.

23.05.2013 г. пациенту было проведено оперативное лечение в отделении сосудистой хирургии и флебологии в г. Эссен (Германия). Выполнена транспозиция левой ПКА в левую ОСА (рисунок). Послеоперационный период протекал без осложнений, был рекомендован прием статинов и аспирина. В августе 2013 г. пилоту было проведено стационарное обследование в отделении экспертизы и восстановительного лечения лиц летного состава ЦКБ ГА. Установлен диагноз: «Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга, нижних конечностей. Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутая артериальная нормотензия (на фоне приема моноприла 10 мг/сут). Состояние после операции транспозиции левой подключичной артерии в левую общую сонную артерию». Рекомендовано продление лечебно-оздоровительных мероприятий с возобновлением приема статинов, кардиомагнила 75 мг/сут и проведение немедикаментозных мероприятий (нормализации массы тела и отказ от курения).

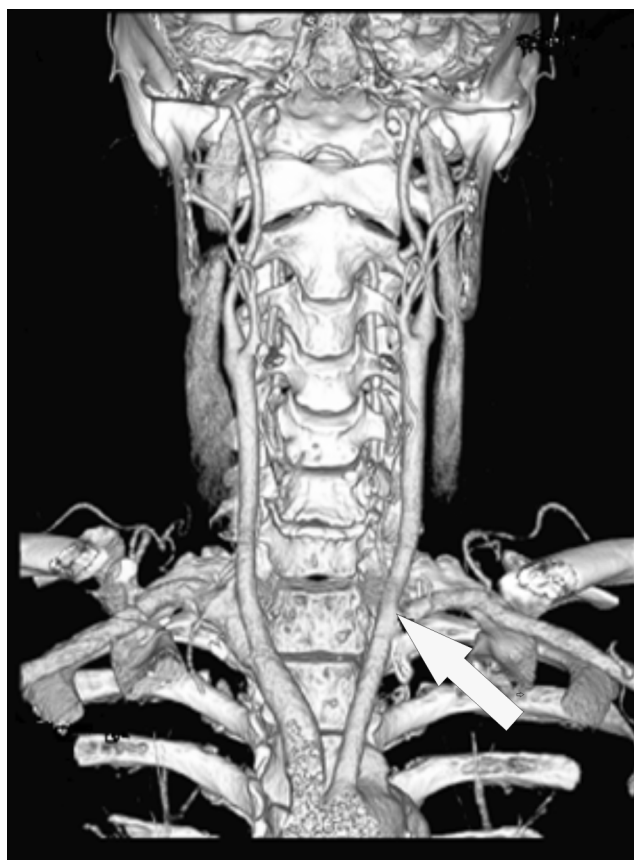


Рисунок. Контрольная КТ-ангиография больного Н. после реконструктивной операции. Стрелкой указано место транспозиции левой ПКА (публикуется впервые)

В течение последующих 6 мес проводилось лечение и динамическое амбулаторное наблюдение без возобновления трудовой деятельности. По данным биохимических анализов крови от 27.02.2014 г. достигнут уровень общего холестерина 3,63 ммоль/л на фоне проводимой терапии. В коагулограмме – без отклонений от должных величин. При дуплексном сканировании (ДС) МАГ от 26.02.2014 г. отмечалось утолщение КИМ до 1,2–1,4 мм. При мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга признаков значимых стенозов не выявлено, состояние после транспозиции левой ПКА в левую ОСА. При осмотре у психолога установлен средний уровень основных психических функций. По данным суточного мониторирования артериального давления (АД) суточный профиль соответствует нормотонии с достаточной степенью снижения ночного АД. Переносимость ортопробы хорошая. При чреспищеводной эхокардиографии потенциальных источников кардиоэмболии не обнаружено. По данным УЗИ артерий нижних конечностей отмечалось утолщение КИМ до 1,4 мм.

У пилота Н. имелись системные проявления атеросклероза с поражением артерий нижних конечностей, аорты и преимущественным поражением сосудов головного мозга. Прогрессирующее течение атеросклероза связали с наличием нескольких факторов риска: гипертонической болезни, ожирения, курения [6].

Так называемый «синдром подключичной артерии» возникает у пациентов при закупорке подключичной артерии на определенном уровне (до отхождения позвоночной артерии). При этом кровоснабжение в пораженной руке при физической нагрузке восполняется за счет позвоночной артерии, что приводит к развитию синдрома «обкрадывания» головного мозга.

При синдроме «мозгового обкрадывания» происходит перераспределение кровотока из пораженного сосудистого бассейна в смежный, обычно более сохраненный, при этом появляется парциальное расширение сосудов и повышение мозаичности мозгового кровотока.

В наблюдаемом случае регистрировали ретроградный кровоток в левой позвоночной артерии при обнаруженном стенозе проксимального сегмента подключичной артерии слева. Оперативная коррекция позволила избежать прогрессирования, которое могло проявляться обмороками, транзиторными ишемическими атаками, инсультом вертебробазилярной локализации, картиной ишемии верхних конечностей. Наиболее частый механизм формирования этих симптомов – серьезное ограничение кровотока из-за критического стеноза или эмболии магистрального артериального сосуда в результате изъязвления атероматозной бляшки [7–10]. Профессиональный прогноз при повторном обращении был оценен как положительный, учитывая эффект проведенного лечения, отсутствие клинически значимых изменений со стороны органов-мишеней, результаты объективного обследования и наличие факторов риска. Летчик был допущен к работе в составе многочленного экипажа вторым пилотом.

Клиническое наблюдение № 2: пилот-инструктор, 1969 г. р. (на момент осмотра – 44 года), курит. При прохождении очередного медицинского освидетельствования во врачебно-летной экспертной комиссии (ВЛЭК) жалоб не предъявлял, очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала. Имелись указания на наличие гипертонической болезни (получал конкор 5 мг/сут), в связи с чем был направлен на УЗИ МАГ, по результатам которого от 21.03.2013 г. впервые выявлен стеноз устья правой внутренней сонной артерии (ВСА) 59–63 %. Данные были подтверждены результатом КТ-ангиографии (стеноз до 70 %). Был направлен на оперативное лечение. 08.05.2013 г. проведена каротидная эндартерэктомия внутренней сонной

артерии (ВСА) справа с аутовенозной пластикой. Послеоперационный период протекал без осложнений, рекомендован прием крестора 10 мг/сут и кардиомагнила 75 мг/сут постоянно.

С целью оценки результатов оперативного лечения проведено стационарное обследование в отделении экспертизы и восстановительного лечения лиц летного состава ЦКБ ГА с 17.09 по 01.10.2013 г. Установлен диагноз: «Атеросклероз сосудов головного мозга. Состояние после каротидной эндартерэктомии справа от 08.05.2013 г. Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутая артериальная нормотензия. Атеросклероз аорты. Киста левой почки без нарушения выделительной функции. Избыточная масса тела. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника без нарушения функции и болевого синдрома».

По результатам обследования показатели липидного профиля крови от октября 2013 г. составили: общий холестерин – 3,8 ммоль/л; триглицериды – 0,7 ммоль/л. Ультразвуковое исследование МАГ от 18.09.2013 г. – атеросклеротические бляшки средней эхогенности от 20 до 30 % в левой ОСА. Показатели транскраниальной доплерографии сосудов (ТКДС) от 30.09.2013 г. в пределах возрастной нормы. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявила «пустое» турецкое седло, церебральные гипопластические изменения. Мультиспиральная КТ-ангиография от 20.09.2013 г.: ОСА-ВСА проходима, на уровне каротидного синуса просвет широкий, до 11 мм. Стенка утолщена, в зоне пластики стенка неровная. В области бифуркации ОСА слева гетерогенная бляшка 9 мм, суживающая просвет на 23 %. Диаметр позвоночной артерии справа 2,8 мм, слева 4,7 мм. Интракраниальные отделы ВСА проходимы. Артериальный круг разобщен. Задние соединительные артерии (ЗСоА) с 2-х сторон не визуализируются, в анамнезе каротидная эндартерэктомия с венозной аутопластикой.

Заключение сосудистого хирурга: «Состояние после каротидной эндартерэктомии правой ВСА, просвет артерии восстановлен. Атеросклероз магистральных артерий головы, стеноз левой ВСА 23 %. Вариант отхождения правой позвоночной артерии, асимметрия позвоночной артерии, разобщенный виллизиев круг».

Пилот-инструктор обратился в ЦВЛЭК ГА 20.02.2014 г. с целью восстановления на летную работу. При осмотре у психолога отмечался высокий уровень основных психических функций. По данным ДС МАГ от 17.02.2014 г.: состояние после каротидной эндартерэктомии с аутовенозной пластикой без нарушения гемодинамики. Атеросклероз внечерепных отделов БЦА со стенозированием устьев наружной сонной артерии (НСА) справа до 30 %, ВСА слева до 30 %, НСА слева до 25 %. При ТКДС показатели на границе возрастной нормы. По результатам

УЗИ артерий нижних конечностей: атеросклероз и кальциноз артерий обеих нижних конечностей без гемодинамических препятствий кровотоку (утолщение КИМ более 1,2 мм, кальциноз). При УЗИ артерий почек нарушений гемодинамики в настоящий момент не выявлено. При коронароангиографии от 27.11.2013 г. признаков атеросклероза коронарных артерий не выявлено. Сократительная функция левого желудочка не снижена. Эндокринной патологии при осмотре не выявлено. Синдром «пустого» турецкого седла клинически без нарушения гормонального фона и тропных функций гипофиза.

Пациенту поставлен клинический диагноз: атеросклероз с поражением аорты, БЦА, сосудов нижних конечностей. Состояние после каротидной эндартерэктомии справа от 08.05.2013 г. с ауто-венозной пластикой. Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутая артериальная нормотензия (прием конкора 5 мг/сут). Киста левой почки без нарушения выделительной функции. Избыточная масса тела. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника без нарушения функции и болевого синдрома. Дислипидемия. Рекомендовано продолжить медикаментозную терапию (крестор 10 мг/сут, конкор 5 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут), исключить курение, нормализовать массу тела. Решением ЦВЛЭК ГА в восстановлении на летной работе отказано до истечения оптимальных сроков послеоперационного наблюдения (1 год). По окончании требуемого периода наблюдения и повторной оценки контрольных исследований (без отрицательной динамики) был допущен к профессиональной деятельности.

Эндартерэктомия – один из основных хирургических методов лечения стенозирующих поражений магистральных артерий мозга. Операция заключается в прямом удалении атеросклеротической бляшки из пораженной артерии, это вмешательство относят к разряду реконструктивных. Цель операции – восстановление нормального кровотока по пораженному сосуду. Первая операция по поводу локального атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии (анастомоз между наружной и внутренней сонными артериями) была выполнена Carrea в 1951 г. Первое официальное сообщение об успешной каротидной реконструкции у больного с переходящими нарушениями мозгового кровообращения принадлежит Н. Eastcott (1954). В настоящее время количество ежегодно выполняемых каротидных реконструкций только в США составляет 80 000 – 100 000 в год. В нашей стране количество операций не превышает 7000 в год. [8, 9, 11].

Поражения БЦА у больных ишемической болезнью мозга носят распространенный характер. Две трети ишемических инсультов обусловлены стенозом, окклюзией или деформацией экстракраниальных отделов сонных артерий. В 87 % случаев

поражаются 2 и более артерии. В 2/3 наблюдений поражаются сосуды трех и более сосудистых бассейнов головного мозга. У 70 % больных обнаруживают полную непроходимость хотя бы одной прецеребральной артерии, а у 90 % – гемодинамически значимый стеноз. Атеросклеротические изменения находят преимущественно в начальных сегментах внечерепных отделов артерий, кровоснабжающих головной мозг. Интракраниальные поражения обнаруживают в 4 раза реже. Окклюзии и стенозы чаще поражают сонные артерии (54–57 % наблюдений; каротидный бассейн поражается примерно на 20 % чаще, чем базилярный). В подавляющем большинстве случаев эта патология бывает следствием атеросклероза в сочетании с артериальной гипертензией. Риск развития ишемического инсульта напрямую связан со степенью сужения просвета артерии. По обобщенным данным, при бессимптомном сужении внутренней сонной артерии на 75 % риск инсульта составляет 5,5 % в год. Эффективность хирургического лечения в профилактике ишемического инсульта была доказана серией крупных рандомизированных исследований в Европе и Северной Америке.

Состояние бляшки может существенно влиять на возникновение острого нарушения мозгового кровообращения. Эхонегативные и гетерогенные бляшки имеют повышенное содержание липидов или внутренние кровоизлияния, которые могут приводить к изъязвлению бляшки, что создает повышенную угрозу эмболии. По литературным данным у асимптомных пациентов с поражением сонной артерии эхонегативные бляшки были отмечены всего в 20–30 %, в противоположность симптомным пациентам, у которых частота подобных бляшек достигает 70 %. Компьютерная томография головного мозга выявила инфаркт мозга у 36 % пациентов с эхонегативными бляшками и только у 6 % больных с эхопозитивными бляшками. Предполагается, что пациенты с эхонегативными или гетерогенными бляшками имеют частоту неврологических осложнений в 2–4 раза выше, чем пациенты с эхопозитивными бляшками. Обследование контрольной группы NASCET показало, что пациенты с высокой степенью стеноза и отсутствием изъязвления при ангиографической верификации имели частоту развития инсульта 17 % в течение 2 лет в противоположность 30 % частоте в аналогичной группе, но с выявленным изъязвлением. Наконец, процент стеноза проксимальной части ВСА является важнейшей характеристикой бляшки, влияющей на последующее возникновение неврологических осложнений, включая инсульт. Это одинаково справедливо как для асимптомных, так и для симптомных пациентов. Изучение в контрольной группе NASCET продемонстрировало возрастающий риск инсульта с увеличением степени стеноза.

Таким образом, наблюдаемые случаи показали, что атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, требующее оперативной коррекции, может наблюдаться в возрасте до 50 лет. В первом случае прослежено развитие отрицательной динамики, развившейся за 2 года – появление стеноза подключичной артерии. Существовала угроза синкопальных состояний, транзиторных ишемических атак при физической нагрузке в руке, так как имелись признаки ретроградного кровотока в позвоночной артерии слева. Оба случая протекали с нестенозирующим атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей и сочетались с гипертонической болезнью.

При комплексной оценке стенозирующих поражений сосудов головного мозга обращают внимание на следующие критерии: вариант течения (симптомный, асимптомный), степень выраженности неврологического дефицита, психическое состояние, психологические нарушения. Также исследуются проявления дислипидемии и нарушения гемостаза; наличие и выраженность сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); атеросклеротическое поражение сосудов других бассейнов (коронарных сосудов, в нижних конечностях и др.); течение послеоперационного периода (наличие осложнений и т.д.).

При оценке стенозирующего процесса в БЦА используют следующие критерии оценки: по степени стеноза (малый стеноз – 0–29 %; умеренный стеноз – 30–49 %; выраженный стеноз – 50–69 %; критический – 70–99 %; окклюзия – 100 %). По структуре бляшки (гомогенная – низкой, умеренной, высокой плотности; гетерогенная – с преобладанием зон пониженной/повышенной плотности; петрифицированная/непетрифицированная). По распространенности (локальная – менее 1,5 см; пролонгированная – более 1,5 см). По локализации (сегментарная – занимает до 0,25 окружности сосуда; полуконцентрическая – до 0,5 окружности сосуда; концентрическая – более 0,5 окружности сосуда). По форме поверхности (с ровной поверхностью; с неровной поверхностью). По факту наличия осложнений (неосложненная; с осложнениями – изъязвление, интрамуральное кровоизлияние, внутрисосудистый тромб) [8, 11].

До настоящего времени профессиональный прогноз у лиц из числа летного состава, перенесших оперативные вмешательства на БЦА по поводу атеросклеротического стеноза, оценивался как неблагоприятный. Приложение к приказу Минтранса России № 125 от 28 апреля 2003 г. ст. 6 было дополнено следующим абзацем: «При обнаружении скрыто протекающего стеноза (50 % и более) в сонной или позвоночной артерии, выявлении эмбологенной нестабильной атеросклеротической бляшки

в этих сосудах, выносится медицинское заключение о негодности авиационного персонала к работе по всем графам Требований к состоянию здоровья» [6, 8, 10]. По рекомендациям ИКАО (2012) риск осложнений после проведенных эндартерэктомий после года послеоперационного наблюдения оценивается менее 1 % и не исключает допуска пилотов к летной деятельности в многочисленном экипаже при отсутствии поражений органов мишеней, на фоне требуемого приема лекарственных препаратов и рекомендуемой кратности инструментальных обследований.

Выводы

1. Основными стратегическими направлениями профилактики ишемического инсульта в наблюдаемых случаях являются реконструктивные операции на артериях головы.
2. Асимптомное течение атеросклеротического процесса подчеркивает важность проведения инструментальных методов исследования и комплексной оценки текущих заболеваний, даже в более молодом возрасте, чем рекомендовано нормативными указаниями.
3. Принимая во внимание уровень профессиональной подготовки, отсутствие осложнений со стороны органов мишеней и сохранность психологической и когнитивной сфер, наблюдаемые случаи потребовали индивидуального подхода в решении экспертных вопросов после оказанного лечения.
4. Принятие решений в подобных случаях, учитывая возросшие возможности хирургического вмешательства с положительными исходами, требует юридического оформления в нормативном документе по медицинскому освидетельствованию авиационного персонала гражданской авиации.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой церебральной ишемии // Журн. неврологии и психиатрии. 1999. № 26. С. 10–12.
Gusev E.I., Skvortsova V.I., Kovalenko A.V. et al. Acute cerebral ischemia in mechanisms of tissue damage of brain // Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 1999. № 26. P. 10–12.
2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 96–100.
Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Prevention of ischemic stroke relapse // Consilium medicum. 2006. V. 8. № 2. P. 96–100.
3. Суслина З.А. Академия инсульта // Альманах № 1. М., 2006. 112 с.
Suslina Z.A. Academy of stroke // Almanac № 1. Moscow, 2006. 112 p.

4. Федеральные авиационные правила. Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации (ФАП МО ГА-2002). М., 2002.

Federal aviation rule. Medical standards for pilots, air traffic controllers, flight attendants and students in civil aviation. (FAR MS SA-2002). Moscow, 2002.

5. Бирюкбаева Г.Н., Кузьмина А.Ю., Богомолова М.А. и др. Динамика атеросклеротического поражения магистральных артерий головы у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы // Актуальные вопросы медицинского обеспечения полетов в гражданской авиации РФ: Матер. VII Всерос. научн.-практ. конф. М., 2010. С. 45–52.

Biryukbaeva G.N., Kuzmina A.Yu., Bogomolova M.A. et al. Atherosclerosis in trunk brachiocephalic arteries among civil aviation pilots of senior age group // Actual questions of medical maintenance of flights in civil aviation in RF: Material of VII Russian research conference. Moscow, 2010. P. 45–52.

6. Де Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журн. неврологии и психиатрии. 2001. Вып. 1. Прил. к журн. Инсульт. № 1. С. 7–17.

De Fritas G.R., Boguslavskiy J. Primary prevention of stroke // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2001. Is. 1. J. Suppl. Stroke. № 1. P. 7–17.

7. Бирюкбаева Г.Н., Скрипкина Н.А. Пароксизмальные расстройства сознания. Клиника, диагностика, врачебно-лётная экспертиза у персонала гражданской авиации: Учеб. пос. М., 2013.

Biryukbaeva G.N., Skripkina N.A. Disorders of consciousness. Clinical manifestation, medical examination, criteria of expert assessment in civil aviation personnel. Learning book. Moscow, 2013.

8. Свистов Д.В. Хирургическое лечение атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна (диагностика, показания, противопоказания, перспектива): Лекция // Междунар. неврол. журн. 2005. № 1 (10). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article>. С. 1–9.

Svistov D.V. Surgical treatment of atherosclerotic lesions in carotid arteries. Lecture // *Int. J. of Neurol.* 2005. № 1 (10). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article>. P. 1–9.

9. Sacco R.L. Risk factors and outcomes for ischemic stroke // *Neurol.* 1995. V. 45. № 1. P. 10–14.

10. Moore W.S., Barnett H.J.M., Beebe H.G. et al. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy // *Int. J. of Stroke.* WSO-2005. V. 26. № 1. P. 188–201.

11. Кокрановские обзоры. URL: <http://www.neurology.ru/professional/cochrane.htm> C. 1–11.

Cochranes reviews. <http://www.neurology.ru/professional/cochrane.htm> P. 1–11.

12. Руководство по авиационной медицине / Н.А. Разсолов, ред. М., 2006.

Manual on aviation medicine / N.A. Razsolov, ed. Moscow, 2006.

Поступила 22.11.2014

FLIGHT CERTIFICATION OF CIVILIAN PILOTS FOLLOWING SURGERY OF BRACHIOCEPHALIC ATHEROSCLEROTIC STENOSES

Biryukbaeva G.N., Bystrova A.G., Kuzmina A.Yu., Potievskiy B.G.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 44–49

The paper presents cases of surgery of brachiocephalic atherosclerotic lesions with asymptomatic stenosis in civilian pilots reviewed by a Flight Certification Board. Cerebrovascular diseases varying in their clinical presentation (syncope, transitory ischemic attacks or strokes) may culminate in acute conditions and, consequently, threaten flight safety. There is an exigent need of law-guided regulations for flight certification boards on how to manage cases of pilots with a history of cerebrovascular disease.

Key words: asymptomatic atherosclerosis, flying personnel, acute conditions (syncope, transitory ischemic attacks, strokes), flight certification issues.

ЛЕКЦИИ

УДК 613.693+574.23+614.88

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ПИЛОТИРУЕМЫХ КОСМИЧЕСКИХ АППАРАТАХ СИМУЛЯЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ОСВОЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ В ПОЛЕТЕ НАВЫКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ КОСМОНАВТАМИ МЕРОПРИЯТИЙ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Ушаков И.Б.¹, Поляков А.В.¹, Усов В.М.¹, Бояринцев В.В.²

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

²«Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

E-mail: apolyakov@imbp.ru

С первых шагов пилотируемой космонавтики в числе приоритетов построения системы медицинского обеспечения рассматривалось поддержание постоянной готовности космонавтов к оказанию медицинской помощи при возникновении нештатных медицинских ситуаций (заболеваний и травм) на борту пилотируемых космических аппаратов (ПКА) [1].

Для парирования различных угроз здоровью космонавта в ходе профессиональной деятельности к настоящему времени сложилась целостная система медицинского обеспечения, предусматривающая использование современных медицинских технологий и участие в оказании медицинской помощи врачей разных клинических специальностей как при подготовке, так и при осуществлении пилотируемых космических полетов [2, 3].

При выявлении нарушений в состоянии здоровья космонавтов в полете предусмотрено использование экипажем бортовых средств оказания медицинской помощи с обязательной консультативной поддержкой наземными специалистами группы медицинского обеспечения полета. Однако реализация рекомендуемых медицинских мероприятий на борту ПКА находится в сфере ответственности (и компетентности) самих членов экипажа, так как досрочное прекращение полета по медицинским показаниям является одним из нежелательных исходов полета, в том числе и по соображениям обеспечения безопасности.

Увеличение длительности и дальности космических полетов (КП), повышение сложности полетных программ связаны с появлением в полете дополнительных медицинских рисков [4].

Не исключена возможность возникновения в полете острых заболеваний и травм, требующих оказания медицинской помощи и проведения соответствующей терапии. В первую очередь это касается клинических состояний, представляющих собой непосредственную угрозу для жизни: отсутствие сознания, остановка дыхания и кровообращения,

наружное кровотечение, инородные тела в верхних дыхательных путях, травмы, ожоги и др.

Вероятность возникновения нештатных медицинских ситуаций и необходимость выполнения в полете соответствующих лечебно-диагностических мероприятий потребовали включения в состав бортовых средств ПКА медицинских упаковок, необходимых для оказания медицинской помощи, а также организации и проведения наземной медицинской подготовки космонавтов в объеме практического освоения навыков оказания медицинской помощи в КП.

Члены космических экипажей должны быть подготовлены к оказанию в полете медицинской, в том числе и неотложной помощи с учетом имеющихся на борту ПКА медицинских ресурсов. Для этого каждый космонавт должен обладать соответствующими знаниями и навыками выполнения медицинских мероприятий.

Медицинская помощь на борту ПКА оказывается в порядке само- и взаимопомощи. Экипаж должен быть обучен алгоритмам действий в экстремальных ситуациях, быть готов к максимально быстрому принятию решения и безукоризненному выполнению требуемых медицинских приемов и процедур в условиях КП.

Можно с большой долей уверенности предполагать, что отсутствие возможности применения полученных при медицинской подготовке на Земле знаний, опыта практического выполнения медицинских мероприятий в полете приведет к снижению, а возможно, и утрате у экипажа навыков уверенного выполнения медицинских мероприятий, процедур и приемов оказания неотложной медицинской помощи. Опыт показывает, что при длительных перерывах в работе даже у опытных клинических специалистов возрастают медицинские риски появления непреднамеренных врачебных ошибок в приемах использования медицинского инструментария, которые могут привести к негативным последствиям. Вероятнее всего, при выполнении перспективных

космических проектов (сверхдлительные космические полеты) риски появления у экипажа ошибочных действий при оказании медицинской помощи и лечении будут только увеличиваться. Особенно это будет значимо для этапа автономного полета, когда получение экипажем консультативной поддержки медицинских специалистов, сопровождающих полет, будет затруднительно.

Актуальность проведения в полете обучения и тренировок космонавтов с применением медицинских тренажеров

В последнее время все большее значение при подготовке профессионалов в различных направлениях деятельности уделяется применению симуляционных технологий [5]. Развитие виртуальных обучающих технологий открывает новые перспективы и возможности для получения мануальных навыков, значимых для применения в условиях автономного пилотируемого полета [6]. Набор врачебных процедур и приемов, которые оказалось возможным отрабатывать и оценивать с применением современных роботов-симуляторов, на сегодня достаточно обширен и в первую очередь охватывает область хирургии, анестезиологии и реаниматологии, первой медицинской помощи.

Предусмотрены и варианты применения роботов-симуляторов иного рода – выполнение ответственных медицинских процедур неотложной помощи парамедиками и даже непрофессионалами, особенно при несчастных случаях, в аварийных и чрезвычайных ситуациях.

Одним из перспективных вариантов построения обучения и тренировок на борту ПКА может стать использование высокотехнологичных изделий – бортовых медицинских тренажеров, построенных на базе технологий виртуальной реальности или же сконструированных в форме роботов-симуляторов.

Компьютерное обучение на основе технологий виртуальной реальности обладает многими привлекательными возможностями в ситуации недопустимости выполнения учебных медицинских мероприятий на реальном объекте. В зависимости от сложности имитационного моделирования средствами информационных технологий удастся по-разному организовать обратную связь для обучаемого и добиться различного уровня реалистичности протекания ситуации.

Следуя отработанным в наземной практике методикам обучения и подготовки медицинских специалистов, в качестве новых решений рассматривается возможность проведения на российском сегменте Международной космической станции (МКС) бортовых тренировок экипажа с привлечением высокотехнологичных симуляционных средств обучения. Эти тренировки должны повысить готовность космонавтов к выполнению медицинских мероприятий при возникновении нештатных ситуаций.

Использование современных симуляционных технологий на борту ПКА позволит организовать в длительном и сверхдлительном полете тренировки по поддержанию у экипажа навыков выполнения достаточно широкого спектра медицинских приемов и процедур, включая и инвазивные [7].

Современные технологии профессиональной подготовки медицинского персонала

Современная профессиональная подготовка медицинских и парамедицинских специалистов невозможна без применения высокотехнологичных компьютерных мультимедийных обучающих технологий. Новую эру в медицинском образовании открыли виртуальные медицинские симуляторы.

Современные симуляторы позволяют [8, 9]:

- повысить эффективность обучения медицинских специалистов новым высокотехнологичным методикам, а также новым процедурам в рамках уже практикуемых методик;
- полностью воссоздать ход реальной операции в режиме реального времени и отработать алгоритм действий во время операции;
- значительно уменьшить число врачебных ошибок (в т.ч. фатальных) и процент возможных осложнений;
- оценить уровень полученных знаний и приобретенных навыков благодаря обратной связи;
- прогнозировать результаты выполнения реальных операций у пациентов;
- проводить виртуальную «репетицию» предстоящей операции реального пациента и закрепить алгоритм выполнения процедуры с учетом внезапных непредвиденных ситуаций, возникающих в ходе реальной операции;
- проводить аттестацию врачей и определить уровень их квалификации.

Информация о современных технологиях профессиональной подготовки медицинского персонала широко представлена в зарубежных публикациях [10–14].

В работе [10] с использованием тренажера решается задача обучения медицинского персонала техническим приемам венесекции, катетеризации, венепункции. Существуют варианты построения роботов-симуляторов, у которых при тех или иных внешних воздействиях, мероприятиях медперсонала или введении лекарств происходит реалистичное запрограммированное по сценарию обучения автоматическое изменение жизненно важных параметров [8].

Имеются публикации, в которых обязательным компонентом обучающих сценариев рассматривается обеспечение проходимости дыхательных путей и оказание помощи при ранениях: местная анестезия, хирургическая обработка ран и наложение швов [11].

Не менее интересная разработка – антропоморфный робот-симулятор для обучения поддержанию проходимости дыхательных путей и тренировок по выполнению интубации [12].

Почти во всех сценариях для обучения бригад спасателей с использованием роботов-симуляторов упоминаются приемы и способы, необходимые для проведения первичных реанимационных мероприятий [15–22]. Первичные реанимационные мероприятия (англ.: BLS, Basic Life Support, первичная реанимация) – это комплекс мероприятий, включающий сердечно-легочную реанимацию (англ.: CPR, Cardio-Pulmonary Resuscitation) и автоматическую дефибрилляцию, которые должны выполняться спасателями без специального образования в случае возникновения состояния, угрожающего жизни, направленные на поддержание витальных функций у пострадавшего.

Особенности применения обучающих технологий для медицинских тренировок экипажа на борту ПКА

Одной из составляющих обеспечения безопасности длительных орбитальных полетов является эффективная система оказания медицинской помощи экипажу на борту ПКА, объем которой определяется доступными ресурсами. В состав бортовых медицинских укладок современных орбитальных станций включены расходные средства и препараты, а также инструментальное оборудование, предназначенные для оказания неотложной медицинской помощи в полете. В их числе применительно к американскому и российскому сегментам МКС простейшие реанимационные приборы и аппараты (аппараты искусственной вентиляции легких, дефибриллятор); растворы и системы для внутривенных вливаний в условиях невесомости; диагностические аппараты; инъекционные лекарственные средства и устройства для их введения, катетеры и др.

Решение на их применение экипаж должен принимать после консультаций с наземными службами. Для выполнения мероприятий оказания помощи космонавты проходят специальную медицинскую наземную подготовку, один из членов экипажа – расширенную (если в состав экипажа не включен врач-космонавт). Отсутствие базового медицинского образования у членов экипажа какой-то конкретной экспедиции, несомненно, является одним из лимитирующих факторов, негативно влияющих на медицинскую безопасность в КП. Для того чтобы этот фактор не стал критическим для безопасности КП, необходимо изыскать возможность поддержания непосредственно в полете практических навыков самостоятельного выполнения наиболее важных лечебно-диагностических мероприятий и приемов оказания неотложной медицинской помощи.

Для выработки и поддержания у космонавтов в КП навыков выполнения медицинских мероприятий целесообразно:

- 1) жестко ограничить сценарии наиболее типичными и вероятными случаями (нештатными медицинскими ситуациями);
- 2) сосредоточиться на правильности, точности и скорости выполнения соответствующих жизненно необходимых приемов;
- 3) уделить особое внимание рациональному и адекватному применению имеющегося на борту ПКА медицинского инструментария.

Таким образом, перед медицинскими специалистами, сопровождающими КП, и лицами, ответственными за медицинскую подготовку экипажей, стоит непростая задача: определить, насколько совершенным должен быть стимулятор-тренажер, в каком объеме надо отрабатывать и поддерживать навыки медицинской помощи, какие требования надо предъявлять к бортовым тренировочным средствам, построенным на основе технологий медицинской робототехники и информатики.

Выбор средств имитационного моделирования для применения их на борту ПКА

Характер и содержание неотложной медицинской помощи в КП при различных клинических состояниях, в том числе представляющих непосредственную угрозу жизни, будут иметь определенные особенности. Для поддержания у экипажа навыков оказания неотложной помощи в этой связи должна использоваться симуляционная техника, позволяющая отрабатывать не только отдельные практические навыки, но и воспроизводить сложные сценарии деятельности при возникновении конкретных видов неотложных состояний.

В качестве предварительной рекомендации можно рассмотреть следующий перечень медицинских приемов и методов, который должен составлять основу компетенций космонавта по проведению неотложных мероприятий в объеме доврачебной помощи:

- первичная реанимация;
- внутривенное введение лекарственных препаратов;
- дефибрилляция;
- катетеризация мочевого пузыря;
- иммобилизация конечностей при травмах;
- приемы извлечения инородных тел (глаза, ухо, горло, нос);
- обработка ран.

Естественно, что вопрос практической подготовки экипажей ПКА к выполнению мероприятий неотложной медицинской помощи требует более серьезного анализа не только перечня тренируемых приемов и методов. Необходимо определить интенсивность тренировок, частоту их повторений,

а также возможность их интеграции в комплексные тренировки экипажа, проводимые в интересах обеспечения безопасности полета в целом, организации защиты и спасения экипажа в аварийных и нештатных ситуациях.

В качестве основных для полетных тренировок должны рассматриваться задачи по отработке и поддержанию у членов экипажа ряда практических навыков:

а) правильно организовать и выполнять в условиях КП мероприятия по оказанию неотложной медицинской помощи;

б) грамотно управлять в кризисных ситуациях имеющимися на борту ПКА медицинскими ресурсами;

в) оперативно принимать решения в стрессовой ситуации;

г) быстро и правильно ориентироваться в справочном и методическом медицинских материалах;

д) оперативно взаимодействовать с пострадавшим и другими членами экипажа для скорейшего купирования возникшей нештатной медицинской ситуации.

Использование разных типов симуляторов (манекенов-тренажеров, манекенов-имитаторов пациентов, высокотехнологичных манекенов типа «симуляторов-аналогов пациентов», роботов-симуляторов и др.) для каждой конкретной тренируемой задачи может позволить существенно повысить эффективность отработки практических навыков. Четкое отражение последствий любого действия тренируемого на состояние «симулятора – аналога пациента» позволяет научиться предвидеть возможное развитие клинической ситуации.

В зависимости от задач тренировки космонавт может выполнять определенный набор приемов и методов оказания неотложной медицинской помощи на манекенах-тренажерах:

– изучение алгоритма базисной сердечно-легочной реанимации;

– освоение навыка непрямого массажа сердца;

– освоение навыков искусственной вентиляции легких (без использования дыхательной аппаратуры и с использованием имеющегося на борту ПКА оборудования);

– практическое применение алгоритма базисной сердечно-легочной реанимации на примерах клинических случаев;

– изучение жизнеугрожающих аритмий и др.

Перечень тренируемых навыков может уточняться и дополняться с учетом реальных нештатных медицинских ситуаций, возникших в ранее выполненных космических полетах, и прогнозируемых медицинских рисков.

Выводы

1. В длительных КП следует предусмотреть проведение тренировочных занятий, направленных на поддержание (восстановление) у членов экипажа ПКА навыков оказания неотложной медицинской помощи.

2. Использование новых обучающих технологий положительно скажется на эффективности неотложной медицинской помощи.

3. Выбор медицинских симуляторов для бортовых тренировок космонавтов должен проводиться с учетом специфики работы членов экипажа.

4. Остаются нерешенными юридические проблемы, связанные с оказанием медицинской помощи силами самого экипажа, так как вся существующая в настоящее время нормативная база по данным вопросам построена применительно к деятельности медицинского персонала.

Список литературы

1. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д. От 108 минут до 438 суток и далее... (к 40-летию полета Ю.А. Гагарина) // Авиакосм. и экол. медицина. 2001. Т. 35. № 2. С. 5–13.

Gazenko O.G., Grigoriev A.I., Egorov A.D. From 108 minutes up to 438 days and further one... (on the 40th anniversary of the flight of Yu.A. Gagarin) // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2001. V. 35. № 2. P. 5–13.

2. Богомолов В.В., Самарин Г.И. Медицинское обеспечение пилотируемых космических полетов на орбитальной станции «Мир». Итоги и перспективы фундаментальных космических исследований на орбитальных пилотируемых станциях «Мир» и МКС. М., 1999. С. 158–160.

Bogomolov V.V., Samarin G.I. Medical provisions for manned space flight onboard the space station «Mir». Results and prospects of fundamental space research onboard the space station «Mir» and the ISS. Moscow, 1999. P. 158–160.

3. Богомолов В.В., Гончаров И.Б., Богатова Р.И. и др. Медицинское обеспечение космонавтов-непрофессионалов, совершивших кратковременные космические полеты на международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 1. С. 15–19.

Bogomolov V.V., Goncharov I.B., Bogatova R.I. et al. Medical provisions for non-career cosmonauts on short-duration space flight to the International Space Station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008. V. 42. № 1. P. 15–19.

4. Ушаков И.Б., Поляков А.В., Усов В.М. Каскадная схема как методическая платформа анализа рисков здоровью в космических полетах и при проведении полунатурных и натурных испытаний // Там же. 2011. Т. 45. № 4. С. 3–10.

Ushakov I.B., Polyakov A.V., Usov V.M. Cascade scheme for analysis of health risks in space flights and partially and fully analog conditions // Ibid. 2011. V. 45. № 4. P. 3–10.

5. Казаков В.Ф., Турзин П.С. Симуляционные технологии в виртуальном обучении врачей – организационные аспекты, реалии и перспективы // Матер. III ежегодной науч.-практической конф. с междунар. участием «Инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей» (Москва, 15.11.2011 г.). М., 2012.

Kazakov V.F., Turzin P.S. Simulation technology in virtual training doctors – organizational aspects, realities and prospects // Proceedings of the III annual scientific-practical conference with international participation «Innovative medical technologies in the field of neurology and allied health professions» (Moscow, 15.11.2011). Moscow, 2012.

6. Козлов В.С., Лазаревич И.Л., Савлевич Е.Л. 3D виртуальные технологии в обучении хирургии среднего уха // Там же. М., 2012.

Kozlov V.S., Lazarevich I.L., Savlevich E.L. 3D virtual technology in teaching surgery of the middle ear // Ibid. Moscow, 2012.

7. Имитационное обучение в системе непрерывного медицинского профессионального образования / П.В. Глыбочко, ред. М., 2012.

Simulation training in continuing medical professional education / P.V. Glybochko, ed. Moscow, 2012.

8. Виртуальные медицинские симуляторы-тренажеры: новая эра в медицинском образовании [Электронный ресурс]. URL: <http://ria-ami.ru/news/102874>.

Virtual medical simulators: a new era in medical education [Electronic resource]. URL: <http://ria-ami.ru/news/102874>.

9. Роботы в медицине // Сайт факультета робототехники. [Электронный ресурс]. URL: [http://ru.wikiversity.org/wiki/Роботы в медицине](http://ru.wikiversity.org/wiki/Роботы_в_медицине).

Robots in medicine // Website of the Faculty of robotics. [Electronic resource]. URL: [http://ru.wikiversity.org/wiki/Роботы в медицине](http://ru.wikiversity.org/wiki/Роботы_в_медицине).

10. Бубнов В.Г. Медицинский робот-тренажер для обучения манипуляционной технике // Бубнов В.Г., Винокуров Н.П. Патент от 20.03.2003 г. № 2200979. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/220/2200979.html>.

Bubnov V.G. Medical robot simulator for training of handling equipment // Bubnov V.G. Vinokurov N.P. Patent from 20.03.2003, № 2200979. [Electronic resource]. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/220/2200979.html>.

11. Solis J., Oshima N., Ishii H. et al. Towards understanding the suture/ligature skills during the training process using WKS-2RII // Int. J. Comput. Assisted Radiol. and Surg. 2008. V. 3. № 6. P. 231–239.

12. Noh Y., Segawa M., Shimomura A. et al. WKA-1R Robot assisted quantitative assessment of airway management // Ibid. P. 543–550.

13. Zhuohua L., Uemura M., Zecca, M. et al. Objective skill evaluation for laparoscopic training based on motion analysis // Biomed. Engineering. IEEE. V. 60 Is. 4.

14. Ishii Hiroyuki, Koga Hiroki, Obokawa Yuichi et al. Development and experimental evaluation of oral rehabilitation robot that provides maxillofacial massage to

patients with oral disorders // Int. J. of Robotics Res. V. 28. Is. 9. Sept. 2009. P. 1228–1239.

15. Кошкин И.В. Алгоритмы оказания неотложной помощи: Метод. пос. Набережные Челны, 2001.

Koshkin I.V. Algorithms for emergency aid: Toolkit. Naberezhnye Chelny, 2001.

16. Кошкин И.В. Легочно-сердечная реанимация. Базовый комплекс: Метод. пос. Набережные Челны, 2002.

Koshkin I.V. Pulmonary-cardiac resuscitation. Base complex: Toolkit. Naberezhnye Chelny, 2002.

17. Кошкин И.В. Первичный реанимационный комплекс. Доврачебный этап: Метод. пос. Набережные Челны, 2001.

Koshkin I.V. The primary resuscitation complex. Pre-hospital phase: Toolkit. Naberezhnye Chelny, 2001.

18. Рожинский М.М. Оказание доврачебной помощи. М., 1981.

Rozhinskiy M.M. Providing first aid. Moscow, 1981.

19. Гроер К. Сердечно-легочная реанимация: Пер. с англ. / Г.А. Рябов, ред. М., 1996.

Groer K. Cardiopulmonary resuscitation: Transl. from Eng. / G.A. Ryabov, ed. Moscow, 1996.

20. Сафар П. Сердечно-легочная и церебральная реанимация. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2003.

Safar P. Cardiopulmonary and cerebral resuscitation. 2nd ed., add. Moscow, 2003.

21. Сумин С.А. Неотложные состояния. 2-е изд., стереотип. М., 2000.

Sumin S.A. Emergency conditions. 2nd ed., stereotyp. Moscow, 2000

22. Афанасьев Ю.Г. Оказание помощи при ранениях, переломах, ожогах и несчастных случаях: Метод. рекомендации к практ. работам по курсу «Безопасность жизнедеятельности» для студентов всех специальностей и всех форм обучения. Бийск, 2003.

Afanasiev Y.G. Assisting in wounds, fractures, burns and accidents: Guidelines for practical work on the course «Health and Safety» for students of all disciplines and all forms of education. Biysk, 2003.

Поступила 05.12.2014

THE PROSPECTS FOR USING SIMULATION TECHNOLOGIES ON MANNED SPACECRAFT FOR EFFECTIVE TRAINING AND REFRESHING COSMONAUTS' SKILLS IN PROVIDING THE EMERGENCY MEDICAL AID

Ushakov I.B., Polyakov A.V., Usov V.M., Boyarintsev V.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 50–54

УДК 612.133

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА ЭНДОТЕЛИЕМ СОСУДОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ: РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Тарасова О.С.^{1, 2}, Софронова С.И.^{1, 2}, Гайнуллина Д.К.^{1, 2}, Борзых А.А.¹, Мартьянов А.А.^{1, 2}

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

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: ost.msu@gmail.com

Кровоснабжение различных органов и тканей должно быть адекватным их метаболическим потребностям. Ярким примером метаболических изменений, происходящих в организме на протяжении всей жизни, является физическая нагрузка. При физической нагрузке умеренной интенсивности основным источником энергообеспечения мышц служат аэробные метаболические процессы, поэтому такая нагрузка сопряжена с резким повышением потребления питательных веществ и O_2 работающими мышцами и многократным увеличением мышечного кровотока – в десятки раз [1]. Такие глобальные изменения скорости кровотока обусловлены слаженной работой многих регуляторных механизмов, связанных с механическим влиянием сокращающихся мышц, повышением напряжения сдвига на эндотелии, влиянием продуктов тканевого обмена и регуляторных молекул, которые секретируются клетками сосудистой стенки, окружающей ткань и форменными элементами крови [1, 2]. Среди прочих механизмов особенно важна секреция вазоактивных веществ из эндотелиальных клеток. Набор секретируемых эндотелием соединений очень многообразен, и ключевую роль среди них играет оксид азота (NO), продуцентом которого в здоровом организме является эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) [3, 4].

Эндотелий – не единственный источник вазоактивного NO. Например, сами клетки скелетной мышцы и/или вазомоторные нервные волокна также содержат NO-синтазу нейронального типа (nNOS), т.е. они могут выделять NO, вызывающий расширение сосудов [5]. Кроме того, источником NO являются эритроциты, в которых он образуется в результате нескольких реакций: восстановления из нитритов плазмы с участием дезоксигемоглобина [6] или карбоангидразы [7] или же благодаря наличию в эритроцитах eNOS [8].

И все же продукцию NO в сосудистом русле в основном связывают с эндотелием. Считают, что она служит маркером нормального функционального состояния эндотелия: устранение эффектов NO в здоровом организме (например, путем фармакологической блокады eNOS) ведет к сужению сосудов и повышению уровня системного артериального давления [9]. В данной статье будут рассмотрены

физиологические механизмы, регулирующие продукцию NO в сосудистом русле при физической нагрузке и в результате длительной тренировки аэробного характера, в том числе роль тиреоидных гормонов в регуляции eNOS и обеспечении работоспособности скелетных мышц.

Регуляция активности eNOS в эндотелии сосудов

eNOS – это основная NO-синтаза в сосудистой стенке и содержится она преимущественно в эндотелии [10]. Она связывается с наружной мембраной эндотелиальной клетки в особых впячиваниях, caveолах, где сосредоточено большое количество различных ионных каналов и рецепторов. Такая локализация фермента обеспечивает его функциональную связь с рецепторами и каналами, что облегчает регуляцию активности eNOS. В caveолах же локализуется белок caveолин, который тормозит активность фермента [11].

Функциональная активность эндотелиальной NO-синтазы зависит от количества молекул в клетке (уровня экспрессии гена eNOS) и от ее активности. Следует отметить, что синтез новых молекул белка сравнительно длительный, поэтому он используется для обеспечения долговременных изменений продукции NO, например, при адаптации сосудистой системы к физической нагрузке или же к высокогорной гипоксии. Для быстрого контроля синтеза NO используются другие механизмы: изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и сайт-специфическое фосфорилирование.

Исходно eNOS была охарактеризована именно как Ca^{2+} /кальмодулин-зависимый фермент, который обладает низкой активностью при $[Ca^{2+}]_i$, характерной для неактивированных клеток. Повышение концентрации Ca^{2+} до определенного порогового уровня служит неперенным условием отщепления эндотелиальной NO-синтазы от caveолина и ее перехода в активное состояние [11]. Вход Ca^{2+} в эндотелиальные клетки происходит в основном через неселективные катионные каналы суперсемейства TRP (transient receptor potential). В эндотелии были обнаружены разные члены этого суперсемейства, в том числе canonical и vanilloid (TRPC и TRPV соответственно). Было показано, что

эндотелиальные клетки экспрессируют как минимум 6 типов TRPC-каналов и 1 тип TRPV (TRPV4) [12]. TRPV4-каналам в настоящее время отводится ключевая роль в эндотелий-зависимой регуляции тонуса артериальных сосудов [13, 14].

Вместе с тем некоторые протеинкиназы могут активировать eNOS и при неизменном уровне Ca^{2+} в клетке, однако полное удаление ионов Ca^{2+} из цитозоля приводит к блокированию таких ответов [11]. Говорят, что фосфорилирование изменяет способность eNOS активироваться под действием кальция. Протеинкиназы присоединяют остатки фосфорной кислоты к строго определенным аминокислотным остаткам молекулы eNOS, среди которых наиболее важны серин в положении 1177 (Ser1177) и треонин в положении 495 (Thr495). Сайт Ser1177 считается основным местом активации eNOS. Известно, что степень его фосфорилирования быстро растет под действием важных регуляторных факторов: напряжения сдвига, брадикинина, фактора роста сосудистого эндотелия и эстрадиола. Фосфорилирование eNOS по этому сайту могут осуществлять Akt, АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК), протеинкиназа А (РКА), – кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMK II) и др. [3, 11]. Фосфорилирование по сайту Thr495, напротив, уменьшает активность фермента. Такое негативное влияние может усиливаться при некоторых патологических состояниях – окислительном стрессе, сахарном диабете и др. [3, 11], в результате повышения активности протеинкиназы С (РКС) и Rho-киназы. Напротив, при некоторых нормальных физиологических воздействиях происходит дефосфорилирование Thr495, благодаря чему повышается сродство eNOS к Ca^{2+} и, следовательно, увеличивается ее активность. Таким образом, интенсивность работы eNOS в эндотелиальных клетках может динамично регулироваться уровнем Ca^{2+} и фосфорилированием/дефосфорилированием под действием разных протеинкиназ. Это в конечном счете обеспечивает тонкую регуляцию синтеза оксида азота и соответственно его физиологических эффектов на сердечно-сосудистую систему.

Регуляция продукции NO при мышечной работе и тренировке выносливости

Ключевым фактором, влияющим на продукцию NO в сосудах, служит напряжение сдвига, которое возникает на поверхности эндотелия при движении крови по сосуду [10, 15]. Этот стимул передается к локализованной внутри клеток эндотелиальной NO-синтазе через активацию механочувствительных каналов и вход Ca^{2+} . Другой вариант передачи – посредством повышения активности протеинкиназы Akt и с последующим фосфорилированием eNOS (по сайту Ser1177). Влияние напряжения сдвига обеспечивает постоянную секрецию эндотелием

большинства сосудов небольших количеств NO, но при физической нагрузке продукция NO многократно возрастает.

Дополнительную активацию эндотелиальной NO-синтазы при продолжительной мышечной работе обеспечивает АМПК. Этот фермент называют «сенсором энергетического статуса клеток», так как он активируется при повышении в цитоплазме клетки соотношения АМФ/АТФ, т.е. когда расход энергии начинает превышать ее образование [16]. В эндотелии артериол, расположенных внутри интенсивно сокращающихся скелетных мышц, это может происходить в результате гипоксии – мышечные клетки потребляют много O_2 , и его не хватает эндотелию сосудов. В эндотелии более крупных артериальных сосудов активация АМПК возможна при увеличении напряжения сдвига, т.е. при усилении притока крови к работающим мышцам [15]. Активированная протеинкиназа фосфорилирует eNOS по сайту Ser1177, продукция NO увеличивается и сосуды расширяются.

Длительные или многократные воздействия факторов физической нагрузки увеличивают не только активность eNOS, но и содержание этого фермента в эндотелии сосудов: известно, что с помощью аэробной тренировки можно значительно улучшить работу эндотелия без фармакологических вмешательств.

Влияние тренировки на эндотелий-зависимое расслабление артериальных сосудов мышц исследовано в большом количестве работ. Например, было показано, что у крыс тренировка в аэробном режиме приводит к увеличению эндотелий-зависимой дилатации артериол 1-го порядка из камбаловидной и икроножной мышц при действии ацетилхолина или брадикинина, а после блокады синтеза NO различия между контрольными и тренированными животными исчезают [17]. В артериолах обеих мышц экспрессия eNOS у тренированных животных была увеличенной по сравнению с контролем. Таким образом, увеличение эндотелий-зависимого расслабления артериол после тренировки обусловлено повышением продукции NO, что обеспечивается ростом экспрессии eNOS в артериолах обеих мышц.

Выраженность изменений эндотелия в мышечных сосудах зависит от их метаболических характеристик, т.е. от участия в тренировочных движениях. Авторы работы [18] исследовали влияние аэробной тренировки на расслабление артериол, выделенных из красной (оксидативной) и белой (гликолитической) частей икроножной мышцы крысы, и показали, что тренировка приводит к увеличению эндотелий-зависимой дилатации артериол из красной части, но не влияет на эндотелий-зависимую дилатацию артериол из белой части. В этой же работе было продемонстрировано, что тренировка в

аэробном режиме нагрузки приводит к увеличению чувствительности эндотелия не только к фармакологической стимуляции, но и к напряжению сдвига: поток-зависимое расслабление артериол из белой части икроножной мышцы не изменяется, а артериол из красной части – увеличивается. Экспрессия eNOS также мало изменялась в артериолах белой части, но возрастала в сосудах красной части мышцы.

При тренировке с переменной интенсивностью, включающей чередование интервалов с низкой и высокой (сопряженной с активацией гликолиза в мышечных волокнах) нагрузкой, эндотелий-зависимое расслабление увеличивается в артериолах мышц, состоящих преимущественно из гликолитических волокон [19]. В этой работе было показано, что такая интервальная тренировка приводит к увеличению эндотелий-зависимого расслабления артериол, питающих кровью белую часть медиальной головки икроножной мышцы, и повышению в них экспрессии eNOS. Таким образом, при интервальной тренировке функциональные изменения эндотелия развиваются в гликолитических мышцах.

Системные эффекты физической тренировки в сосудистом русле: роль циркулирующих факторов

Выше было рассмотрено, что изменения резистивных артерий при физической тренировке зависят от вида и интенсивности нагрузки: увеличение эндотелий-зависимого расслабления и экспрессии eNOS наиболее выражены в артериолах мышц, которые задействованы при выполнении тренировочной нагрузки. Вместе с тем известно, что путем регулярных физических тренировок можно улучшить функцию эндотелия не только в скелетных мышцах и сердце, которые при работе интенсивно снабжаются кровью, но и в органах, напрямую не задействованных в тренировке, в неработающих мышцах, а также в головном мозге, кишечнике, коже и т.д. [20]. Это говорит о том, что помимо влияния потока крови и гипоксии имеются и другие механизмы регуляции eNOS. Среди них ведущая роль принадлежит гормонам, которые продуцируются железами внутренней секреции, транспортируются кровью и распознают клетки-мишени в различных органах по наличию специальных рецепторов. Из гормонов, которые могут влиять на функцию эндотелия при физической нагрузке, отметим гормон роста (соматотропный гормон), который секретируется гипофизом. Как сам по себе, так и через свои посредники, инсулин-подобные факторы роста, гормон роста увеличивает синтез белка эндотелиальной NO-синтазы и ее активность [21]. По всей видимости, такое влияние также связано с активацией киназы Akt.

Активация eNOS в эндотелии артерий при физической нагрузке может происходить и под

действием адреналина (через β -адренорецепторы и PKA) или тестостерона, который под действием локализованного в сосудистой стенке фермента ароматазы может превращаться в эстрадиол – мощный стимулятор eNOS [21].

Важный, но малоизученный механизм регуляции eNOS в эндотелии сосудов – это ее зависимость от влияния тиреоидных гормонов. Тиреоидные гормоны являются мощными регуляторами многих процессов в организме, их эффекты осуществляются в основном на уровне транскрипции различных генов. Однако в последнее время появились данные о существовании быстрых негеномных влияний на гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов. Известно, что гипер- и гипотиреоз в организме человека и животных сопровождается разнонаправленными изменениями сопротивления периферических сосудов [22]. При нарушениях работы щитовидной железы в эндотелии сосудов меняется интенсивность синтеза NO: при гипертиреозе повышается, а при гипотиреозе снижается.

Синтез тиреоидных гормонов, их рецепторы и основные эффекты

Тиреоидные гормоны синтезируются в клетках стенки фолликулов щитовидной железы в виде предшественника – йодированного тироглобулина. Ионы йода транспортируются в фолликулярные клетки против электрохимического градиента через Na^+ , I-котранспортер, градиент Na^+ для работы которого обеспечивает Na^+ , K^+ -АТФаза. Нарушения в работе транспортера ведут к развитию гипотиреоза. Субстрат биосинтеза тиреоидных гормонов – тироглобулин, крупный димерный белок, на одной субъединице которого может синтезироваться до 5 молекул гормона. Йодирование тироглобулина происходит под действием фермента тиропероксидазы, которая катализирует окисление йодида до атомарного йода, йодирование остатков тирозина и образование феноксиэфирных связей между остатками тирозина. Йодированный тироглобулин запасается в полости фолликула и затем в результате пиноцитоза захватывается фолликулярными клетками, где подвергается гидролизу в лизосомах с участием протеиназ – катепсинов и образующиеся при этом тиреоидные гормоны высвобождаются в кровь [23, 24].

Основным тиреоидным гормоном, секретлируемым щитовидной железой, является сравнительно малоактивный тироксин (T_4), а более активный гормон, трийодтиронин (T_3), на 80 % образуется при 5'-дейодировании T_4 в периферических тканях [24]. Дейодирование T_4 осуществляют 3 типа дейодиназ: D1, D2 и D3. Они представляют собой белки с молекулярной массой 29–33 кДа и содержат в активном центре редкую аминокислоту селеноцистеин, наличие которой критично для катализируемой

ими реакции. Нормальная каталитическая активность связана с гомодимеризацией дейодиназ. D1 и D3 локализируются в плазматической мембране, в то время как D2 находится в эндоплазматическом ретикулуме [25].

D1 может катализировать дейодирование и наружного, и внутреннего колец йодтиронинов. Она экспрессируется в печени, почках, гипофизе и щитовидной железе и положительно регулируется тиреоидными гормонами. D3 катализирует дейодирование только во внутреннем кольце и является главным инактиватором T_3 и T_4 . Она экспрессируется в головном мозге и в плаценте и защищает ткани от избыточного действия тиреоидных гормонов. Экспрессия D3 положительно регулируется T_3 и T_4 . D2 катализирует дейодирование только наружного кольца йодтиронинов, ее локализация в эндоплазматическом ретикулуме обеспечивает генерацию T_3 в непосредственной близости от ядра клетки. D2 экспрессируется во многих тканях организма и обеспечивает локальный синтез T_3 . В отличие от других изоформ, она негативно регулируется тиреоидными гормонами и поэтому подвергается зависимой от субстрата быстрой протеолитической деградации, что способствует сглаживанию колебаний уровня гормонов в периферических тканях [25].

Рецепторы тиреоидных гормонов относятся к суперсемейству ядерных рецепторов. Существует несколько типов рецепторов, которые делят на α - и β -формы на основе сходства аминокислотных последовательностей и хромосомной локализации. У человека ген $TR\beta$ расположен в хромосоме 3 и кодирует 3 T_3 -связывающие изоформы (β_1 , β_2 и β_3). $TR\beta_1$ экспрессируется преимущественно в почках, печени, мозге, сердце и щитовидной железе. Изоформы $TR\beta_2$ и $TR\beta_3$ менее распространены и экспрессируются в мозге, внутреннем ухе и в почках, печени и легких соответственно. Ген $TR\alpha$ у человека расположен в хромосоме 17 и кодирует одну T_3 -связывающую изоформу $TR\alpha_1$ и 2 ее сплайс-варианта ($TR\alpha_2$ и $TR\alpha_3$), которые не могут связывать тиреоидные гормоны. $TR\alpha_1$ экспрессируется во многих тканях – мозге, почках, печени, скелетных мышцах, легких и сердце [26]. Изоформа $TR\alpha_1$ является доминирующей в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [27].

T_3 связывается с ядерными рецепторами с большей аффинностью, чем T_4 . При связывании лиганда рецепторы гомодимеризуются или образуют гетеродимеры с рецептором X ретиноевой кислоты (RXR) и ядерным рецептором ROR α . Затем происходит связывание с тиреоид-чувствительными элементами (ТЧЭ) в промоторном регионе генов, что приводит к усилению или подавлению транскрипции, причем гетеродимеризация с RXR значительно увеличивает степень связывания с ТЧЭ, аффинность TR к T_3 и активацию транскрипции [28].

Наряду с эффектами тиреоидных гормонов на транскрипцию генов, известно и о наличии негеномных путей их действия. В частности, ядерные рецепторы тиреоидных гормонов могут опосредовать их эффекты и в цитоплазме [27]. Кроме того, структурный белок плазматической мембраны интегрин $\alpha\beta_3$ имеет сайт связывания для йодтиронинов. Взаимодействуя с этим белком, тиреоидные гормоны стимулируют митоген-активируемые протеинкиназы ERK1/2 и, таким образом, пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез. Также было показано, что T_3 может активировать сигнальный путь PI3K/Akt [26].

В целом регуляторные эффекты T_4 и T_3 можно обозначить 2 стратегическими направлениями: во-первых, регуляция процессов роста и развития и, во-вторых, регуляция обмена веществ в организме [24, 29]. Влияние тиреоидных гормонов на процессы развития затрагивает практически все клетки, ткани, органы и системы организма, участвуя в их дифференцировке и последующем развитии. Под контролем тиреоидных гормонов осуществляются процессы углеводного, белкового и жирового обмена в течение всей жизни организма. В связи с этим неудивительно, что в сферу влияния этих гормонов входит функционирование автономной нервной системы, а также всех висцеральных органов.

Влияние тиреоидных гормонов на активность и экспрессию eNOS

Тиреоидные гормоны могут оказывать прямое вазорелаксирующее влияние, например, на артерии брыжейки крысы [30]. В этих экспериментах предварительная инкубация артерий с ингибитором NO-синтазы приводила к значимому снижению эффектов тиреоидных гормонов. Следует, однако, отметить, что такое влияние гормонов проявлялось лишь в высоких концентрациях, значительно превышающих их концентрации в плазме крови.

Физиологическая регуляция тонуса сосудов тиреоидными гормонами имеет долговременный характер и заключается в изменении генетической экспрессии и/или активности белков – ключевых регуляторов тонуса сосудов. Хроническое (в течение 3–4 мес) введение T_3 в высоких дозах приводит к увеличению эндотелий-зависимого расслабления изолированных препаратов грудной аорты крыс, что указывает на изменения в функционировании эндотелия при гипертиреозе [31]. Ca^{2+} -зависимая активность и экспрессия белка eNOS в препаратах аорты крыс с гипертиреозом значимо выше, чем у крыс с гипотиреозом [32]. Аналогично, в работе [33] хронический гипертиреоз значимо увеличивал активность eNOS в аорте, а хронический гипотиреоз, наоборот, сильно ее снижал по сравнению с эутиреоидными крысами. В экспериментах на бедренной артерии крысы гипертиреоз также приводил к

увеличению эндотелий-зависимого расслабления [34]. Влияние T_3 на эндотелий было заметным и в том случае, если длительность воздействия составляла всего 3 сут [35], хотя повышения экспрессии белка eNOS при этом еще не наблюдалось.

Механизмы влияния тиреоидных гормонов на эндотелий сосудов были подробно изучены в работе [27]. Авторы показали, что основной изоформой рецепторов тиреоидных гормонов в эндотелиальных клетках является $TR\alpha_1$. При связывании лиганда $TR\alpha_1$ взаимодействует с регуляторной субъединицей PI3K, и далее происходит быстрая активация киназы Akt. Инкубация эндотелиальных клеток с T_3 приводила к увеличению фосфорилирования eNOS и ее активности. Физиологическую важность такого сигнального пути авторы продемонстрировали тем, что T_3 вызывал значимое снижение артериального давления как у контрольных, так и у гипотиреоидных мышей, причем такой эффект не наблюдался у мышей с отсутствием гена eNOS. Таким образом, в этой работе было показано, что *in vitro* и *in vivo* T_3 быстро активирует eNOS через сигнальный путь $TR\alpha_1$ /PI3K/Akt [27].

Интересно, что тиреоидный статус организма может оказывать влияние на активность NO-пути не только в эндотелии, но и в гладкой мышце сосудов. В гладкомышечных клетках аорты у крыс с гипертиреозом был обнаружен больший прирост концентрации цГМФ в ответ на стимуляцию донором NO, чем у животных с гипотиреозом, что свидетельствует о повышении чувствительности гладкой мышцы к NO под действием тиреоидных гормонов [32]. Кроме того, негеномное влияние тиреоидных гормонов на гладкомышечные клетки может индуцировать в них продукцию NO. Так, на препаратах изолированной аорты с удаленным эндотелием было показано, что инкубация с T_3 приводит к уменьшению сокращения в ответ на фенилэфрин, которое связано с синтезом NO в гладкой мышце [36]. В этой же работе было показано увеличение продукции NO в культуре гладкомышечных клеток аорты под действием T_3 в результате с активации сигнального пути PI3K/Akt, увеличения экспрессии всех 3 изоформ NOS [36].

Напротив, хронический гипотиреоз сопровождается уменьшением реакций эндотелий-зависимого расслабления. В работе [37] при перфузии изолированной почки расслабление артериального русла у крыс с гипотиреозом было менее выраженным, чем в контроле, причем различие между 2 группами животных существенно уменьшалось при блокаде eNOS. Более того, хотя изменение перфузионного давления в ответ на ангиотензин II у 2 групп животных исходно не различалось, ингибирование eNOS приводило к значительному усилению ответов только в почке контрольных крыс и не влияло на ответы у крыс с гипотиреозом, что можно объяснить

снижением тонической или индуцируемой ангиотензином II продукции NO при гипотиреозе.

Уменьшение реакций расслабления артерий при гипотиреозе может быть связано со снижением уровня экспрессии eNOS [32], а также со снижением биодоступности NO в результате окислительного стресса [38].

Рассмотренные выше данные литературы говорят о том, что тиреоидные гормоны оказывают значимое влияние на функционирование эндотелия артерий разного типа. В зависимости от тиреоидного статуса в NO-зависимой регуляции тонуса артерий могут происходить значительные перестройки, что ведет к изменению сопротивления сосудов и может проявляться как на регионарном, так и на системном уровне.

Влияние физической нагрузки на содержание тиреоидных гормонов в крови

Исходя из потенцирующего влияния тиреоидных гормонов на активность NO-пути в эндотелии сосудов логично было бы ожидать повышения активности этой системы при физической нагрузке. Следует, однако, отметить, что это наблюдается не всегда и в конечном итоге характер изменения активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси зависит от параметров нагрузки и ее субъективной переносимости.

При сравнении эффектов 45-минутной беговой нагрузки средней интенсивности (65 % максимального потребления кислорода – МПК) и нагрузки с переменной интенсивностью (чередование 90-секундных интервалов бега при 100–110 % МПК и 40 % МПК) у спортсменов наблюдалось сопоставимое повышение содержания свободного T_3 и свободного T_4 в крови [39]. Однако восстановление гормонального фона после нагрузки происходило по-разному: через 12 ч после тренировочного занятия с постоянной нагрузкой концентрации обоих гормонов восстанавливались до исходного уровня, а после занятия в интервальном режиме они падали ниже нормы, причем выраженность такого падения обратно коррелировала с повышением содержания кортизола в крови [39].

Таким образом, при слишком интенсивной мышечной работе активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси может снижаться в результате развития стресс-реакции. Об этом же говорят результаты исследования гормонального фона у интенсивно тренирующихся детей и подростков, у которых состояние перетренированности также часто бывает сопряжено со снижением содержания тиреоидных гормонов в крови [40]. Следует отметить, что, помимо стресс-реакции, интенсивные тренировки сопряжены со значительным расходом энергии и, следовательно, уменьшением содержания жировой ткани, которая продуцирует гормон

лептин, важный регулятор энергетического обмена. Показано, что как стресс, так и снижение содержания лептина тормозят выработку тиролиберина и тем самым приводят к подавлению тиреоидной функции [41].

Сходные заключения о влиянии стресса и энергетического баланса в организме могут быть сделаны при анализе результатов, полученных в экспериментах на животных. Было показано, что изнуряющая тренировка крыс на беговой дорожке может сопровождаться очень значительным снижением содержания в крови тиреотропного гормона, T_4 и T_3 [42], тогда как тренировка в бесстрессовых условиях (произвольный бег в колесе) таких изменений не вызывает [43], или же они более сглаженные, когда эффект снижения продукции тиреотропного гормона компенсируется более длительным временем циркуляции тиреоидных гормонов в крови [44].

Влияние тиреоидных гормонов на аэробную работоспособность скелетных мышц

Нарушения работы щитовидной железы сопровождаются снижением физической работоспособности скелетных мышц и организма в целом в результате изменения как самих мышц, так и их сосудистого русла. Тиреоидные гормоны играют важную роль в формировании взрослого миозинового фенотипа скелетных мышц: при нормальном тиреоидном статусе и интактной иннервации формируется быстрый фенотип, а для поддержания медленного фенотипа мышечных волокон необходимы специфический (низкочастотный) паттерн разрядной активности моторных волокон и соответствующие динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в цитоплазме и сократительная активность [45]. Известно, что при дифференцировке мышечных волокон сигнальные пути, регулирующие экспрессию тяжелых цепей миозина и ферменты энергообеспечения мышечной работы, сопряжены друг с другом [46], но при гипер- и гипотиреозе эти связи искажаются в результате прямого влияния тиреоидных гормонов на мышечные волокна. Так, у животных с гипертиреозом увеличивается доля быстрых волокон [42], но вместе с тем и окислительный потенциал мышц [47]. Однако при гипертиреозе мышечные сокращения все равно сопровождаются значительным накоплением лактата и H^+ [48] и аэробная работоспособность мышц снижается. Напротив, снижение секреторной активности щитовидной железы ведет к увеличению доли медленных мышечных волокон, но, в отличие от нормальной ситуации, окислительный потенциал мышц не увеличивается, что связано с негативным влиянием гипотиреоза на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, содержание карнитина и др. [49, 50]. В итоге гипотиреоз также ведет к снижению аэробной работоспособности мышц и организма в целом [48].

Известно, что закисление мышечного интерстиция является одним из механизмов рабочей гиперемии в скелетных мышцах [1]. Однако при гипотиреозе это воздействие не сопровождается соответствующим увеличением сосудистой проводимости. Напротив, повышение кровотока при аэробной нагрузке в мышцах у крыс с гипотиреозом не так значительно, как у эутиреоидных животных [51]. Таким образом, при гипотиреозе оказываются сниженными и доставка кислорода к мышцам, и его утилизация в митохондриях мышечных волокон, что неизбежно ведет к снижению аэробной работоспособности скелетных мышц.

В заключение отметим, что тиреоидный статус организма может влиять на кровоснабжение скелетных мышц и через влияние на системную гемодинамику. Например, недостаточное кровоснабжение работающих мышц при гипотиреозе может быть обусловлено уменьшением поступления к ним крови в результате нарушения насосной функции сердца [52]. Известно, что тиреоидные гормоны также оказывают влияние на активность автономной нервной системы [53] и другие важные процессы в сердечно-сосудистой системе. Механизмы таких эффектов тиреоидных гормонов и их регуляторные последствия будут рассмотрены в наших следующих работах.

Выводы

1. Стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на экспрессию и активность eNOS в сосудах скелетных мышц можно считать одним из механизмов, обеспечивающих регуляцию скорости кровотока в мышцах в соответствии с их метаболическими потребностями.

2. Повышение уровня тиреоидных гормонов в крови может быть одним из способов долговременной адаптации сосудистого русла мышц к условиям повышенного кровоснабжения при тренировках аэробного характера, но лишь в том случае, если тренировочные занятия не сопровождаются выраженным стрессом и/или истощением энергетических ресурсов организма.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект №14-15-00704.

Список литературы

1. Sarelius I., Pohl U. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms // Acta Physiol. (Oxf). 2010. V. 199. № 4. P. 349–365.
2. Laughlin M.H., Korzick D.H. Vascular smooth muscle: integrator of vasoactive signals during exercise hyperemia // Med. Sci. Sports Exerc. 2001. V. 33. № 1. P. 81–91.

3. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 4. С. 88–102.
- Gaynullina D.K., Kiryukhina O.O., Tarasova O.S. Nitric oxide in vascular endothelium: control of production and mechanisms of action // Uspexhi fiziologicheskikh nauk. 2013. V. 44. № 4. P. 88–102.
4. Bruckdorfer R. The basics about nitric oxide // Mol. Aspects Med. 2005. V. 26. № 1–2. P. 3–31.
5. Tschakovsky M.E., Joyner M.J. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2008. V. 33. № 1. P. 151–161.
6. Jensen F.B. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow // J. Exp. Biol. 2009. V. 212. № 21. P. 3387–3393.
7. Fens M.H., Larkin S.K., Oronsky B. et al. The capacity of red blood cells to reduce nitrite determines nitric oxide generation under hypoxic conditions // PLoS One. 2014. V. 9. № 7. P. e101626.
8. Cortese-Krott M.M., Kelm M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: Key to a new erythrocrine function? // Redox. Biol. 2014. V. 2. P. 251–258.
9. Медведева Н.А., Гаврилова С.А., Графов М.А. и др. Секреторная функция эндотелия как фактор регуляции сосудистого тонуса в норме и при патологии сердечно-сосудистой системы // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2001. Т. 87. № 11. С. 1518–1526.
- Medvedeva N.A., Gavrilova S.A., Grafov M.A. et al. Secretory function of the endothelium as a factor of vascular tone regulation in the norm and in cardiovascular pathology // Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2001. V.87. № 11. P. 1518–1526.
10. Balligand J.-L., Feron O., Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues // Physiol. Rev. 2009. V. 89. № 2. P. 481–534.
11. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS // Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 2010. V. 459. № 6. P. 793–806.
12. Nilius B., Droogmans G., Wondergem R. Transient receptor potential channels in endothelium: solving the calcium entry puzzle? // Endothelium. 2003. V. 10. № 1. P. 5–15.
13. Earley S., Pauyo T., Drapp R. et al. TRPV4-dependent dilation of peripheral resistance arteries influences arterial pressure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. V. 297. № 3. P. H1096–H1102.
14. Köhler R., Pauyo T., Drapp R. et al. Evidence for a functional role of endothelial transient receptor potential V4 in shear stress-induced vasodilatation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. V. 26. № 7. P. 1495–1502.
15. Мелькумянц А.М. О роли эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции сопротивления артериальных сосудов // Успехи физиол. наук. 2012. Т. 43. № 4. С. 45–58.
- Mel'kumyants A.M. Role of endothelial glycocalyx in mechanogenic control of arterial hydraulic resistance // Uspexhi fiziologicheskikh nauk. 2012. V. 43. № 4. P. 45–58.
16. Hardie D.G., Ashford M.L.J. AMPK: regulating energy balance at the cellular and whole body levels // Physiol. (Bethesda). 2014. V. 29. № 2. P. 99–107.
17. Spier S.A., Delp M.D., Meininger C.J. et al. Effects of ageing and exercise training on endothelium-dependent vasodilatation and structure of rat skeletal muscle arterioles // J. Physiol. 2004. V. 556. № 3. P. 947–958.
18. McAllister R.M., Jasperse J.L., Laughlin M.H. Nonuniform effects of endurance exercise training on vasodilation in rat skeletal muscle // J. Appl. Physiol. 2005. V. 98. № 2. P. 753–761.
19. Laughlin M.H., Woodman C.R., Schrage W.G. et al. Interval sprint training enhances endothelial function and eNOS content in some arteries that perfuse white gastrocnemius muscle // Ibid. 2004. V. 96. № 1. P. 233–244.
20. Padilla J., Simmons G.H., Bender S.B. et al. Vascular effects of exercise: endothelial adaptations beyond active muscle beds // Physiol. (Bethesda). 2011. V. 26. № 3. P. 132–145.
21. Duckles S.P., Miller V.M. Hormonal modulation of endothelial NO production // Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 2010. V. 459. № 6. P. 841–851.
22. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system // Med. Clin. North Am. 2012. V. 96. № 2. P. 257–268.
23. Manna D., Roy G., Mughesh G. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action // Acc. Chem. Res. 2013. V. 46. № 11. P. 2706–2715.
24. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. М., 2006.
- Smirnov A.N. The elements of endocrine control. Moscow, 2006.
25. Gereben B., Zavacki A.M., Ribich S. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling // Endocr. Rev. 2008. V. 29. № 7. P. 898–938.
26. Cheng S.-Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions // Ibid. 2010. V. 31. № 2. P. 139–170.
27. Hiroi Y., Kim H.-H., Ying H. et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. V. 103. № 38. P. 14104–14109.
28. Tsai M., Malley B.W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members // Ann. Rev. Biochem. 1994. V. 63. P. 451–486.
29. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism // Physiol. Rev. 2014. V. 94. № 2. P. 355–382.
30. Zwaveling J., Pfaffendorf M., van Zwieten P. et al. The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries // Fundam. Clin. Pharmacol. 1997. V. 11. № 1. P. 41–46.
31. McAllister R.M., Grossenburg V.D., Delp M.D. Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses // Am. J. Physiol. 1998. V. 274. № 5. P. 946–953.

32. McAllister R.M., Albarracin I., Price E.M. et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels // *J. Endocrinol.* 2005. V. 185. № 1. P. 111–119.
33. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R. et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. V. 147. № 1. P. 117–122.
34. Deng J., Zhao R., Zhang Z., Wang J. Changes in vasoreactivity of rat large- and medium-sized arteries induced by hyperthyroidism // *Exp. Toxicol. Pathol.* Elsevier. 2010. V. 62. № 3. P. 317–322.
35. Iwata T., Honda H. Acute hyperthyroidism alters adrenoceptor- and muscarinic receptor-mediated responses in isolated rat renal and femoral arteries // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 493. № 1–3. P. 191–199.
36. Carrillo-Sepúlveda M.A., Ceravolo G.S., Fortes Z.B. et al. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes // *Cardiovasc. Res.* 2010. V. 85. № 3. P. 560–570.
37. Moreno J.M., Wangenstein R., Sainz J. et al. Role of endothelium-derived relaxing factors in the renal response to vasoactive agents in hypothyroid rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 285. № 1. P. E182–E188.
38. Viridis A., Colucci R., Fornai M. et al. Inducible nitric oxide synthase is involved in endothelial dysfunction of mesenteric small arteries from hypothyroid rats // *Endocrinol.* 2009. V. 150. № 2. P. 1033–1042.
39. Hackney A.C., Kallman A., Hosick K.P. et al. Thyroid hormonal responses to intensive interval versus steady-state endurance exercise sessions // *Hormones (Athens)*. 2012. V. 11. № 1. P. 54–60.
40. Kanaka-Gantenbein C. The impact of exercise on thyroid hormone metabolism in children and adolescents // *Horm. Metab. Res.* 2005. V. 37. № 9. P. 563–565.
41. Popovic V., Duntas L.H. Leptin, TRH and ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise // *Horm. Metab. Res.* 2005. V. 37. № 9. P. 533–537.
42. Wahrmann J.P., Fulla Y., Rieu M. et al. Altered myosin isoform expression in rat skeletal muscles induced by a changed thyroid state // *Acta Physiol. Scand.* 2002. V. 176. № 3. P. 233–243.
43. Katzeff H.L., Bovbjerg D., Mark D.A. Exercise regulation of triiodothyronine metabolism // *Am. J. Physiol.* 1988. V. 255. № 6. P. E824–E828.
44. Uribe R.M., Jaimes-Hoy L., Ramírez-Martínez C. et al. Voluntary exercise adapts the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male rats // *Endocrinol.* 2014. V. 155. № 5. P. 2020–2030.
45. Matsakas A., Patel K. Skeletal muscle fibre plasticity in response to selected environmental and physiological stimuli // *Histol. Histopathol.* 2009. V. 24. № 5. P. 611–629.
46. Hawley J.A., Jaimes-Hoy L., Ramírez-Martínez C. et al. Integrative Biology of Exercise // *Cell.* 2014. V. 159. № 4. P. 738–749.
47. Bahi L., Garnier A., Fortin D. et al. Differential effects of thyroid hormones on energy metabolism of rat slow- and fast-twitch muscles // *J. Cell. Physiol.* 2005. V. 203. № 3. P. 589–598.
48. Zarzeczny R., Garnier A., Fortin D. et al. Influence of thyroid hormones on exercise tolerance and lactate threshold in rats // *J. Physiol. Pharmacol.* 1996. V. 47. № 3. P. 503–513.
49. Rossmeisl J.H., Duncan R.B., Inzana K.D. et al. Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs // *Am. J. Vet. Res.* 2009. V. 70. № 7. P. 879–889.
50. Zoll J., Ventura-Clapier R., Serrurier B., Bigard A.X. Response of mitochondrial function to hypothyroidism in normal and regenerated rat skeletal muscle // *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2001. V. 22. № 2. P. 141–147.
51. McAllister R.M., Delp M.D., Thayer K.A., Laughlin M.H. Muscle blood flow during exercise in sedentary and trained hypothyroid rats // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 269. № 6. P. H1949–H1954.
52. Bausch L., McAllister R.M. Effects of hypothyroidism on the skeletal muscle blood flow response to contractions // *J. Vet. Med.* 2003. V. 50. № 3. P. 117–122.
53. Foley C.M., McAllister R.M., Hasser E.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate // *Am. J. Physiol.* 2001. V. 280. № 5. P. H2061–H2068.

Поступила 05.12.2014

CONTROL OF NITROGEN OXIDE PRODUCTION BY THE VASCULAR ENDOTHELIUM DURING PHYSICAL EXERCISE: ROLE OF THYROID HORMONES

Tarasova O.S., Sofronova S.I., Gaynullina D.K., Borzhykh A.A., Martyanov A.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 55–62

УДК 616-036.12-08

УНИВЕРСАЛЬНАЯ ПРИЧИННОСТЬ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ИХ ЭТИОТРОПНОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ступаков Г.П., Симоненко В.Б., Щербинина Н.В.

Медицинский учебно-научный центр им. П.В. Мандрыка, Москва

E-mail: nv-proekt@yandex.ru

Хорошо известно, что с возрастом частота хронических заболеваний у человека возрастает. Космонавты, отправляясь в полеты, в ряде случаев могут иметь те или иные хронические заболевания, не препятствующие допуску к полету. С увеличением продолжительности полета риск обострения заболевания увеличивается. В условиях будущих длительных межпланетных полетов значимость хронических заболеваний и степень ремиссии будет значительно актуализироваться.

Установлено, что развитие хронических заболеваний связывают с различными внешними и внутренними факторами. Однако этиология ряда хронических заболеваний остается в значительной степени неопределенной и претерпевает изменения трактовки с появлением тех или иных новых научных фактов.

Теория этиологии заболеваний прошла ряд этапов становления – от утверждения об одной причине развития болезни (монокаузализм) до рассмотрения совокупности факторов, способствующих развитию заболевания при невозможности выделить ведущие из них (эквивалентность причин). Среди таких факторов принято выделять основные: экологические, генетические, аккумуляционные, онтогенетические [1]. Считается, что в реальной жизни происходит взаимопроникновение механизмов развития главных болезней. Однако в случае принятия теоретической концепции монокаузализма соответствующее общепризнанное лечение не приводит к обратному развитию хронического заболевания.

В модели взаимопроникновения механизмов развития хронических заболеваний причинно-следственные связи в развитии патологического процесса остаются в системе «черного ящика», этиологический фактор замаскирован, а метаболические изменения отличаются крайним разнообразием. В связи с этим признание метаболической природы основных заболеваний является вынужденной мерой при отсутствии четких свидетельств по выявлению их этиологического начала. Кроме того, несмотря на имеющийся большой массив фактологических данных и теоретических разработок, остается невыясненным такой принципиальный вопрос: влияет ли причина болезни на ранней ее стадии или на всем ее протяжении?

Не отрицая значимости вскрытых явлений при развитии хронических заболеваний внутренних органов, неизбежности реализации «нормальной» программы онтогенетических изменений и признавая важность выявленных закономерностей в течение болезней, можно заключить, что этиология хронических заболеваний в своей общей основе остается недостаточно раскрытой. Поэтому чрезвычайно важно определить закономерности перехода от здорового состояния организма к болезни по общим биологическим законам и разработать стратегию разрушения болезни.

Среди специалистов, занятых в системе образования и здравоохранения, ученых в области медико-биологических проблем, специалистов профилактической и клинической медицины понятие «разрушение здоровья» рассматривается как общепринятое и предельно понятное в качестве предвестника развития хронических заболеваний.

Мы впервые вводим в научный обиход понятие «разрушение хронических заболеваний» не в качестве новомодного выражения, а в качестве научно обоснованного понятийного аппарата, суть которого лежит в разрушении «фундамента» болезни, ее универсального причинного (этиологического) фактора, в результате чего болезнь купируется самостоятельно. Этим универсальным фактором является персистенция в организме патогенов вирусной, бактериальной и грибковой природы, образующих сообщества с «распределением ролей», приводящим к усилению патогенного действия на организм [2].

Для доказательства указанных положений потребовался ряд теоретических разработок и их практических внедрений. Были обоснованы общие теоретические и методические приемы анализа многокомпонентных характеристик состояний систем и организма человека с использованием унифицированных интегральных критериев оценки этих состояний, на основе математической модели были разработаны градации уровней здоровья. В результате была обоснована концепция, в соответствии с которой снижение уровня здоровья за счет непроизводительного рассеивания энергии (роста продукции энтропии) приводит к десинхронизации и ограничению межсистемного взаимодействия.

Обобщение приведенных положений позволило раскрыть универсальную причинность развития хронических заболеваний, включающих следующие положения [3, 4]:

- хронические заболевания являются результатом персистенции патогенов вирусной, бактериальной и грибковой природы в организме человека;
- персистенция патогенов вызывает развитие каскада нарушений иммунитета в виде следующих состояний: иммунодефицитных, иммунопатологических, аутоиммунных;
- персистенция патогенов вызывает поражение клеточных и тканевых структур органов и систем в виде воспалительных, деструктивных и склеротических изменений с формированием различных нозологических форм хронических заболеваний [2, 4].

У лиц с низким уровнем здоровья хронические заболевания развиваются на ранних стадиях жизненного цикла человека и с большей скоростью и тяжестью нарастания болезненной симптоматики, снижением надежности психической деятельности. При высоком уровне здоровья заболевания, как правило, проявляются в пожилом возрасте и слабо влияют на процессы интеллектуальной деятельности.

Для доказательства указанных положений здоровье человека рассматривали как иерархическую структуру с присущей ей надежностью и реализацией необходимых функций посредством системообразующего фактора. Этот фактор представляет собой вектор-цель, направленный на выполнение необходимой функции: физической деятельности, решение логически-смысловых задач, противодействие стресс-воздействиям, сложным социальным условиям, различным конфликтам и др.

Уровень здоровья человека в этих условиях является результирующей величиной от взаимодействия двух основных условий. С одной стороны, этот уровень является производной величиной генетически детерминированных процессов, хотя эта величина непостоянна и претерпевает снижение по времени. С другой стороны, помимо персистенции патогенов, влияние на здоровье оказывают природные, экологические, профессиональные, психологические и социальные факторы [5].

При определенной интенсивности и экспозиции этих факторов возможен выход за пределы заданной генетической детерминанты здоровья, т.е. снижение его уровня в конкретном отрезке времени становится связанным с воздействием внешних условий. Иначе говоря, выход за пределы генетической детерминанты здоровья составляет его фенотипическую компоненту.

Поведение организма как динамической системы может различаться в зависимости от внешних возмущений и времени их действия, иными словами занимать разное фазовое пространство. При этом фазовый портрет системы определяется характером

ее траекторий в этом пространстве. К примеру, фазы активации, торможения, истощения и др. реализуются посредством множественных траекторных, т.е. целевых переходных процессов различных подсистем организма.

Концепция разрушения хронических заболеваний строилась как на теоретических разработках, так и на методическом обосновании основной причины развития заболевания. Теоретические разработки показали, что при большинстве внешних воздействий или возмущений долгосрочное фазовое состояние системы или организма в целом может оставаться постоянным, хотя подсистемы меняют траекторные направления. В этом случае система или организм в исходном и конечном состояниях являются эквивалентными морфологически и функционально. При этом система интегрально не меняет своих пространственных характеристик за счет протекания внутренних периодических (автоколебательных) и гомеостатических (квазистатических) траекторных сдвигов, а также функциональных переходных процессов при нагрузочных воздействиях в допустимых диапазонах по интенсивности и продолжительности. Траекторные реакции могут инициировать образование функциональных многоуровневых прямых и обратных, положительных (синергических) и отрицательных (антагонистических) связей. В случае сохранения внутренней и внешней эквивалентности исходному состоянию система называется структурно устойчивой, поскольку изменение векторного поля по завершении реакции на внешнее возмущение системы в целом пренебрежительно мало [5]. Данный пример представляет собой первый вариант, при котором состояние организма оценивается как оптимальное.

Второй вариант заключается в том, что по завершении переходных процессов, связанных с внешними возмущениями, эквивалентность системы или организма в целом сохраняется, но возникают негативные изменения их параметров, грозящие потерей устойчивости. И даже в случае сохранения устойчивости организма ему может быть предопределена эволюция с другими качественными характеристиками. Данный вариант определяет субоптимальное состояние организма, с потенциальной возможностью утраты здоровья.

Третий вариант характеризует переход системы или организма из класса эквивалентности в класс квазиэквивалентности. Такой переход снижает устойчивость системы организма к внешним возмущениям, но целесообразен с точки зрения стабилизации утраты здоровья на более экономичном уровне. Данному варианту соответствует состояние предболезни.

Четвертый вариант представляет потерю системой или организмом структурной устойчивости с возникновением болезни или гибелью организма.

Состояние организма человека, обозначенное 2–4 вариантами фенотипирования, должно быть предметом исследования и учитываться в практике профилактической, восстановительной и клинической медицины. Сформированный понятийный аппарат, раскрывающий варианты и эффекты взаимодействия генетически детерминированных процессов в организме и процессов фенотипирования, позволяет перейти к формализации сущностных процессов утраты здоровья без чего нельзя обоснованно проводить мероприятия по восстановлению его уровня, разработки дополнительных определений и терминологий [6, 7].

Показатель уровня здоровья неразрывно связан с количественной оценкой гомеостаза, который можно характеризовать как гомеостатический потенциал. Терминологически статическую модель наличного гомеостаза можно назвать надежностью системы, под которой понимается число, характеризующее максимальные размеры области гомеостаза данной системы [5].

Фактически же область гомеостаза системы есть величина, изменяющаяся и зависящая как от процессов непроизводительного рассеивания энергии (энтропии), так и ее восстановления. Простейшее выражение этих процессов для фиксированных внешних и внутренних условий соответствует уравнению следующего вида:

$$A_T(t) = A_H[B2] - (V_{ЭВШ} \cdot t + V_{ЭВТ} \cdot t) + V_{ВВТ} \cdot T, \quad (1)$$

где A_T – область гомеостаза текущая; $V_{ЭВШ}$ – скорость продукции энтропии, связанной с внешними возмущениями; $V_{ЭВТ}$ – скорость продукции энтропии, связанной с внутренними процессами; $V_{ВВТ}$ – скорость восстановления, т.е. скорость парирования продукции энтропии процессами внутренней регуляции системы; t – время.

Приведенное обобщенное уравнение характеризует динамику изменения энтропийных и восстановительных процессов в организме с учетом их специфики применительно к биологической системе. Величина $V_{ЭВШ} + V_{ЭВТ}$ равна по модулю, но противоположна по знаку величине, которую можно охарактеризовать как жизнечность организма (системы). Дадим ей определение, охарактеризовав последовательно $V_{ЭВШ}$ и $V_{ЭВТ}$. С одной стороны, жизнечность есть функция организма, которая соответствует средневзвешенной характеристике максимальных скоростей расходования энергии в условиях фенотипирования. С другой стороны, жизнечность системы представляет функцию ее базисных резервов, которые соответствуют совокупности генетических, эволюционно запрограммированных процессов.

Одновременный учет в уравнении области гомеостаза и производных величин – скоростей продукции энтропии и восстановления придает

данному подходу системный характер, объединяющий понятия надежности и жизнечности организма.

Известно, что величина гомеостатического потенциала зависит от наличных максимальных размеров области гомеостаза, а также от скорости продукции энтропии и скорости ее парирования. Рассматривая сущностные характеристики скорости продукции энтропии, нужно иметь в виду не только скорость непроизводительного рассеивания энергии в чисто физическом плане, но и в значительной степени определяющих это рассеивание процессы десинхронизации межсистемного взаимодействия. В результате коэффициент полезного действия (КПД) ансамбля систем оказывается значительно меньше алгебраической суммы КПД отдельных систем.

Сущность десинхронизации заключается в следующем. Если сравнивать спектральные плотности амплитудно-временных характеристик реакции системы в исходном (базовом) состоянии – S_{ii} и «ослабленной» системы S_{ii} в результате предшествующего воздействия комплекса внешних возмущений, то выявляются закономерные различия спектральных плотностей в том и другом случае. Различия проявляются в трех аспектах [6].

Во-первых, для ослабленной системы происходит увеличение площади, занимаемой спектром сигнала ($S_{ii}(\omega)$), что означает увеличение энергии, расходуемой на восстановление гомеостаза.

Во-вторых, в спектре сигнала $S_{ii}(\omega)$ исчезают высокочастотные компоненты, присущие спектру сигнала $S_{ii}(\omega)$, т.е. происходит «сжатие» базового спектра.

В-третьих, для сигнала S_{ii} характерно значительное увеличение дисперсий спектра в области низких частот [6].

Итак, амплитудно-частотные характеристики реакции системы S_{ii} смещаются в сторону низких частот, а часть высоких частот исчезает. При этом энергия необходимая для поддержания гомеостаза возрастает. В результате развиваются временные рассогласования функций системы-мишени и систем, призванных компенсировать эффекты внешнего возмущения. Эти изменения представляют сущность дисрегуляторных процессов в концепции гомеостатического потенциала, объясняют механизмы сжатия гомеостатического потенциала и ограничения межсистемного взаимодействия [6].

Успех медицинской практики в лечении и восстановлении здоровья человека до приемлемого для жизнедеятельности уровня определяется правильно обоснованными принципами этого восстановления. Вернемся к рассмотрению содержания уравнения (1), из которого следует, что текущая область гомеостаза определяется исходной или наличной ее величиной, скоростью продукции энтропии и скоростью ее парирования процессами внутренней регуляции организма. Скорость продукции

энтропии за счет внутренних процессов и внешних возмущений объединяем в виде общего слагаемого.

Если рассматривать медицинские мероприятия и рекомендации как «помощь» организму извне с целью ускорения процессов восстановления, т.е. парирования продукции энтропии внешними воздействиями, то уравнение (1) дополняется соответствующим слагаемым:

$$A_T(t) = A_H - (V_{ЭВШ} \cdot t + V_{ЭВШ} \cdot t) + (V_{ВВТ} \cdot t + V_{ВВШ1} \cdot t),$$

где $V_{ВВШ}$ – скорость парирования продукции энтропии внешними воздействиями.

Для раскрытия сущностных характеристик потоков продукции энтропии и восстановления обратимся к формализациям применительно к конкретной задаче. Распространим возможности этих формализаций в математической модели применительно к влиянию на организм потоков внешних возмущений и восстановительных мероприятий. Для этих случаев модель учитывает количество неизменных в морфофункциональном отношении структур m_1 и структур, претерпевших изменения за счет внешних возмущений и внутренних энтропийных процессов m_2 [5].

Соответственно скорости изменения числа полноценных и измененных (поврежденных) структур обозначаются производными величинами m_1 и m_2 , которые в совокупности отражают скорость продукции и парирования энтропии. Оба процесса протекают с интенсивностями λ_{12} и λ_{21} и являются нелинейными функциями поглощенной организмом величины или дозы внешних возмущений (R) и линейными функциями гомеостатического потенциала (HL), отражающего интегральные процессы метаболизма в организме [5, 7].

Движение в направлении либо наращивания гомеостатического потенциала, либо утраты его величины определяется на основе системы уравнений [5, 7]:

$$\begin{aligned} m_1 &= -\lambda_{12}(R, HL) m_1 + \lambda_{21}(R, HL) m_2, \\ m_2 &= \lambda_{12}(R, HL) m_1 - \lambda_{21}(R, HL) m_2. \end{aligned}$$

Для условий дополнительного учета скорости парирования продукции энтропии внешними воздействиями (R_{ii}) система уравнений приобретает следующий вид:

$$\begin{aligned} m_1 &= -\lambda_{12}(R, R_{ii}, HL) m_1 + \lambda_{21}(R, R_{ii}, HL) m_2, \\ m_2 &= \lambda_{12}(R, R_{ii}, HL) m_1 - \lambda_{21}(R, R_{ii}, HL) m_2. \end{aligned}$$

Решение представленной системы уравнений фактически дает возможность прогнозировать эффективность тех или иных восстановительных мероприятий для подъема уровня здоровья человека. Хроническая болезнь развивается в том случае, когда величина продукции энтропии под действием

болезнетворного фактора превышает возможности организма в полном парировании этой энтропии.

В научном открытии № 352 «Закономерность развития хронических заболеваний органов и систем организма человека» доказано, что первопричиной возникновения хронических заболеваний является инфекционный фактор, персистирующий в организме человека вследствие ухода от его иммунного ответа.

У лиц с хроническими заболеваниями внутренних органов, независимо от возраста, персистенция патогена (патогенов) как этиологического первоначала выявляется практически в 100 % случаев [2]. В подавляющем большинстве случаев хронические заболевания развиваются медленно в течение нескольких лет или десятилетий с переходом от донологических форм в развернутые по клинической картине болезни [9].

Возбудители хронических заболеваний представляют собой широкий спектр бактерий и вирусов, совокупно входящих в полиэтиологичную группу. Обладая разными антигенными свойствами, возбудители обуславливают различия в реакциях макроорганизма, прежде всего, иммунной системы, соединительной ткани, а также в дистрофических, атрофических, регенерационных, склеротических процессах.

Течение хронических заболеваний внутренних органов практически неразлично по клиническим проявлениям при разных этиологических началах. Поэтому «общие» подходы в парировании продукции энтропии, т.е. в разрушении хронических болезней, не могут обеспечить выздоровления организма без этиологически ориентированного лечения на основе индентификации патогена. Такое лечение должно быть дополнено патогенетическим, с применением иммунокорректоров.

В настоящее время выявлены тонкие механизмы взаимодействия микроорганизмов и хозяина, позволяющие объяснить генез хронических инфекционных процессов.

При инфекционных поражениях макроорганизма развиваются иммунодефицитные состояния. Они могут возникать за счет разных процессов:

- элиминации иммунокомпетентных клеток за счет цитотоксической активности вирусов, вследствие отложения вирусных антигенов на мембранах клеток;
- формирования функциональных дефектов иммунокомпетентных клеток с поражением отдельных их свойств;
- использования бактериальными патогенами арсенала секретируемых вирулентных протеинов для модификации результата врожденной иммунной активации;
- изменения распознавания иммунной системой микробного внедрения вследствие модификации тех или иных механизмов воздействия на

клетки хозяина или за счет изменчивости самого патогена [4]. Таким образом, осуществляется уход микроорганизма от иммунного ответа хозяина.

Перечисленные процессы способствуют уходу микроорганизмов от иммунного ответа хозяина. Патогены вызывают развитие аутоиммунных реакций, при которых иммунный ответ обладает не только защитным, но и иммунопатологическим повреждающим действием. Образующиеся в ответ на антигены возбудителя измененные антитела реагируют с антигенами клеточных структур и соединительной ткани хозяина [9, 10]. Аутоиммунный ответ проявляется также в образовании патогенных иммунных комплексов и возникновении, связанных с их отложением на тканях, поражений многих органов.

За счет указанных механизмов противодействия инфекционного фактора иммунитету хозяина персистенция патогена (патогенов) в организме человека может протекать на протяжении его жизни с постепенным поражением органов и систем, проявляющимся хроническими заболеваниями [2, 8, 11, 12]. Все иные внешние и внутренние неблагоприятные факторы и процессы лишь ускоряют развитие и увеличивают тяжесть хронических заболеваний.

Выводы

Установленные особенности развития и течения хронических заболеваний позволили сформировать ряд правил, соблюдение которых способно повысить эффективность их лечения:

- выявление хронических инфекционных процессов в заинтересованных органах и системах;
- идентификация инфекционных патогенов (вирусов, бактерий с их типами и возможными комбинациями);
- выбор лекарственных препаратов, способных обеспечивать полную и стойкую элиминацию патогенов, персистирующих в органах и системах организма человека и проведение курсового лечения этими препаратами;
- подбор индивидуально ориентированных лекарственных препаратов, устраняющих иммунодефицитные, иммунопатологические, аутоиммунные состояния, повреждения клеток хозяина эффекторами врожденного или приобретенного иммунитета.

Проведение курсового лечения с соблюдением этих правил будет способствовать разрушению хронических заболеваний.

Список литературы

1. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л., 1987.
Dilman V.M. Four models of medicine. Leningrad, 1987.
2. Ступаков Г.П. Новый принцип лечения хронических заболеваний // Клин. мед. 2011. № 1. С. 61–64.
Stupakov G.P. New principle of treatment of chronic diseases // Klinicheskaya meditsina. 2011. № 1. P. 61–64.
3. Онищенко Г.Г., Пальцев М.А., Зверев В.В. и др. Биологическая безопасность. М., 2006.
Onishchenko G.G., Paltsev M.A., Zverev V.V. et al. Biological safety. Moscow, 2006.
4. Семенов Б.Ф., Зверев В.В. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2007. № 4. С. 96–104.
Semenov B.F., Zverev V.V. Concept of creation of fast immunological protection against pathogens // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. 2007. № 4. P. 96–104.
5. Ступаков Г.П. Концепции здоровья человека. М., 1999.
Stupakov G.P. Concept of human health. Moscow, 1999.
6. Ступаков Г.П., Мазурин Ю.В. Наука нового тысячелетия: вновь эпоха великого синтеза. М., 2000.
Stupakov G.P., Mazurin Yu.V. Science of the new millennium: again era of great synthesis. Moscow, 2000.
7. Пономаренко В.А., Ступаков Г.П., Мазурин Ю.В. Гомеостатический потенциал и биологический возраст человека. М., 1991.
Ponomarenko V.A., Stupakov G.P., Mazurin Yu.V. Human homeostatic potential and biological age. Moscow, 1991.
8. Ступаков Г.П., Семенов Б.Ф., Щербинина Н.В., Ролик И.С. Научное открытие «Закономерность развития хронических заболеваний органов и систем человека» // Сб. кратких описаний научных открытий, научных идей, научных гипотез. М., 2008. С. 26–29 (диплом № 352).
Stupakov G.P., Semenov B.F., Shcherbinina N.V., Rolik I.S. Scientific discovery «Regularity of chronic diseases development of human organs and systems» // The collection of short descriptions of scientific discoveries, ideas and hypotheses. Moscow, 2008. P. 26–29. (Diploma № 352).
9. Сененко А.Н. Очаговая инфекция и патология внутренних органов / В.Б. Симоненко, С.А. Бойцов, А.Я. Фисун, ред. М., 2001.
Senenko A.N. Focal infection and pathology of internal organs // V.B. Simonenko, S.A. Boitsov, A.Ya. Fisun, eds. Moscow, 2001.
10. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии: Руководство для врачей. М., 2013.

Simonenko V.B., Shirokov E.A., Frolov V.M. Clinical crisisology in cardioneurology: The guidebook for physicians. Moscow, 2013.

11. Лисовский В.А., Симоненко В.Б. Лечение и профилактика атеросклероза. М., 2009.

Lisovskiy V.A., Simonenko V.B. Treatment and prevention of atherosclerosis. Moscow, 2009.

12. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Брюховецкий А.Г. Артериальная гипертензия и тромбоцитарные дисфункции: Монография / В.Б. Симоненко, ред. М., 2010.

Simonenko V.B., Medvedev I.N., Bryukhovetskiy A.G. Arterial hypertension and platelet dysfunctions. Monograph / V.B. Simonenko, ed. Moscow, 2010.

THE UNIVERSAL CAUSALITY OF CHRONIC DISEASES, THEIR ETIOTROPIC AND PATHOGENETIC TREATMENT

Stupakov G.P., Simonenko V.B., Shcherbinina N.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 63–68

Поступила 22.11.2014

ИЗ ИСТОРИИ АВИАКОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

УДК 612.017.2

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АВИАКОСМИЧЕСКОЙ ПСИХОФИЗИОЛОГИИ В ТРУДАХ Г.М. ЗАРАКОВСКОГО

Меденков А.А.

Московский авиационный институт
E-mail: amedenkov@yandex.ru

Отечественная космическая психофизиология по праву гордится своими успехами, активно участвуя в международном космическом сотрудничестве. В связи с этим закономерен интерес, который проявляют отечественные и зарубежные ученые к истории авиакосмической психофизиологии, исследованиям и экспериментам, проложившим дорогу в Космос. Этот опыт интересен для обоснования планов медико-биологического и социально-психологического обеспечения космических экспедиций в рамках реализации масштабных программ.

Представляется актуальным вспомнить о научном вкладе в развитие отечественной авиакосмической психофизиологии видного отечественного ученого, профессора, доктора психологических наук, кандидата медицинских наук Г.М. Зараковского. В 1965–1987 гг. он был начальником отдела психофизиологических исследований деятельности летного состава, космонавтов и авиационных специалистов в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины.

Георгий Михайлович – неординарная личность в отечественной психофизиологии, психологии труда, инженерной психологии и эргономике. Глубокое понимание им закономерностей трудовой деятельности и динамики функционального состояния человека-оператора в различных условиях позволило ему подняться на уровень интегральных представлений о психологических и нравственных основах жизни людей, ее качестве, путях и направлениях развития личности. Этому способствовало то, что в науку он пришел со сложившимися взглядами и пониманием важности ответственного отношения к научным исследованиям и изысканиям [1]. И уже сама жизнь распорядилась таким образом, что он последовательно расширял свой диапазон научных знаний, направлений исследований и их методологического обеспечения [2].

В институте он руководил масштабными исследованиями психофизиологических характеристик и возможностей человека при отборе и подготовке летчиков, космонавтов и авиационных

специалистов, а также при проектировании и эксплуатации авиационной и космической техники.

Широкую известность Г.М. Зараковскому принесли разработки научно-методологических концепций, продуктивных в приложении к инженерно-психологическому и эргономическому проектированию алгоритмов, средств и условий операторского труда для повышения его качества и надежности.

В психологии труда и инженерной психологии он считается основоположником психофизиологического анализа трудовой деятельности [3]. Именно он впервые предложил и апробировал метод составления алгоритмов преобразования информации в процессе деятельности в виде действий и операций восприятия, идентификации, актуализации, представления информации, сравнения и сопоставления данных, умозаключения и логических условий осуществления их одновременно и/или последовательно для принятия решения и выполнения необходимых управляющих действий [4].

Методологической основой разработок явились материалы изучения психофизиологического содержания рабочих операций и действий человека-оператора при решении профессионально важных задач, классификация типовых операций преобразования информации и осуществления управляющей деятельности. Им показана индивидуальная специфика алгоритмов информационной подготовки и принятия решений человеком-оператором, подлежащая учету как при обосновании показателей для отбора по эффективности преобразования информации, так и при оценке готовности к действиям в экстремальных условиях и обстоятельствах. Он показал важность описания в инструкциях алгоритмов действий с выделением оперативных единиц информации и логических условий, однозначно определяющих последовательность и содержание анализа и оценки обстановки, принятия решения и выполнения необходимых действий. Им изучались изменения индивидуальных характеристик управляющей деятельности в зависимости от различных факторов.

Его метод психофизиологического анализа использовался для обоснования рекомендаций и

предложений по повышению эффективности восприятия акустической информации, распознавания объектов на фоне звездного неба, решения информационно-расчетных задач управления авиацией. С его применением обосновывались требования к техническим средствам обучения пилотированию, к коллективным средствам отображения информации и к моделирующим комплексам и тренажерам.

На основе проведенных исследований Г.М. Зараковский предложил и апробировал метод априорной оценки загрузки человека-оператора при решении задач деятельности, включающих информационную подготовку и принятие решений. Его суть заключалась в описании алгоритма преобразования информации и его сложности и специфики выполняемых операций по восприятию информации, ее сопоставлению и выполнению управляющих действий. Время и вероятность выполнения операций и действий оценивались с учетом функционального состояния человека-оператора при воздействии различных факторов (стресса, утомления и др.). Полученные данные использовались для прогноза своевременности и вероятности решения задач и оценки напряженности умственного труда. Метод и сегодня может использоваться для оценки и прогноза профессиональной надежности лиц группы управления полетами и членов экипажа космической станции.

Многолетняя практика космической деятельности подтверждает необходимость постоянного совершенствования системы психологического отбора космонавтов и обоснования методов, показателей и критериев их профессионального отбора для подготовки и работы в специфических условиях космического полета (КП). Средства и методы психологического отбора космонавтов, безусловно, подлежат уточнению и совершенствованию применительно к задачам комплектования экипажей межпланетных экспедиций. Существует принципиальная разница в подходах к определению профессионально важных качеств личности для отбора в космонавты и для формирования экипажа межпланетной экспедиции. При отборе кандидатов в космонавты акцент делается на профессионально важных и социально значимых качествах и психологических свойствах личности, состоянии здоровья и устойчивости организма к воздействию стресс-факторов.

При формировании экипажа для межпланетной экспедиции появляются дополнительные требования к формированию и поддержанию необходимых навыков и умений, к когнитивным и интеллектуальным способностям самоактуализации, профессионального развития и совершенствования. Предъявляются новые требования к обеспечению взаимодействия и сотрудничества во время работы, физических тренировок и общения в свободное время. Перечень необходимых профессионально важных качеств должен уточняться и корректироваться

с учетом содержания и характера будущей деятельности, условий и обстоятельств ее осуществления [5]. Иными словами при формировании экипажа межпланетной экспедиции нужны не только показатели и критерии отбора лучших по наличию профессионально важных и иных значимых качеств, но и по их развитию, способности в результате подготовки выйти на уровень, обеспечивающий эффективное выполнение обязанностей в экспедиции и решение задач профессиональной деятельности с требуемым качеством [6].

Среди так называемых значимых для профессии качеств нередко выделяют такие характеристики личности, как спокойное поведение, склонность к оправданному риску, устойчивость и быстрое переключение внимания, высокую точность и скорость двигательных реакций, умение ориентироваться в быстро меняющейся обстановке, развитое чувство времени и другие.

Между тем, профессионально важные качества должны быть устойчивыми и определяться с помощью валидных и надежных диагностических и прогностических методов. Г.М. Зараковский к обоснованию требований к профессионально важным качествам человека-оператора исходил из анализа содержания, особенностей структуры настоящей или будущей профессиональной деятельности, учета сходства или различий между ними. Представляется, что при определении требований к участникам межпланетной экспедиции такой подход может рассматриваться в качестве методологической основы разработки требований к их профессиональной компетенции, качеств личности и готовности к совместной деятельности, сотрудничеству, взаимодействию и общению в условиях продолжительной изоляции и в экстремальных ситуациях.

Его реализация позволит обосновать методы и способы выявления и оценки способностей повышать уровень профессионализма, интеллектуального развития и самоконтроля, психологическую устойчивость и профессиональную надежность. Эффективному взаимодействию с партнерами способствуют склонность к самоанализу, умение правильно оценивать свои позитивные и негативные стороны, самокритичность, стремление оказывать помощь, избегать и предупреждать конфликты, сохранять выдержку в напряженных ситуациях. Считается, что профессиональный отбор участников длительной космической экспедиции будет учитывать возможность их функциональной взаимозаменяемости. Это означает, что кандидаты должны иметь не только профессиональную подготовку по двум и более специальностям, но и иметь определенный опыт работы по ним. В связи с этим уже сегодня важно определить возможные сочетания специальностей и работы по ним с учетом необходимого для экспедиции перечня знаний, навыков и умений.

Потенциалом для использования при планировании, подготовке и осуществлении межпланетных полетов обладает разработанная Г.М. Зараковским концепция формирования и поддержания работоспособности оператора (ФИПРО). Методология ее создания и организационного оформления апробировалась по отношению к летно-подъемному составу и авиационным специалистам, в том числе к лицам группы управления полетами, оперативному составу командных пунктов управления авиацией и специалистам по управлению воздушным движением.

Составной частью методологии являлась совокупность методов, средств и алгоритмов оценки работоспособности человека-оператора и ее повышения до необходимого уровня. С помощью этих методов осуществлялся контроль качества работы и функционального состояния специалистов, оценивалась необходимость профилактики снижения уровня их профессиональной надежности [7].

Основу этой методологии составили экспериментальные исследования физической активности и психофизиологического состояния человека в условиях моделирования сенсорной депривации, изучения влияния различных факторов на функциональное состояние человека-оператора, оценки работоспособности, поведения и психического состояния человека-оператора [8]. Эти исследования позволили определить взаимосвязь показателей, характеризующих изменения физиологических показателей, операциональной структуры профессиональной деятельности и характеристик психических процессов при утомлении и переутомлении операторов [9]. Разработанная методология выявления взаимосвязи показателей представляет интерес для выбора методов, средств и технологий поддержания работоспособности экипажа межпланетной экспедиции [10].

Важным направлением обеспечения профессиональной надежности человека-оператора Г.М. Зараковский считал оценку и снижение напряженности его труда за счет психофизиологической оптимизации алгоритмов работы. Снижение логической сложности, введение подсказок, исключение иррелевантной информации, совмещение действий и визуализация их результатов существенно упрощали алгоритмы преобразования информации и сокращали время принятия эффективных решений. При этом особое внимание уделялось поддержанию необходимого уровня работоспособности человека-оператора.

В специальном эксперименте изучались психофизиологические механизмы мотивации достижения и избегания и их взаимосвязь с функциональным состоянием и работоспособностью человека-оператора. Выявленные закономерности служили основанием для прогноза снижения надежности профессиональной деятельности не только

в условиях вынужденного бодрствования, но и при высоком уровне умственного напряжения при работе в экстремальных или нештатных условиях, характерных для космических полетов. Исследования показали, что мотивация достижения результата в психофизиологическом плане предпочтительнее мотивации избегания неудачи [11]. В условиях продолжительной изоляции для повышения устойчивости к стресс-факторам участников экспериментов целесообразнее использовать методы, способы и приемы формирования и поддержания мотивации достижения результата в профессиональной деятельности. В этом случае достигается более высокий уровень профессиональной надежности, сохранности навыков управления и переносимости стресс-факторов. Однако эффективное управление мотивацией предполагает изучение, выявление и оценку интеллектуального уровня, особенностей регуляции социального поведения, механизмов психологической защиты, мотивационно-смысловых установок и личностных ценностей участников экспериментов [12]. Материалы этих исследований, наряду с данными изучения психофизиологических механизмов регуляции функционального состояния в различных условиях деятельности, необходимы для организации психофизиологического обеспечения космонавтов во время продолжительных полетов и оптимизации режима их труда и отдыха [13].

Функциональное состояние и работоспособность, а значит и профессиональная надежность человека-оператора во многом определяются его соматическим статусом и требуют специальных мероприятий по контролю и восполнению его психофизиологических ресурсов [14]. В процессе совместной деятельности существует возможность изменения психического состояния, утомления и переутомления ее участников и появления конфликтов, обостряющих отношения и ухудшающих психологический климат [15]. Предупреждение межличностных проблем, напряженности и конфликтов в отношениях членов экипажа во время КП является проблемой, требующей создания и апробации системы выявления конфликтов интересов, факторов, способствующих их развитию, методов анализа и оценки ситуации и управления социально-психологическим климатом в экипаже. Продолжительная изоляция и воздействие других факторов влияют на психоэмоциональное состояние членов экипажа, способствуют обостренному реагированию при появлении конфликта интересов и изменяют структуру и содержание общения и взаимодействия. Следствием конфликтов могут стать эмоциональные расстройства, нарушения сна, снижение настроения и работоспособности, не эффективное взаимодействие членов экипажа [16].

Без оперативной социально-психологической поддержки и коррекции поведения и

взаимоотношений в экипаже возможно снижение их профессиональной надежности, уровня доверия и сотрудничества, обострение отношений, нарушение взаимодействия при выполнении программы полета. Пристального внимания требуют психологические проблемы оптимизации межличностного взаимодействия членов экипажей применительно к КП, особенно большой продолжительности.

В связи с этим при моделировании пилотируемого полета к Марсу апробируются методы учета психологической совместимости участников эксперимента, их способности к саморегуляции и стресс-устойчивости. Анализируется взаимодействие членов экипажа в зависимости от их функционально-ролевого статуса и иерархической структуры формальных и эмоциональных отношений. Оцениваются возможности управления межличностными отношениями и конфликтами с помощью разных методов и способов [17]. Во время пребывания в условиях изоляции для изучения коммуникативного поведения, взаимодействия и сотрудничества участников эксперимента активно апробируется метод социокарт. С помощью метода, наглядно представляющего структуру коммуникаций, «близость» отношений и общения, выявляются их социокультурные особенности и специфика изменений в процессе эксперимента, в том числе в критические моменты. Между тем регистрация только изменений структуры коммуникаций в процессе совместного пребывания в условиях изоляции может оказаться недостаточной. Эти изменения не всегда свидетельствуют о напряженности в отношениях. Более того, они могут быть следствием стремления сохранить доверительные отношения, исключить появление оснований для конфликта интересов и исключать несвоевременное обсуждение проблемных вопросов и тем. Поэтому важно понимать причины наблюдаемых изменений и не вмешиваться без необходимости, если они являются закономерной и психологически адекватной реакцией членов экипажа, соответствующей складывающимся условиям полета.

К сожалению, такую работу могут выполнить только психологи высокого уровня квалификации, и при условии специального наблюдения, получения и анализа дополнительной информации, а иногда и индивидуальных бесед. Поэтому возникает необходимость специальной подготовки членов экипажа в вопросах психологии личности, самоанализа и контроля своего поведения.

Напряженность межличностных отношений может проявляться в характеристиках вербального и невербального общения, в частности, интонацией, выражением лица, зрительным контактом, позой, дистанцией общения и т.д. Исследованиями установлено, что проявления невербального общения в условиях длительной изоляции меняются в зависимости от социокультурных установок,

продолжительности полета, ролевого статуса, психоэмоционального состояния и темперамента участников эксперимента. В связи с этим возникают проблемы в использовании формализованных методов и средств оценки коммуникаций и анализа динамики их параметров. Поэтому необходимы алгоритмы оценки изменения структуры и содержания коммуникаций с учетом их связи с продуктивностью взаимодействия при выполнении совместной деятельности и апробированные рекомендации по выявлению и предупреждению конфликтов интересов и проблем общения во время отдыха. Для таких случаев Г.М. Зараковский разработал иерархическую шкалу оценки субъективно выявляемых изменений с учетом веса (значимости) используемых параметров. Представляется, что шкальная оценка может существенно улучшить диагностику состояния социально-психологического климата в экипаже и своевременно выявлять основания для его коррекции.

В целях подготовки космонавтов к выходу из ситуаций с конфликтом интересов и преодоления состояния когнитивного и эмоционального диссонанса необходимо обучать их методам аутогенной тренировки и антистрессовой психологической подготовки. Для поддержания и управления психофизиологическим состоянием участников марсианской экспедиции потребуется комплекс взаимосвязанных методов, средств и технологий профилактики неблагоприятного психологического влияния различных факторов и условий полета. Наличие средств так называемой психологической поддержки космонавтов в КП: библиотеки, фонотеки, видеотеки, компьютерных программ, музыкальных инструментов уже не решит проблему управления психофизиологическим состоянием членов экипажа. Необходимы индивидуальные технологии, оценивающие текущее состояние и возможность его коррекции самостоятельно, потребность в оказании помощи и выборе необходимых средств, способов и приемов, в том числе с учетом мотивации и личностной активности [18].

Актуальность таких исследований как условия подготовки будущих межпланетных экспедиций сомнения не вызывает. Все это вытекает из материалов исследований Г.М. Зараковского и разработанной им концепции активного управления функциональным состоянием космонавтов в КП. Концепция представляет собой совокупность принципов, методов и способов поддержания работоспособности космонавтов и профилактики их психического утомления [19].

В зарубежных и отечественных публикациях о воздействии литературно-художественных произведений на психическое состояние людей, находящихся в условиях изоляции, отмечается благоприятное влияние чтения юмористических и сатирических

произведений, а также романтических и приключенческих историй. Однако исследования, проведенные Г.М. Зараковским и С.Л. Рысаковой, показали необходимость уточнения таких рекомендаций [20]. В экспериментальных условиях продолжительной изоляции и сенсорной депривации они изучали влияние на членов экипажа различных музыкальных произведений, художественной литературы, кинофильмов и видеоматериалов. При воздействии на слушателей музыки как ранее известной и предпочитаемой, так и мало знакомой и необычной по жанру, выяснилось, что одна и та же музыка в условиях сенсорной депривации у одних вызывает стимулирующие эмоциональные реакции, переживания и поднимает настроение. У других же снимает напряжение, успокаивает, переключает на нейтральные воспоминания. При этом в условиях изоляции отношение к музыке может меняться. Таким образом оказалось, что форма и содержание музыки по-разному воспринимаются и оцениваются человеком и влияют на его эмоциональное состояние. И это связано не только с музыкальным образованием, предпочтениями и вкусом, но и с индивидуальными характеристиками нервной системы, психоэмоциональным и функциональным состоянием человека [21].

Аналогичные результаты исследования были получены и в отношении литературно-художественных произведений и кинофильмов. В условиях изоляции в зависимости от психологического состояния то, что нравилось до эксперимента, может не вызывать интереса или стать причиной парадоксальной реакции. Из этого следовало, что при отборе произведений и определении методов управления психоэмоциональным состоянием космонавтов в полете должны учитываться пожелания и определяться индивидуальные стили реагирования на них членов экипажей.

Дальнейшее изучение направленности и силы воздействия кинофильмов, музыкальных и литературно-художественных произведений на психоэмоциональное состояние космонавтов определило возможности их эффективного использования для управления психоэмоциональным состоянием при условии предварительного специального выявления музыкальных, художественных и литературных вкусов человека, его предпочтений по их содержанию и форме. С учетом выявленных предпочтений космонавтам в полете рекомендовалось чтение художественной литературы острого характера, захватывающие внимание детективы, фантастические повести с научными и техническими идеями, историко-биографические произведения, содержащие малоизвестные факты, психологические романы, повести и юмористические рассказы.

Особое внимание в концепции активного отдыха уделялось проблемам физиологической,

психологической и социальной адаптации космонавтов к земным условиям после завершения полета. Ее положения актуальны при разработке методов аудио-визуальной стимуляции и коррекции психофизиологического состояния человека-оператора в процессе реабилитации после утомления или психологического напряжения. Положения и научно обоснованные принципы этой концепции могут использоваться при формировании программы послеполетной социально-психологической реабилитации участников длительной космической экспедиции. Они относятся и к решению социально-психологических проблем адаптации к восприятию и оценке жизни и социальных отношений после возвращения членов экспедиции, при изменении их положения, статуса и социального окружения. Для этого периода требуются социально-психологические технологии включения космонавтов в новые условия жизнедеятельности максимально эффективным образом как в психологическом и физиологическом, так и в социально-экономическом плане.

Важнейшая роль в обеспечении выполнения программ пилотируемых КП принадлежит наземным центрам управления, в том числе в части диагностики психологического состояния космонавтов и поддержания их работоспособности и психофизиологической надежности. Исследования показали, что в условиях продолжительных КП существенно меняется направленность, содержание и эмоциональный компонент коммуникации членов экипажей космической станции [22]. Известно, что космонавты и астронавты предпочитают не обсуждать или обсуждать не со всеми, в том числе психологами, возникающие проблемы и потенциально конфликтные ситуации. Между тем доверительные, уважительные и откровенные беседы членов экипажа с «землей» важны для достижения целей межпланетных полетов.

В этой связи представляют интерес работы, выполненные под руководством Г.М. Зараковского по анализу и оценке роли и функций лиц группы управления полетами, расчетов командных пунктов и специалистов по управлению воздушным движением [23]. В частности, изучались особенности реального управления полетами вне воздушных трасс и причины ошибочных действий и случаи эмоциональных реакций в процессе радиообмена. Материалы этих исследований, касающиеся соблюдения авиадиспетчерами фразеологии радиообмена, нарушений его временной и содержательной структуры и эмоциональных реакций, могут использоваться для оценки психоэмоционального состояния членов малых групп в условиях продолжительной изоляции. В частности, анализ временных и акустических характеристик речи позволяет достаточно объективно оценивать эмоциональное состояние человека.

Г.М. Зараковский активно разрабатывал проблемы информационно-психологической безопасности профессиональной деятельности. Он определил психологический смысл понятия безопасности личности и организации деятельности человека-оператора с позиций обеспечения ее эффективности и рационального расхода психических ресурсов, реализации потенциала и развития личности [24]. Большая продолжительность КП, высокие требования к качеству выполнения профессиональных обязанностей, необходимость постоянного самоконтроля, пребывание в условиях невесомости или пониженной гравитации, регулярные тренировки для сохранения готовности организма к жизнедеятельности при земной силе тяжести рассматриваются в качестве факторов влияния на психосоматическое состояние космонавтов и их профессиональную надежность. Не исключены конфликты интересов и не контролируемые психические реакции в случаях осложнения обстановки и возникновении экстремальной ситуации. В этой связи заслуживают внимания психологически обоснованные подходы Г.М. Зараковского к прогнозированию, выявлению и коррекции психического состояния и поведения членов экипажа при выполнении совместной профессиональной деятельности в условиях продолжительной изоляции. Эти исследования в свое время проводились в лаборатории Л.С. Хачатурьянца, входившей в состав отдела Г.М. Зараковского, а затем стали направлением работы его сотрудников [25].

Необходимым условием решения задач психологического, медицинского, социального и эргономического обеспечения межпланетных КП является адекватное моделирование содержания и условий деятельности и взаимодействия экипажа на ответственных этапах КП при его планировании и подготовке [26]. Из методологического наследия Г.М. Зараковского в области экспериментального моделирования операторской деятельности можно выделить 2 направления повышения его адекватности и практической значимости. Первое связано с подготовкой и постановкой экспериментальных исследований, второе – с их информационным обеспечением.

В части экспериментальных исследований принципиально значимой является методология математического планирования и проведения фундаментальных исследований в интересах изучения функционального состояния и психофизиологических механизмов адаптации организма человека в условиях воздействия экстремальных факторов и управления ими для поддержания работоспособности и надежности профессиональной деятельности [27]. Методология разрабатывалась на основе специальных экспериментальных исследований качества управляющей деятельности в условиях одновременного воздействия факторов, вызывающих как специфическую, так и неспецифическую напряженность

человека. В результате обоснована возможность учета взаимного влияния факторов и определены алгоритмы выбора рациональных средств, способов и технологий профилактики неблагоприятных воздействий на организм человека различных факторов.

Проведение комплексных экспериментов Г.М. Зараковский считал необходимым условием сравнительной оценки влияния различных факторов и выбора рациональных методов профилактики их неблагоприятного действия. Его подходы к планированию и проведению научных исследований сегодня актуальны для системного изучения регуляции психофизиологического состояния человека-оператора и повышения надежности его профессиональной деятельности [28].

Востребована практикой и разработанная Г.М. Зараковским и его последователями методология системной психофизиологической оптимизации профессиональной деятельности, принципиальными положениями которой являются систематизация факторов по их влиянию на решение профессиональных задач и функциональное состояние человека-оператора с учетом их взаимосвязи и взаимовлияния [29]. Применительно к длительной космической экспедиции комплексная оценка эффективности разрабатываемых методов и средств профилактики неблагоприятного действия факторов КП представляется важной для определения возможности и алгоритма их использования в его процессе. При подготовке экспедиции предстоит решить немало проблем эргономического и психологического характера. Например, учесть влияние цветового оформления интерьера и запахов в помещениях на психоэмоциональное состояние человека. Используя в интерьере различные цвета или изменяя цветовой спектр освещения, можно формировать различные ощущения и тем самым управлять состоянием космонавтов. Поэтому при проектировании помещений космических кораблей предстоит уделить большее внимание дизайну их интерьера и климатическим параметрам для создания ощущения комфорта и положительного влияния на работоспособность и самочувствие космонавтов.

В части методологии информационного обеспечения и системной психофизиологической оптимизации труда заслуживают внимания подходы Г.М. Зараковского к формированию баз и банков данных о психофизиологических характеристиках и возможностях человека-оператора [30]. Применительно к продолжительным КП и международной кооперации их научного обеспечения актуальными становятся работы по систематизации и обобщению зависимостей, характеризующих влияние на эффективность профессиональной деятельности и функциональное состояние космонавтов учета его психофизиологических характеристик и возможностей. В связи с этим представляется

целесообразным формирование баз и банков персональных данных участников экспериментов и космонавтов, их систематическое пополнение, обобщение и анализ для использования при решении методологических проблем профориентации, отбора, подготовки, адаптации и организации деятельности в космических полетах большой продолжительности, а также социально-психологической и медицинской реабилитации по их завершении [31].

Востребованным остается и подход Г.М. Зараковского к разработке аппаратно-программных средств оценки профессионально важных качеств и функциональных возможностей человека-оператора. Он соавтор изобретения автоматического универсального рефлексометра, устройства световой газоразрядной индикации, портативного прибора для психологического обследования, универсального комплекса исследования психофизиологических возможностей человека и прибора для оценки характеристик высшей нервной деятельности. Одним из направлений его исследований было формализованное описание алгоритмов дифференциальной диагностики функциональных состояний организма, начальных стадий болезней и унификация методов и критериев оценки психофизиологических функций и работоспособности человека-оператора [32]. При разработке аппаратуры, приборов и устройств он исходил не из абстрактных психотехнических тестов, задач и проб для определения характеристик человека-оператора, а проводил психофизиологический анализ задач, алгоритмов преобразования информации и определял их структуру и содержание. Исходя из этого, формулировались требования к приборам, психологически адекватно моделирующим принципиально важные компоненты решения операторских задач. Созвучными с современными разработками роботизированных устройств и систем были исследования Г.М. Зараковского в области инженерно-психологического обоснования создания гибких автоматизированных систем и производств на основе концепции рационального распределения функций между человеком и техникой и определения рабочих операций и действий, контролируемых или регулируемых эффективно человеком или роботизированной системой.

Г.М. Зараковский разработал не только эффективно функционирующую на практике систему учета психофизиологических характеристик и возможностей человека при создании систем «человек-техника-среда», но и методологию организации трудовой деятельности и повышения качества жизни в стране с учетом психологии граждан и общества [33]. Суть человеческой жизни он рассматривал как процесс самореализации заложенного в человеке природой и развивающегося после рождения психофизиологического потенциала жизни и жизнедеятельности, развития и репродукции, познания

мира и его преобразования в целях удовлетворения своих и общественных потребностей [34].

Георгий Михайлович Зараковский ушел из жизни 25 августа 2014 г. Нет сомнения в том, что его творческое наследие будет изучаться, анализироваться и использоваться для решения медико-биологических задач и социально-психологического обеспечения КП и межпланетных экспедиций.

Список литературы

1. Зараковский Г.М. И не стереть из памяти блокаду Ленинграда // Человеческий капитал. 2012. № 6 (42). С. 67–69.
Zarakovskiy G.M. And does not erase the memory of the siege of Leningrad // Chelovecheskiy kapital. 2012. № 6 (42). P. 67–69.
2. Зараковский Г.М. Качество жизни населения России: психологические составляющие. М., 2009.
Zarakovskiy G.M. Life quality of Russia population: psychological components. Moscow, 2009.
3. Зараковский Г.М. Психофизиологический анализ трудовой деятельности (логико-вероятностный подход при изучении труда управляющего типа). М., 1966.
Zarakovskiy G.M. Psychophysiological analysis of professional activity (logical-probabilistic approach to research the work of control type). Moscow, 1966.
4. Зараковский Г.М. Анализ деятельности: психофизиологическая структура трудовой деятельности и методы ее выявления // Физиология трудовой деятельности. Гл. 16. СПб., 1993. С. 467–492.
Zarakovskiy G.M. Analysis of work: psychophysiological structure of professional activity and methods of its identifying // Fiziologiya trudovoy deyatel'nosti. Ch. 16. St. Petersburg, 1993. P. 467–492.
5. Бодров В.А., Зараковский Г.М. О некоторых психофизиологических показателях для профессионального отбора // Проблемы инженерной психологии. Л., 1964. С. 77.
Bodrov V.A., Zarakovskiy G.M. About some psychophysiological indicators for professional selection // Problemy ingenernoy psichologii. Leningrad, 1964. P. 77.
6. Виноходова А.Г., Боритко Я.С., Чекалина А.И. и др. Психофизиологические корреляты индивидуальных стилей профессиональной операторской деятельности // Авиакосм. и экол. мед. 2013. Т. 47. № 5. С. 16–21.
Vinokhodova A.G., Boritko Ya.S., Chekalina A.I. et al. Psychophysiological correlates of individual styles of professional operator work // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2013. V. 47. № 5. P. 16–21.
7. Зараковский Г.М., Карпучина А.А., Саламатов В.А. Психофизиологический анализ периодических колебаний качества деятельности в пределах трудового цикла // Физиология человека. 1982. Т. 8. № 3. С. 431–444.
Zarakovskiy G.M., Karpukhina A.A., Salamatov V.A. Psychophysiological analysis of periodic fluctuations in the quality of the activities within the labour cycle // Fiziologiya cheloveka. 1982. V. 8. № 3. P. 431–444.

8. Зараковский Г.М., Ступницкий В.П. Феноменология поведения и необычные психические состояния операторов в условиях вынужденного бодрствования // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1991. Т. 25. № 3. С. 7–11.

Zarakovskiy G.M., Stupnitskiy V.P. Phenomenology of behavior and unusual psychological status in conditions of forced work without sleep // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1991. V. 25. № 3. P. 7–11.

9. Зараковский Г.М., Медведев В.И. Классификация ошибок оператора // Техническая эстетика. 1971. № 10. С. 49–50.

Zarakovskiy G.M., Medvedev V.I. Classification of operator errors // Tekhnicheskaya estetika. 1971. № 10. P. 49–50.

10. Рыжов Б.Н., Сальницкий В.П. Системно-психологическая оценка работоспособности космонавта // Авиакосм. и экол. мед. 2006. Т. 40. № 6. С. 47–51.

Ryzhov B.N., Sal'nitskiy V.P. System-psychological assessment of efficiency of astronaut professional activity // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2006. V. 40. № 6. P. 47–51.

11. Зараковский Г.М., Савченко В.И. Психофизиологический анализ мотивации достижения и избегания в трудовой деятельности // Физиология человека. 1989. Т. 15. № 1. С. 81–90.

Zarakovskiy G.M., Savchenko V.I. Psychophysiological analysis of motivation of achievement and avoidance in professional work // Fiziologiya cheloveka. 1989. V. 15. № 1. P. 81–90.

12. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А., Котровская Т.И. и др. Неосознаваемые компоненты психофизиологических реакций участников эксперимента с 520-суточной изоляцией // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 1. С. 39–47.

Ushakov I.B., Bubeev Yu.A., Kotrovskaya T.I. et al. Extramental components of psychophysiological reactions of participants of experiment with a 520-day isolation // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 1. P. 39–47.

13. Матюшкин Д.П. Элементы теории нейронных механизмов подсознательных и сознательных решений, оценка их скорости, надежности и тренируемости // Авиакосм. и экол. мед. 2009. Т. 43. № 2. С. 45–50.

Matyushkin D.P. Elements of neural mechanisms theory of subconscious and conscious decisions, evaluation of their speed, reliability, and ability to exercise // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2009. V. 43. № 2. P. 45–50.

14. Зараковский Г.М., Медведев В.И. Психолого-физиологическое содержание деятельности оператора // Инженерная психология: теория, методология, практическое применение / Ломов Б.Ф., Рубахин В.Ф., Венда В.Ф., ред. М., 1977. С. 101–118.

Zarakovskiy G.M., Medvedev V.I. Psychological-physiological content of the operator activity // Inzhenernaya psikhologiya: teoriya, metodologiya, prakticheskoe primeneniye / B.F. Lomov, V.F. Rubakhin, V.F. Venda, eds. Moscow, 1977. P. 101–118.

15. Зараковский Г.М., Львов В.М., Фадеев В.В. Социально-психологические механизмы возникновения

и развития групповых конфликтов на предприятиях оборонного комплекса // Вопр. экономики и конверсии. 1994. Вып. 3. С. 56–65.

Zarakovskiy G.M., L'vov V.M., Fadeev V.V. Socio-psychological mechanisms of the emergence and development of group conflicts on the enterprises of the defense industry // Voprosy ekonomiki i konversii. 1994. Is. 3. P. 56–65.

16. Завалко И.М., Боритко Я.С., Ковров Г.В. и др. Изменение структуры ночного сна в зависимости от индивидуальных стратегий адаптации к условиям 520-суточной изоляции // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 1. С. 27–39.

Zavalco I.M., Boritko Ya.S., Kovrov G.V. et al. Structural changing of night sleep in depending on the individual strategies of adaptation to 520-day isolation // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 1. P. 27–39.

17. Еськов К.Н. Оценка эффективности межличностного взаимодействия в эксперименте с длительной изоляцией // Там же. 2007. Т. 41. № 4. С. 30–33.

Es'kov K.N. Evaluation of interpersonal interaction effectiveness in the experiment with long isolation // Ibid. 2007. V. 41. № 4. P. 30–33.

18. Боднар Э.Л., Зараковский Г.М., Чайнова Л.Д. Мотивация как фактор формирования функционального состояния напряженности оператора // Физиология человека. 1999. Т. 25. № 3. С. 71–78.

Bodnar E.L., Zarakovskiy G.M., Chaynova L.D. Motivation as a factor of the functional state formation of human-operator tension // Fiziologiya cheloveka. 1999. V. 25. № 3. P. 71–78.

19. Зараковский Г.М., Рысакова С.Л. О психологических принципах активного отдыха в длительных космических полетах // Косм. биол. и мед. 1972. Т. 6. № 3. С. 67–70.

Zarakovskiy G.M., Rysakova S.L. About the psychological principles of recreation in long-duration space flights // Kosmicheskaya biologiya i meditsina. 1972. № 3. P. 67–70.

20. Зараковский Г.М., Рысакова С.Л. Активный отдых в длительных космических полетах как психологическая проблема // Проблемы космической биологии. Оптимизация профессиональной деятельности космонавта. М., 1977. Т. 34. С. 191–200.

Zarakovskiy G.M., Rysakova S.L. Active rest in long-duration space flights as a flights as a psychological problem // Problemy kosmicheskoy biologii. Optimization of the professional activities of the astronaut. Moscow, 1977. V. 34. P. 191–200.

21. Алексеев Э.Е., Волохов В.Ф., Головинский Г.Л., Зараковский Г.М. На путях исследования музыкальных вкусов // Совет. музыка. 1973. № 1. С. 59–69.

Alekseev E.V., Volokhov V.F., Golovinskiy G.L., Zarakovskiy G.M. On ways of musical tastes research // Sovetskaya muzyka. 1973. № 1. P. 59–69.

22. Мясников В.И., Гуцин В.И., Юсупова А.К. Предварительные результаты психологического анализа коммуникаций экипажей Международной космической

станции // Вестн. Томского гос. педагог. ун-та. Сер. Психология. 2005. Вып. 1 (45). С. 112–118.

Myasnikov V.I., Gushchin V.I., Yusupova A.K. Preliminary results of psychological analysis of the International space station crew communications // Vestnik Tomskogo pedagogicheskogo universiteta. Ser. Psychology. 2005. Is. 1 (45). P. 112–118.

23. Зараковский Г.М. Психофизиологические особенности деятельности специалистов управления полетами // Авиационная медицина: Руководство. М., 1986. С. 317–322.

Zarakovskiy G.M. Psychophysiological features of the mission of flight control specialists // Aviation medicine: Manual. Moscow, 1986. P. 317–322.

24. Зараковский Г.М., Смолян Г.Л. Информационно-психологическая безопасность: основные понятия // Психология и безопасность организаций / А.В. Брушлинский, В.Е. Лепский, ред. М., 1997. С. 40–44.

Zarakovskiy G.M., Smolyan G.L. Information and psychological security: the basic concepts // Psychology and security organizations / A.V. Brushlinskiy, V.E. Lepskiy, eds. Moscow, 1997. P. 40–44.

25. Москвичева Н.Л. Личностные особенности студентов как фактор конфликтов в образовательном процессе // Ананьевские чтения – 2008: Психология кризисных и экстремальных ситуаций: междисциплинарный подход (Санкт-Петербург, 21–23 окт. 2008 г.). СПб., 2008. С. 636–637.

Moskvicheva N.L. Personality of students as a factor in conflicts in the education process // Anan'evskie Chteniya – 2008: Psychology of crisis and extreme situations: an interdisciplinary approach (Saint-Petersburg, 21–23 Oct. 2008). St.-Petersburg, 2008. P. 636–637.

26. Зараковский Г.М., Королев Б.А., Медведев В.И., Шлаен П.Я. Введение в эргономику. М., 1974.

Zarakovskiy G.M., Korolev B.A., Medvedev V.I., Shlaen P.Ya. Introduction to ergonomics. Moscow, 1974.

27. Зараковский Г.М. Целевая функция адаптации человека (в развитие идей Всеволода Ивановича Медведева) // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 6. С. 6–14.

Zarakovskiy G.M. Target function of human adaptation (in the development of ideas of Vsevolod Ivanovich Medvedev) // Fiziologiya cheloveka. 2014. V. 40. № 6. P. 6–14.

28. Меденков А.А. Научная школа Г.М. Зараковского // Психофизиологические исследования: теория и практика. М., 2005. С. 20–40.

Medenkov A.A. School of G.M. Zarakovskiy // Physiological Research: theory and practice. M., 2005. P. 20–40.

29. Зараковский Г.М., Меденков А.А., Поспелов А.А. Системная психофизиологическая оптимизация операторской деятельности // Системный подход в инженерной психологии и психологии труда. М., 1992. С. 117–131.

Zarakovskiy G.M., Medenkov A.A., Pospelov A.A. System of psychophysiological optimization of operator activity // System approach in engineering psychology and the psychology of work. Moscow, 1992. P. 117–131.

30. Зараковский Г.М., Меденков А.А., Рысакова С.Л. Информационное обеспечение исследований и разработок в области психофизиологической оптимизации труда // Физиология человека. 1992. Т. 18. № 1. С. 24–32.

Zarakovskiy G.M., Medenkov A.A., Rysakova S.L. Information providing research and development of psychophysiological optimization of professional work // Fiziologiya cheloveka. 1992. V. 18. № 1. P. 24–32.

31. Турчанинова В.Ф., Алферова И.В. Медицинский контроль и обеспечение безопасности космонавтов в длительных полетах // Авиакосм. и экол. мед. 2013. Т. 47. № 6. С. 11–16.

Turchaninova V.F., Alferova I.V. Medical control and ensuring the safety of astronauts in long flights // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2013. V. 47. № 6. P. 11–16.

32. Зараковский Г.М., Генкин А.А. Об автоматизации диагностики функциональных состояний организма по данным ЭЭГ // Проблемы инженерной психологии. Л., 1965. Вып. 4. С. 190–206.

Zarakovskiy G.M., Genkin A.A. About automating diagnosis of functional status of the body according to the EEG // Problemy inzhenernoy psikhologii. Leningrad, 1965. Is. 4. P. 190–206.

33. Воробьев А.В., Зараковский Г.М., Казакова Е.К. Взаимосвязь оценок населением красоты своего места проживания с оценками качества жизни и ряда других социально значимых факторов. // Труды ВНИИТЭ. Сер. Качество жизни. М., 2011. Вып. 15. С. 212–234.

Vorobyev A.V., Zarakovskiy G.M., Kazakova E.K. Correlation estimates of population the beauty of place of residence with the assessments of the quality of life and a number of other social factors // Trudy VNIITE. Ser. Life Quality. Moscow, 2011. Is. 15. P. 212–234.

34. Зараковский Г.М. Психологический подход к пониманию смысла жизни человечества // Человеческий фактор: проблемы психологии и эргономики. 2011. № 3. С. 13–18.

Zarakovskiy G.M. Psychological approach to understanding the meaning of humanity existence // Chelovecheskiy faktor: problemy psikhologii i ergonomiki. 2011. № 3. P. 13–18.

Поступила 14.02.2015

ACTUAL PROBLEMS OF AEROSPACE PSYCHOPHYSIOLOGY IN THE WORKS OF G.M. ZARAKOVSKIY

Medenkov A.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 2. P. 69–77

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

Мурашко Людмилу Михайловну
Шафиркина Александра Венециановича
Чельную Наталью Александровну
Филатову Ларису Михайловну

Добрые вам пожелания и плодотворного сотрудничества
с нашим журналом!