

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 АНПК (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 № 3

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 20.05.2015.
Подписано в печать 01.06.2015.
Формат 60 × 84 1/8.
Гарнитура Таhoma.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 7,9.
Тираж 250 экз.
Заказ № 164.

Отпечатано в типографии ООО ИПЦ «Научная книга».
Адрес: 394030, г. Воронеж, Московский пр-т, д. 11б.

Содержание

Contents

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Митрикас В.Г. Оценка эффективных доз ионизирующей радиации у экипажей Международной космической станции методом расчетного моделирования

5 Mitrikas V.G. Estimation of ionizing radiation effective doses in the International space station crews by the method of calculation modeling

Иванов А.А., Дорожкина О.В., Ляхова К.Н., Булынина Т.М., Абросимова А.Н., Северюхин Ю.С., Гаевский В.Н., Молоканов А.Г., Ушаков И.Б., Красавин Е.А. Ранние радиобиологические эффекты у мышей после γ -облучения в малых дозах

12 Ivanov A.A., Dorozhkina O.V., Lyakhova K.N., Bulynina T.M., Abrosimova A.N., Severyukhin Yu.S., Gaevsky V.N., Molokanov A.G., Ushakov I.B., Krasavin E.A. Immediate radiobiological effects in mice following γ -irradiation by low doses

Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Воронцов А.Л., Морукوف Б.В., Журавлева О.А., Заболотская И.В., Вострикова Л.В. Комплексная оценка системы гемостаза у испытуемых в эксперименте «Марс-500»

19 Kuzichkin D.S., Markin A.A., Vorontsov A.L., Morukov B.V., Zhuravleva O.A., Zabolotskaya I.V., Vostrikova L.V. Comprehensive assessment of the hemostasis system in test-subjects in experiment «Mars-500»

Кузнецова Г.Д., Габова А.В., Лазарев И.Е., Обухов Ю.В., Обухов К.Ю., Морозов А.А., Куликов М.А., Щацкова А.Б., Васильева О.Н., Томиловская Е.С. Частотно-временная структура электроэнцефалограммы человека в условиях искусственной гипогравитации: модель «сухой» иммерсии

25 Kuznetsova G.D., Gabova A.V., Lazarev I.E., Obukhov Yu.V., Obukhov K.Yu., Morozov A.A., Kulikov M.A., Shchatskova A.B., Vasilieva O.N., Tomilovskaya E.S. Frequency-temporal structure of human electroencephalogram in the condition of artificial hypogravity: dry immersion model

Сун И., Воронков Ю.И., Ардашев В.Н., Глухова С.И. Анализ вариабельности сердечного ритма и оценка болевого синдрома в спине при воздействии «сухой» иммерсии

33 Sun I., Voronkov Yu.I., Ardashev V.N., Glukhova S.I. Heart rhythm variability analysis and assessment of the spinal pain syndrome during dry immersion

Дьяченко А.И., Ермолаев Е.С., Шулагин Ю.А., Гончаров А.О., Суворов А.В. Экспериментальное и теоретическое исследование вентиляционной реакции человека на гиперкапнию с помощью математической модели газообмена

38 Dyachenko A.I., Ermolaev E.S., Shulagin Yu.A., Goncharov A.O., Suvorov A.V. Experimental and theoretical studies of human hypercapnic ventilatory response with the use of mathematical gas exchange modeling

Ворожцова С.В., Булынина Т.М., Молоканов А.Г., Иванов А.А. Модификация цистеамином цитогенетических повреждений эпителия роговицы при облучении мышей корпускулярными излучениями с различной линейной передачей энергии

44 Vorozhtsova S.V., Bulynina T.M., Molokanov A.G., Ivanov A.A. Cysteamine-induced modification of cytogenetic damages to the corneal epithelium of mice exposed to corpuscular radiation with varying linear transfer energies

Пашченко П.С., Рисман Б.В. Морфологические аспекты изменения серого вещества спинного мозга при воздействии перегрузок в эксперименте

51 Pashchenko P.S., Risman B.V. Morphological aspects of changes in the spinal gray matter due to g-loads in experiment

Краткие сообщения

Протасова О.В., Максимова И.А., Моруков Б.В. 56
Протасов С.В., Ушаков И.Б. Исследование содержания железа, цинка, стабильного стронция и лития в биологических жидкостях и тканях в условиях экспериментальной модели космического полета

Brief Communications

*Protasova O.V., Maksimova I.A., Morukov B.V.,
Protasov S.V., Ushakov I.B.* Investigation of iron, zinc, stable strontium and lithium content in biological fluids and tissues during experimental space flight simulation

Хроника и информация

Белаковский М.С. 6-й Международный конгресс «Медицина в космосе и экстремальных условиях» 61

Chronicles and Information

Belakovsky M.S. The 6th International congress «Medicine in space and extreme environments»

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 629.786.2:614.876

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ У ЭКИПАЖЕЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОСМИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ МЕТОДОМ РАСЧЕТНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Митрикас В.Г.

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

При контроле радиационной нагрузки на космонавтов возникает необходимость расчета динамики поглощенной дозы с учетом пребывания космонавтов в различных отсеках космического аппарата, которые имеют разную защищенность при отсутствии в них дозиметрического контроля. В работе рассмотрены вопросы расчетного моделирования радиационного воздействия на различные органы и ткани космонавтов и оценки эффективной дозы за весь предшествующий период эксплуатации Международной космической станции в условиях пребывания космонавтов в различных ее отсеках. Показано, что доза, измеренная бортовым или индивидуальным дозиметром, может быть использована для расчета эффективной дозы. Для корректного учета накопления эффективной дозы космонавтами необходимо учитывать динамику коэффициента качества космических излучений.

Ключевые слова: космическая ионизирующая радиация, эффективные дозы, коэффициент качества.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 5–11.

Допуск космонавтов к полетам проводится с учетом полученных доз радиационного воздействия в предыдущих полетах и предполагаемой (расчетной дозы) – в предстоящем полете. При этом суммарная доза не должна превышать 100 мЗв, учитывая последствия воздействия ионизирующего излучения на организм человека [1–3].

В связи с этим сохраняется актуальность исследований, направленных на совершенствование методов оценки радиационных нагрузок на космонавтов с учетом их пребывания в различных отсеках космических комплексов, имеющих разную степень защиты конструкциями и оборудованием.

Целью исследования является проведение расчетного моделирования радиационных нагрузок на отдельные системы и органы космонавтов при их пребывании в различных отсеках Международной космической станции (МКС) в условиях постоянно меняющейся радиационной обстановки на орбите.

Методика

Согласно методическим указаниям [4] для контроля уровней радиационного воздействия на космонавтов, необходимо использовать величину эффективной дозы, которая, согласно нормам радиационной безопасности [5] определяется как

$$E = \sum_T W_T H_T, \quad (1)$$

где H_T – эквивалентная доза в органе или ткани T ;

$$H_T = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H(r_i), \quad (2)$$

где N – количество точек в органе, для которого проводится расчет; W_T – взвешивающий коэффициент для органа или ткани T (табл. 1).

Согласно методике расчета, приведенной в работе [6], поглощенная доза в точке r_i органа T вычисляется по формуле

$$D_T(r_i) = \int_0^{\infty} D(\xi) \omega_\delta(\xi, r_i) d\xi, \quad (3)$$

где $D(\xi)$ – удельная доза на глубине ξ ; $\omega_\delta(\xi, r_i)$ – функция экранированности точки r_i в органе или ткани T .

$$\omega_\delta(\xi, r_i) = \frac{1}{4\pi\Delta\xi} \int_{4\pi} \eta(r_i, \Omega) d\Omega, \quad (4)$$

где $\eta(r_i, \Omega)$ – единичная функция на отрезке от ξ до $\xi + \Delta\xi$.

Расчет функций экранированности проводится в соответствии с методикой расчета, описанной в работе [7]. В качестве модели тела человека (фантома) используются результаты работ [8, 9], а в качестве модели МКС, результаты работы [10].

Входящая в уравнение (1) эквивалентная доза H связана с поглощенной дозой D в уравнении (2) простым соотношением

$$H = D \cdot QF, \quad (5)$$

где QF – фактор качества.

В данной работе использована следующая зависимость коэффициента качества от линейной передачи энергии заряженных частиц в веществе $S(E)$:

$$QF = \begin{cases} 0,02858 \cdot S(E) & 35 \leq S(E) \leq 70; \\ 7,31 \cdot 10^{-2} \cdot S(E)^{0,77} & 70 \leq S(E) \leq 230. \\ 4,9 \cdot 10^{-2} \cdot S(E)^{0,848} & 230 \leq S(E) \leq 530; \\ -42,53 + 19,28 \cdot \ln S(E) & 530 \leq S(E) \leq 1750; \\ 20 & 1750 \leq S(E). \end{cases} \quad (6)$$

Подставим выражения (3) и (5) в (1) и, используя линейность (1), поменяем порядок интегрирования и суммирования. В итоге выразим эффективную дозу как

$$E = \int_0^{\infty} H_{эфф}(\xi) \omega_{эфф}(\xi, r_i) d\xi, \quad (7)$$

где $\omega_{эфф}(\xi, r_i)$ – функция экранированности для расчета эффективной дозы.

$$\omega_{эфф}(\xi, r_i) = \sum_T W_T \omega_T(\xi, r_i). \quad (8)$$

При таком подходе теряется определенность конкретной точки, но исключается необходимость расчета радиационного воздействия на каждый орган.

Аналогично работе [11] были проведены расчеты функций экранированности различных органов для 4 пространственных ориентаций фантома: вперед – назад – влево – вправо. Для каждой пространственной ориентации использовали различное количество точек в соответствии с табл. 1. При этом в расчетах функций экранированности красного костного мозга учитывали его процентное содержание в различных точках.

Во время работы на МКС космонавты в разное время находятся в разных отсеках, отличающихся степенью защищенности. Согласно результатам работы [12], отношение мощности поглощенной дозы, измеренной в каюте левого борта (КЛБ), к мощности поглощенной дозы, измеренной в рабочем отсеке большого диаметра (РОБД), равно 1,25–1,40. В модулях СО-1, МИМ-1, МИМ-2 соответствующие цифры равны 1,25; 1,17 и 1,45–1,66. Необходимо

Таблица 1

Количество точек в органах и тканях (N) и взвешивающие коэффициенты (W_T) для определения эффективной дозы

№	Орган	W_T	N
1	Гонады	0,20	11
2	Костный мозг (красный)	0,12	14
3	Толстый кишечник	0,12	10
4	Легкие	0,12	36
5	Желудок	0,12	15
6	Мочевой пузырь	0,05	7
7	Грудная железа	0,05	2
8	Печень	0,05	19
9	Пищевод	0,05	3
10	Щитовидная железа	0,05	3
11	Кожа	0,01	2
12	Клетки костных поверхностей	0,01	34
13	Хрусталик глаза	0,007	2
14	Центральная нервная система	0,007	3
15	Сердце	0,007	7
16	Левая почка	0,007	7
17	Правая почка	0,007	7
18	Селезенка	0,007	6
19	Прямая кишка	0,007	7

отметить, что измерения были проведены на панелях, уложенных на оболочки модулей, и дают максимальные оценки для локальных поглощенных доз. Дозы радиационного воздействия на космонавтов должны быть ниже даже при учете только самоэкранированности отдельных органов и систем организма. За время пребывания российских космонавтов в каюте модуля NODE отношение показаний датчика Пилле, размещенного в каюте, к показаниям датчика, размещенного на панели 327 в РОБД, составило $0,74 \pm 0,05$.

В отличие от работы [11], рассмотрены 3 положения фантома внутри служебного модуля (СМ) МКС: РОБД, рабочий отсек малого диаметра (РОМД) и КЛБ. Выбор каюты связан с тем обстоятельством, что в каюте правого борта периодически размещались европейский фантом, российский шаровой фантом, установка дополнительной защиты «шторка», что в разной степени могло влиять на функции экранированности моделируемого фантома.

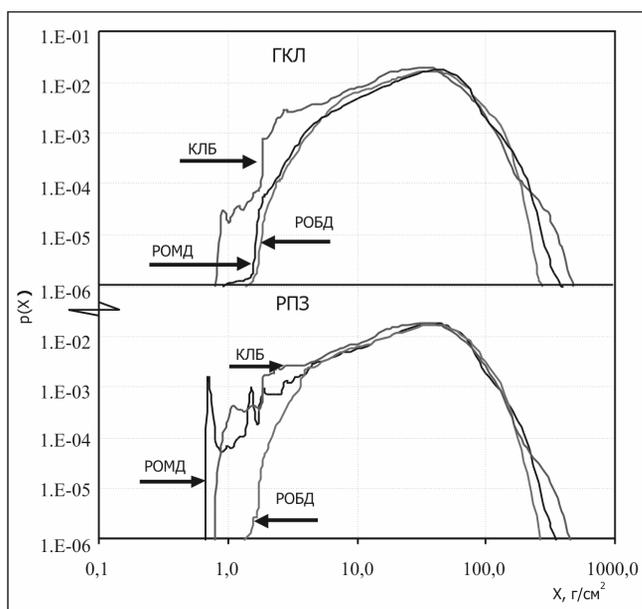


Рис. 1. Функции экранированности для расчета эффективной дозы

Согласно методическим указаниям в работе [4], для контроля радиационной безопасности космонавтов требуется определение эффективной дозы и дозы воздействия на кожу (КЖ), хрусталик глаза (ХГ) и кроветворную систему (КТС). Поэтому, в дальнейшем будут рассматриваться воздействия ионизирующего излучения на эти органы и системы.

Расчеты поглощенной дозы проводились по стандартизованным методикам аналогично работе [13].

Результаты и обсуждение

Функции экранированности рассчитывались для оценки поглощенной дозы от излучений радиационных поясов Земли (РПЗ) для телесного угла в 4π , поскольку частицы РПЗ могут воздействовать на космонавтов со всех направлений. При рассмотрении потоков частиц галактических космических лучей (ГКЛ) и солнечных космических лучей (СКЛ) необходимо ограничиваться углами, под которыми Земля видна из МКС. Результаты расчетов представлены на рис. 1.

Анализ полученных данных показывает, что математические ожидания всех функций экранированности достаточно близки друг к другу. Из этого следует, что вклад в поглощенную дозу от частиц ГКЛ слабо зависит от места пребывания космонавта. Вклад в поглощенную дозу от протонов РПЗ будет возрастать по мере перехода из РОБД в РОМД и в КЛБ. Поскольку у функции экранированности в РОМД имеется промежуточный максимум при малых толщинах защиты, то в этом случае следует ожидать более существенного вклада в поглощенную

Таблица 2

Расчетные значения среднесуточных эффективных доз для ЭП, мкЗв/сут

ЭП	Эфф. дозы	КЖ	ХГ	КТС
1	452 ± 20	535 ± 20	539 ± 20	456 ± 20
2	513 ± 53	600 ± 56	607 ± 57	519 ± 53
3	482 ± 4	561 ± 5	567 ± 5	487 ± 4
4	432 ± 34	514 ± 34	518 ± 36	436 ± 34
5	406 ± 44	496 ± 71	501 ± 78	412 ± 46
6	455 ± 33	532 ± 34	538 ± 35	460 ± 34
7	499 ± 19	580 ± 21	588 ± 22	504 ± 19
8	468 ± 22	540 ± 24	549 ± 25	473 ± 22
9	485 ± 22	559 ± 23	569 ± 23	491 ± 22
10	498 ± 28	570 ± 27	582 ± 28	504 ± 28
11	475 ± 17	547 ± 17	559 ± 18	480 ± 17
12	486 ± 14	556 ± 15	568 ± 15	492 ± 14
13	503 ± 39	579 ± 40	592 ± 42	508 ± 39
14	507 ± 33	586 ± 35	599 ± 37	513 ± 33
15	545 ± 9	637 ± 10	650 ± 10	551 ± 9
16	563 ± 9	654 ± 9	667 ± 10	570 ± 9
17	566 ± 12	655 ± 13	669 ± 13	572 ± 12

дозу от электронов РПЗ. Итоговая динамика поглощенной дозы представлена на рис. 2.

После деления эффективной эквивалентной дозы на эффективную поглощенную дозу получаем значение коэффициента качества QF. Динамика QF представлена на рис. 3. Небольшие резкие понижения QF попадают на дни прихода на орбиту значительных потоков протонов СКЛ. Из анализа рис. 3 следует, что отказ от учета динамики коэффициента качества может приводить к ошибкам ~ 30–40 %.

Если бы космонавты пребывали только в РОБД, то доза радиационного воздействия была бы наименьшей. Эффективная доза в РОМД превышает эффективную дозу в РОБД примерно на 2 %, в КЛБ превышение составляет около 7 %. Будем исходить из предположения, что основное время космонавты проводят в СМ МКС и время пребывания в других модулях составляет небольшую часть от времени суток и не каждый день. Регистрация нахождения космонавта в каком-либо отсеке в настоящее время не проводится. При этом график перемещения

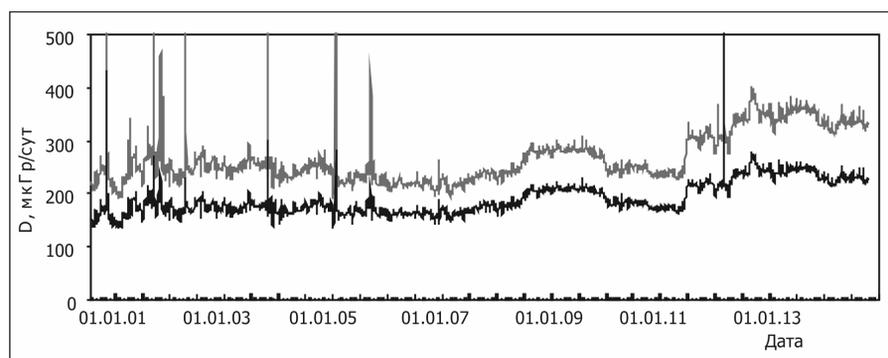


Рис. 2. Динамика эффективной дозы на МКС (нижняя кривая) и дозы на КЖ (верхняя кривая)

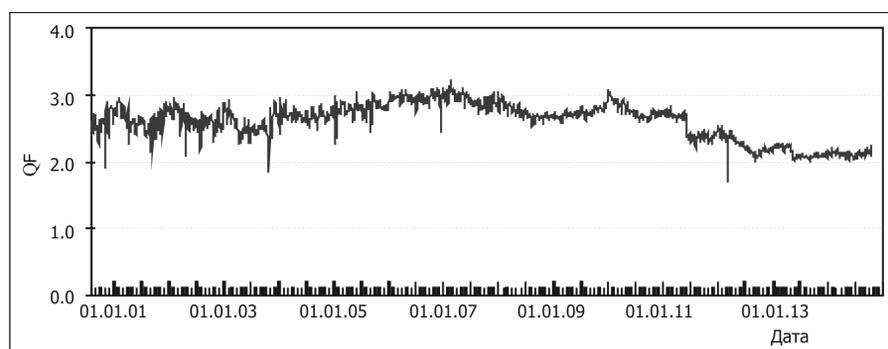


Рис. 3. Динамика среднего коэффициента качества для космонавтов МКС

космонавтов в рабочие и выходные дни существенно отличается.

Если исходить из стандартного режима труда и отдыха (РТО), то с 21.30 (по полетному времени) до 6.00 космонавты находятся в каютах, а в остальное время в основном в РОБД и РОМД, посещая для выполнения необходимых работ другие модули. Однако в дни прибытия и убытия очередного экипажа, стыковки грузовых кораблей, подготовки и проведения внекорабельной деятельности время нахождения космонавтов в различных модулях меняется.

Для выяснения влияния РТО на формирование эффективных доз было выполнено 2 вида расчетов. В 1-м случае определялась поглощенная доза в КЛБ только в ночное время, а в РОБД и РОМД — только в дневное время. Особенностью определения парциального вклада в дозу от различных источников космических излучений является то, что динамика накопления дозы имеет четко выраженную 2-месячную периодичность. Различие в источниках космической радиации проявляется в том, что минимумы периодичностей следуют друг за другом в следующем порядке: минимум дозы от ГКЛ, минимум дозы от электронов РПЗ, минимум дозы от протонов РПЗ. Эти периодичности отражают факты попадания МКС в область приполярных шапок для ГКЛ и в область

Южно-Атлантической аномалии для РПЗ. Результирующая доза получается сложением дозы, полученной в ночное время в КЛБ, с половинами дневных доз в РОБД и РОМД. Другой вариант расчета состоял в том, что результирующая доза равнялась сумме суточных доз в каждом месте пребывания, деленной на 3. В обоих вариантах не учитывается пребывание 1 космонавта в модуле NODE.

Анализ результатов показал, что эффективные дозы, рассчитанные для 2 режимов РТО, практически не различаются. Наибольшее отклонение дозы, полученной по 1-му варианту РТО, от дозы по 2-му варианту РТО меняется от -3,7 % до +1,8 %. Если же учитывать дисперсию среднесуточной мощности эффективной дозы, то можно говорить о совпадении результатов. Наибольшие различия между дозами по 2 вариантам РТО получились для ХГ, они достигали 18,0 %. В целом необходимо отметить, что доза на кожу $D_{\text{юк}}$ превышает поглощенную эффективную дозу $D_{\text{эфф}}$ в $1,40 \pm 0,08$ раза. Для ХГ это отношение равно $1,35 \pm 0,09$, для КТС равно $1,01 \pm 0,005$. Для эквивалентной эффективной дозы аналогичные отношения равны $1,20 \pm 0,05$; $1,20 \pm 0,06$ и $1,01 \pm 0,003$. Для поглощенных доз наибольший вклад в дисперсию обусловлен вкладами от протонов СКЛ.

Как видно из табл. 2 и 3 рассчитанные значения мощности эффективной дозы для космонавтов — участников экспедиций посещения (ЭП) составили 406–566 мкЗв/сут, а для участников основных экспедиций — 423–576 мкЗв/сут.

В качестве примера использования полученных результатов рассмотрим гипотетический вариант. Пусть космонавт NN за время подготовки к космической деятельности получил от рентгеновских процедур 13,1 сЗв. Затем он совершил первый полет на станцию «Мир» и полученная им за время космического полета (КП) эффективная доза оценена в 14,8 сЗв. Далее космонавт участвовал в нескольких КП на МКС:

МКС-9 — эффективная поглощенная доза оценена в 3,36 сГр;

МКС-19 — эффективная поглощенная доза оценена в 4,22 сГр;

МКС-31 — эффективная поглощенная доза оценена в 3,07 сГр;

Таблица 3

Расчетные значения среднесуточных эффективных доз для основных экспедиций, мкЗв/сут

№	Эфф. дозы	КЖ	ХГ	КТС	№	Эфф. дозы	КЖ	ХГ	КТС
1	423 ± 58	503 ± 117	502 ± 109	427 ± 60	21	557 ± 25	647 ± 30	655 ± 30	564 ± 25
2	449 ± 38	536 ± 44	537 ± 48	454 ± 38	22	529 ± 30	614 ± 31	622 ± 32	536 ± 30
3	479 ± 53	577 ± 78	576 ± 74	485 ± 54	23	500 ± 25	588 ± 25	594 ± 26	507 ± 25
4	453 ± 37	535 ± 51	537 ± 64	458 ± 37	24	487 ± 18	574 ± 19	579 ± 20	493 ± 18
5	456 ± 39	542 ± 41	542 ± 42	461 ± 40	25	474 ± 11	558 ± 12	563 ± 13	480 ± 11
6	450 ± 44	532 ± 44	533 ± 45	455 ± 45	26	468 ± 14	551 ± 15	555 ± 16	474 ± 14
7	440 ± 30	527 ± 33	527 ± 35	446 ± 30	27	484 ± 29	581 ± 42	584 ± 42	491 ± 30
8	448 ± 53	534 ± 77	534 ± 71	454 ± 53	28	507 ± 21	614 ± 26	617 ± 27	514 ± 22
9	480 ± 38	565 ± 40	568 ± 41	486 ± 38	29	520 ± 37	637 ± 108	642 ± 137	528 ± 42
10	467 ± 37	555 ± 95	564 ± 138	473 ± 40	30	524 ± 35	642 ± 101	646 ± 127	532 ± 40
11	477 ± 47	559 ± 53	565 ± 61	483 ± 47	31	534 ± 20	659 ± 25	659 ± 25	542 ± 20
12	478 ± 25	554 ± 26	559 ± 27	484 ± 25	32	536 ± 21	664 ± 27	664 ± 27	543 ± 21
13	485 ± 23	562 ± 24	568 ± 25	492 ± 23	33	532 ± 17	654 ± 19	655 ± 20	539 ± 17
14	482 ± 30	557 ± 32	564 ± 33	488 ± 30	34	533 ± 17	655 ± 20	656 ± 20	540 ± 17
15	498 ± 23	577 ± 24	584 ± 25	504 ± 23	35	519 ± 14	647 ± 14	646 ± 15	526 ± 14
16	506 ± 32	589 ± 33	596 ± 34	513 ± 32	36	514 ± 11	643 ± 13	642 ± 13	521 ± 11
17	530 ± 30	623 ± 35	630 ± 36	537 ± 31	37	490 ± 19	611 ± 23	611 ± 23	496 ± 19
18	563 ± 14	664 ± 14	672 ± 15	571 ± 14	38	481 ± 16	600 ± 19	600 ± 19	487 ± 16
19	576 ± 17	676 ± 18	684 ± 18	584 ± 17	39	486 ± 15	608 ± 18	609 ± 19	493 ± 16
20	576 ± 17	675 ± 19	682 ± 19	583 ± 17	40	489 ± 18	611 ± 20	612 ± 21	496 ± 18

МКС-36 – эффективная поглощенная доза оценена в 4,12 сГр;

МКС-39 – эффективная поглощенная доза оценена в 3,93 сГр.

Итоговая сумма эффективных доз с использованием максимального коэффициента качества $QF = 3,0$ приводит к накопленной эффективной дозе 84,0 сЗв. Перед руководством пилотируемых полетами встанет вопрос о целесообразности допуска данного космонавта к следующему КП, поскольку есть вероятность превышения карьерного лимита в 100 сЗв. Если же воспользоваться не максимальным значением коэффициента качества, а конкретными значениями в соответствии с его динамикой, то получим накопленную эффективную дозу в 72,2 сЗв. В таком случае вопрос о допуске к следующему КП может быть решен положительно.

Проведенное исследование позволяют сформулировать следующие практические рекомендации:

1. Для корректного учета радиационного воздействия на космонавтов необходимо учитывать их нахождение в различных отсеках МКС. При этом детальный учет РТО космонавтов не является критическим в оценке эффективной эквивалентной дозы, получаемой космонавтами за время пребывания на МКС.

2. Оценка эквивалентной дозы на КТС является допустимым приближением к оценке эффективной эквивалентной дозы.

3. Необходимо учитывать динамику коэффициента качества, так как отказ от этого может привести к досрочному прекращению карьеры космонавтов по показателям радиационной безопасности.

Выводы

1. Поглощенная доза в тканях может быть рассчитана на основе измерений полупроводниковых и термолюминесцентных дозиметров, находящихся на поверхности тела космонавта, с поправкой в сторону увеличения в $\sim 1,25$, расчет эффективной дозы по данным измерениям может проводиться с поправкой в сторону уменьшения в $\sim 1,25$. Такой подход позволяет учитывать различия в ионизационных потерях в биологических тканях и материалах детекторов.

2. Расчетные значения мощности эффективной дозы для космонавтов – участников ЭП составили 406–566 мкЗв/сут, а для участников основных экспедиций 423–576 мкЗв/сут.

3. Сформулированы практические рекомендации для корректного учета радиационного воздействия на космонавтов методом оценки эффективных доз по эквивалентным дозам на КТС с учетом динамики коэффициента качества космических излучений.

Список литературы

1. Радиационная медицина: Руководство. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины / Л.А. Ильин, ред. М., 2009.

Radiation medicine: Handbook. V. 1. Theoretical foundations of radiation medicine / L.A. Ilyin, ed. Moscow, 2009.

2. Атлас по авиационной и космической медицине / И.Б. Ушаков, В.А. Рогожников, ред. М., 2008.

Atlas of Aviation and Space Medicine. / I.B. Ushakov, V.A. Rogozhnikov, eds. Moscow, 2008.

3. Иванов И.В. Критериальные показатели воздействия ионизирующих излучений в сублетальных и летальных дозах: Метод. пос. М., 2005.

Ivanov I.V. Criterion indices of ionizing radiation effects in sublethal doses: Methodical manual. Moscow, 2005.

4. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ОКОКП-2004): Метод. указания МУ 2.6.1.44-03-2004. М., 2004.

Limiting of radiation exposure of astronauts in near-earth space missions (LEANESM-2004): Methodical instructions MI 2.6.1.44-03-2004. Moscow, 2004.

5. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Утв. Гл. санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 7.07.2009.

Radiation safety standards (RSS-99/2009). Approved by the RF chief sanitary doctor G.G. Onishchenko 2009.07.07.

6. РД-50 25645.208. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Методика расчета поглощенной и эквивалентной доз от протонов космических лучей за защитой. М., 1986.

RD-50 25645.208. Methodical instruction. The radiation safety of spacecraft crew in spaceflight. Method of calculating

of absorbed and equivalent doses of cosmic-rays protons behind shielding. Moscow, 1986.

7. ГОСТ 25645.204. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Методика расчета экранированности точек внутри фантома. М., 1984.

GOST 25645.204. The radiation safety of spacecraft crew in spaceflight. Method of calculating of points screening inside the phantom. Moscow, 1984.

8. ГОСТ 25645.203. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Модель тела человека для расчета тканевой дозы. М., 1984.

GOST 25645.203. The radiation safety of spacecraft crew in spaceflight. The human body model for calculating tissue dose. Moscow, 1984.

9. Бондаренко В.А., Митрикас В.Г. Модель геометрического фантома человека для расчета тканевых доз в служебном модуле Международной космической станции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2007. Т. 39. № 1. С. 34–39.

Bondarenko V.A., Mitrikas V.G. The model of geometrical human body phantom for calculating tissue doses in the service module of the International space station // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2007. V. 39. № 1. P. 34–39.

10. Митрикас В.Г. Модель защищенности обитаемых отсеков служебного модуля Международной космической станции для оценки радиационной опасности // Там же. 2004. Т. 38. № 3. С. 41–47.

Mitrikas V.G. Model protection of habitable compartments of the service module of the International space station for evaluation of the radiation danger // *Ibid.* 2004. V. 38. № 3. P. 41–47.

11. Митрикас В.Г. Оценка эффективных и среднетканевых доз на МКС // Там же. 2008. Т. 42. № 4. С. 50–55.

Mitrikas V.G. Evaluation of effective and mean tissue doses to the ISS // *Ibid.* 2008. V. 42. № 4. P. 50–55.

12. Бондаренко В.А., Митрикас В.Г., Цетлин В.В. Пространственное распределение локальных поглощенных доз в российском сегменте Международной космической станции // Там же. 2011. Т. 45. № 4. С. 22–27.

Bondarenko V.A., Mitrikas V.G., Tsetlin V.V. Spatial distribution of local absorbed doses inside the Russian segment of the International space station // *Ibid.* 2011. V. 45. № 4. P. 22–27.

13. Митрикас В.Г. Расчетное сопровождение дозиметрического контроля на российском сегменте Международной космической станции // Там же. 2014. Т. 48. № 3. С. 63–68.

Mitrikas V.G. Mathematical simulation support to the dosimetric monitoring on the Russian segment of the International space station // *Ibid.* 2014. V. 48. № 3. P. 63–68.

Поступила 16.12.2014

**ESTIMATION OF IONIZING RADIATION
EFFECTIVE DOSES IN THE INTERNATIONAL
SPACE STATION CREWS BY THE METHOD
OF CALCULATION MODELING**

Mitrikas V.G.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2015. V. 49. № 3. P. 5–11

Monitoring of the radiation loading on cosmonauts requires calculation of absorbed dose dynamics with regard to the stay of cosmonauts in specific compartments of the

space vehicle that differ in shielding properties and lack means of radiation measurement. The paper discusses different aspects of calculation modeling of radiation effects on human body organs and tissues and reviews the effective dose estimates for cosmonauts working in one or another compartment over the previous period of the International space station operation. It was demonstrated that doses measured by areal or personal dosimeters can be used to calculate effective dose values. Correct estimation of accumulated effective dose can be ensured by consideration for time course of the space radiation quality factor.

Key words: space ionizing radiation, effective dose, quality factor.

УДК 001.891:599.323.4:59.084+59.085

РАННИЕ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У МЫШЕЙ ПОСЛЕ γ -ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Иванов А.А.^{1, 2, 3}, Дорожкина О.В.^{1, 2}, Ляхова К.Н.^{2, 3}, Булынина Т.М.^{1, 2}, Абросимова А.Н.^{1, 2}, Северюхин Ю.С.^{2, 3}, Гаевский В.Н.³, Молоканов А.Г.³, Ушаков И.Б.¹, Красавин Е.А.³

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

²Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна

E-mail: taisiabulinina@mail.ru

Через 21–22 ч после тотального γ -облучения у 4–4,5-месячных аутбредных самок мышей CD-1 в дозах 10, 25, 50, 75, 100 и 200 мГр отмечено достоверное уменьшение числа кариоцитов в костном мозге, массы селезенки и тимуса в группе животных, облученных в дозе 50 и 200 мГр, тогда как снижение этих показателей в группе мышей, облученных в дозе 75 мГр, было менее выражено. Ориентировочно-исследовательская поведенческая реакция (ОИПР), оцененная в «Открытом поле» через 19–20 ч после облучения в дозах 10 и 25 мГр, была достоверно выше, чем в группе биологического контроля, а эмоциональный статус (ЭС) в группе животных, получивших дозу 10 мГр, достоверно снижен. В группе мышей, облученных в дозе 50 мГр, зарегистрировано достоверное снижение силы захвата передних конечностей. Выявлены дозовые уровни, различающиеся по оппозитным радиобиологическим эффектам. Показатели ОИПР и ЭС максимально реагировали на облучение в зоне доз 10–25 мГр, а органы системы иммунитета и кроветворения – в зоне 50, 100 и 200 мГр.

Ключевые слова: γ -облучение, малые дозы, костный мозг, тимус, селезенка, лейкоциты, «Открытое поле», спонтанная двигательная активность, физическая работоспособность, радиочувствительность, радиорезистентность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 12–18.

К одной из актуальных областей радиобиологии относятся исследования действия ионизирующих излучений в малых и сверхмалых дозах. Такие понятия как старение, адаптивный ответ, гормезис, зона радиационной гиперчувствительности, радиационно-индуцированная нестабильность генома, радиационный канцерогенез, индивидуальная радиочувствительность и другие анализируются в ряде монографий и обзоров [1–4] в аспекте биологических эффектов ионизирующих излучений в малых дозах или при малых мощностях дозы [5, 6]. Исследования выполнены как на клеточном уровне, так и на уровне целостного организма. Целью

работы стало изучение ранних, в первые 24 ч после облучения, т.е. в пределах 1-го после воздействия радиации клеточного цикла, эффектов ионизирующего излучения *in vivo* при облучении мышей в диапазоне малых от 10 до 200 мГр доз γ -облучения. Учитывая тот факт, что на космонавтов воздействует космическая радиация в малых дозах и при малых мощностях доз, подобное исследование является актуальным для космической радиобиологии.

Исследования общебиологических закономерностей деятельности центральной нервной системы и уровня физической работоспособности при действии малых доз радиации важны с точки зрения экстраполяционных оценок [7, 8] состояния профессиональной деятельности космонавтов в ходе длительных межпланетных космических полетов (КП).

Методика

Исследования осуществлялись на аутбредных половозрелых самках мышей ICR (CD-1) – SPF категории в возрасте 4–4,5 мес со средней массой тела 31 г. В ходе всего эксперимента животные содержались на стандартном рационе при неограниченном доступе к воде.

Экспериментальные животные были подвергнуты тотальному одностороннему γ -облучению ⁶⁰Co на установке Рокс-М МТК ОИЯИ в дозах 10, 25, 50, 75, 100, 200 мГр, относящихся к диапазону малых доз [6], в том числе и при экстраполяции на человека, с мощностью дозы 6,916 мГр/мин при числе животных 6–8 в группе. Измерение мощности поглощенной дозы произвели в опорной точке, находящейся на оси пучка γ -излучения на расстоянии 271,2 см от источника излучения, при поле облучения 26 x 22 см, дозиметром PTW UNIDOS-E с ионизационной камерой ТМ30013-03378 при температуре 20 °С, атмосферном давлении 735 мм рт. ст. – 979,9 hPa. Группу биоконтроля (БК) составили 11 ложно облученных животных.

Показатели системы крови и иммунитета ($M \pm m$) у мышей CD-1 через 21–22 ч после облучения γ -квантами ^{60}Co в малых дозах

Группа №	Доза облучения, мГр	Кол-во животных	Масса селезенки, мг	Масса тимуса, мг	Клеточность костного мозга, $n \times 10^6$ ядросодержащих клеток на бедро	Число лейкоцитов в периферической крови, $n \times 10^9/\text{л}$
1	БК	11	117,6 \pm 5,1	63,7 \pm 4	25,1 \pm 0,9	4 \pm 0,5 *
2	10	6	120,7 \pm 6,1	62,8 \pm 3,2	22,7 \pm 1,6	2,6 \pm 0,3
3	25	7	110,9 \pm 11,5	52,9 \pm 6	22 \pm 1,1 **; #; \$	4,4 \pm 1
4	50	7	99,6 \pm 5,9 *; **	54,4 \pm 4,2	19,5 \pm 0,6 **; #; \$	2,5 \pm 0,4 **; \$
5	75	6	116,3 \pm 14,3	63,2 \pm 8,7	21,9 \pm 0,9 **; #; \$	2,7 \pm 0,5
6	100	8	110,4 \pm 7,7	59,5 \pm 1,8	17,4 \pm 0,8 *; **; #	3,8 \pm 0,5 *
7	200	7	97 \pm 7,9 *; **	54,3 \pm 4,6	12,5 \pm 0,9 *; **	3,7 \pm 0,6

Примечание. Статистически значимые различия с группой: * – № 1; \$ – № 5; # – № 6; ** – № 7.

Объектами для исследования у мышей были выбраны системы крови [9] и иммунитета [10], как одни из наиболее радиочувствительных, а также поведенческие реакции, позволяющие получить представления о состоянии центральной нервной системы, данные о радиочувствительности которой после облучения в малых дозах противоречивы [11].

Исследование спонтанной двигательной активности (СДА) мышей проводили на круговой установке «Открытое поле» с диаметром арены 63 см («Open Science») через 19–20 ч после облучения в течение 3 мин для каждого животного. При оценке ориентировочно-исследовательской поведенческой реакции (ОИПР) у мышей регистрировали количество заходов в сектора, центр, заглядывание в норки (круглое отверстие пола камеры), стойки с упором и без упора. При определении эмоционального статуса (ЭС) животных учитывали груминг, замирания и движения на месте.

Оценено состояние поперечнополосатой мускулатуры с использованием одной из методик оценки физической работоспособности статического вида [12]. Силу захвата передних конечностей оценивали через 20–21 ч после облучения по удержанию веса в граммах.

После завершения обследования животных по всем методикам осуществляли их эвтаназию путем цервикальной дислокации через 21–22 ч после облучения.

Подсчет лейкоцитов в периферической крови и определение числа кариоцитов в костном мозге бедренной кости проводили в камере Горяева по стандартной методике.

Массу тела животных, тимуса и селезенки определяли на электронных весах Zelmer и Ohrus с ценой деления 1,0 г и 1,0 мг соответственно.

Для статистической обработки: подсчета средней арифметической и ошибки средней использовали программный комплекс Microsoft Office Excel 2007, достоверность рассчитывали по критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$.

Все эксперименты с животными были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и на рис. 1 представлены показатели системы крови и центральных органов системы иммунитета после облучения γ -квантами ^{60}Co в малых дозах. Как видно, в изменениях уровней изученных показателей в исследованном диапазоне доз γ -излучения прямая дозовая зависимость не прослеживается. Число кариоцитов в костном мозге прогрессивно дозозависимо снижалось при облучении в дозах от 10 до 50 мГр, однако при дозе облучения 75 мГр отмечено некоторое повышение показателя. При увеличении

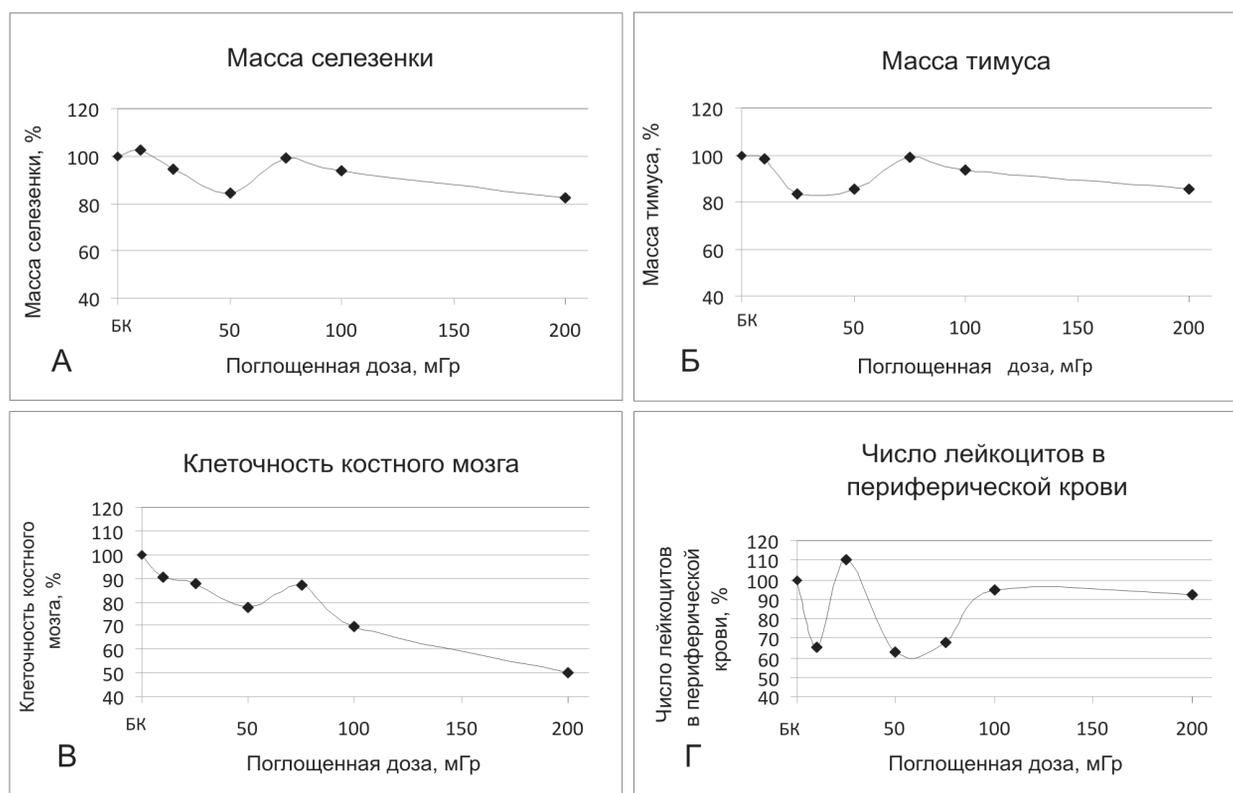


Рис. 1. Зависимость «доза – эффект» показателей системы крови и иммунитета у мышей CD-1 через 21–22 ч после облучения γ -квантами ^{60}Co в малых дозах

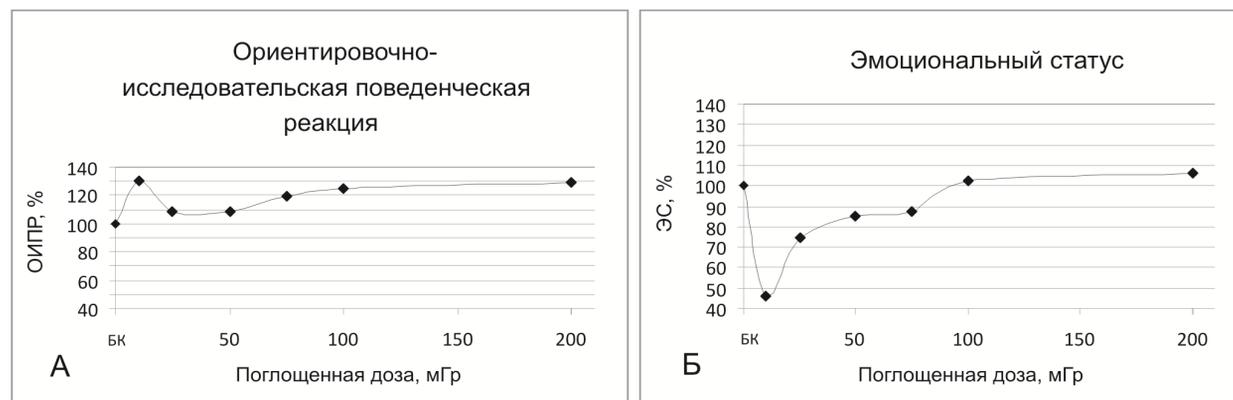


Рис. 2. Зависимость «доза – эффект» показателей ориентировочно-исследовательской поведенческой реакции и эмоционального статуса мышей CD-1 в камере «Открытое поле» через 19–20 ч после облучения γ -квантами ^{60}Co в малых дозах

дозы облучения число клеток в костном мозге снижалось до $12,5 \pm 0,9 \times 10^6$ ядродержащих клеток на бедренную кость. Сходная дозовая зависимость отмечена и для массы органов иммунитета. Отмечены два минимума массы тимуса и селезенки: первый при облучении в дозах 25 и 50 мГр и второй при дозе 200 мГр. Число лейкоцитов в периферической крови оказалось минимальным

при облучении в дозе 50 мГр. Таким образом, максимальное снижение изученных показателей установлено после облучения в дозе 50 мГр и некоторое их повышение при воздействии γ -излучения в дозе 75 мГр, при дальнейшем повышении дозы облучения до 100–200 мГр отмечается выраженное снижение массы селезенки и тимуса, а также числа кардиоцитов в костном мозге.

Таблица 2

Показатели ориентировочно-исследовательской поведенческой реакции и эмоционального статуса ($M \pm m$) мышей CD-1 в камере «Открытое поле» через 19–20 ч после облучения γ -квантами ^{60}Co в малых дозах

Группа №	Доза облучения, мГр	Кол-во животных	ОИПР, раз	ЭС, раз
1	БК	8	118,1 \pm 10,1	9,4 \pm 0,8
2	10	6	153,2 \pm 11 [§]	4,3 \pm 2 ^{**;} #; [§]
3	25	8	128,3 \pm 14,3	7 \pm 2
4	50	7	128,1 \pm 7,6	8 \pm 0,8
5	75	6	141,5 \pm 11,7	8,2 \pm 0,7
6	100	8	147,5 \pm 9,5 [§]	9,6 \pm 0,5
7	200	7	152,3 \pm 13,3 [§]	10 \pm 0,9

Примечание. Статистически значимая разница с группой: ** – № 5; # – № 6; § – № 7.

Результаты исследования спонтанной двигательной активности мышей после облучения в малых дозах представлены на табл. 2 и рис. 2. Как видно, через 19–20 ч после облучения мышей в дозе 10 мГр резко усиливается ОИПР, однако при дальнейшем увеличении дозы облучения до 25–50 мГр этот эффект ослабевает, а затем с дозы облучения 75 и до 200 мГр ОИПР вновь увеличивается. Напротив, ЭС при облучении в дозе 10 мГр снизился, тенденция к его восстановлению отмечена в следующей группе животных, облученных в дозе 25 мГр, затем он оказался на уровне показателей биоконтроля (БК) при дальнейшем повышении дозы облучения.

На табл. 3 и рис. 3 представлены данные о показателе силы захвата передних конечностей у мышей после облучения. Измеренный показатель, в основном, оказался достаточно стабильным. Однако в группе № 4 (доза 50 мГр) отмечено снижение силы захвата конечностей на 15 % от БК, достоверно отличающееся от групп 5–7, облученных в больших дозах.

Как показано в ходе исследования, при однократном облучении мышей γ -квантами ^{60}Co в диапазоне доз от 10 до 200 мГр через 21–22 ч после воздействия радиации установлены два минимума исследованных показателей, характеризующих состояние органов иммунитета и кроветворения: один в области дозы 50 мГр и второй в области 200 мГр. В области доз облучения 100 и 200 мГр не выявлено достоверное снижение числа лейкоцитов в периферической крови, что может быть объяснено усилением выброса лейкоцитов, депонированных в других органах [9].

Таблица 3

Сила захвата передних конечностей ($M \pm m$) мышей CD-1 через 20–21 ч после облучения γ -квантами ^{60}Co в малых дозах

Группа №	Доза облучения, мГр	Кол-во животных	Сила захвата, г
1	БК	10	144,8 \pm 10,1
2	10	6	134,3 \pm 10,7
3	25	7	138,6 \pm 8,4
4	50	8	123,4 \pm 5,4 [*] ; ^{**} ; #
5	75	6	148,2 \pm 7,2
6	100	8	158 \pm 6,4
7	200	7	142,9 \pm 5,9

Примечание. Статистически значимая разница с группой: * – № 4; ** – № 5; # – № 6.

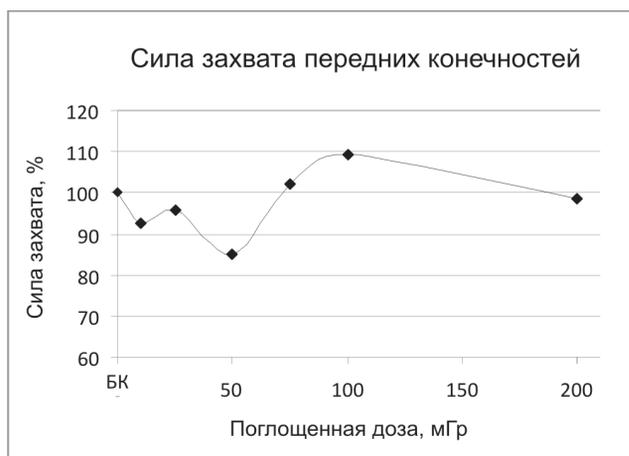


Рис. 3. Зависимость «доза – эффект» для силы захвата передних конечностей мышей CD-1 через 20-21 час после облучения γ -квантами ^{60}Co в малых дозах

Оценка ориентировочно-исследовательской поведенческой реакции оказалась повышенной при облучении в дозах 10 и 100–200 мГр, тогда как в среднем диапазоне доз 25–75 мГр она достоверно не отличалась от показателя контрольных животных. Эмоциональный статус был снижен в группе № 2 (доза 10 мГр). Статическая физическая работоспособность по показателю силы захвата передних конечностей была снижена в критической и по другим показателям группе № 4 (доза 50 мГр).

Данные получены при облучении животных в диапазоне малых доз, считающихся таковыми в соответствии с международными документами [6]. В соответствии с отчетом НКДАР [5] для млекопитающих и человека малыми считаются дозы, которые не вызывают серьезных регистрируемых нарушений жизнедеятельности. Для взрослого здорового человека – это дозы менее 0,2 Гр редкоизионизирующего излучения. В то же время при облучении плода в дозах 10–20 мГр отмечается повышение уровня лейкозов и других онкологических заболеваний в период после рождения [5, 6].

Авторы не склонны относить выявленные эффекты к серьезным медицинским последствиям, но при этом следует отметить, что как на уровне изолированных клеток, так и на уровне целостного организма регистрируются радиобиологические эффекты после облучения как в малых, так и в сверхмалых дозах радиации. При оценке клоногенной активности фибробластов китайского хомячка и клеток опухоли человека линии L-132 [13, 14] была обнаружена зона начальной гиперрадиочувствительности при дозах менее 0,25 Гр с последующей (в районе 0,5 Гр) зоной индуцированной радиорезистентности.

Аналогичные феномены зарегистрированы по частоте хромосомных aberrаций при облучении изолированных клеток млекопитающих *in vitro*

[15], а также в эпителии роговицы глаза при облучении *in vivo* [16]. Наиболее вероятной причиной рассматриваемых эффектов является регулирование репарации ДНК [14] – репарация включается только после превышения определенного порога радиационных повреждений и не включается при субпороговой дозе, что и обеспечивает гиперрадиочувствительность.

Полученные данные могут быть привлечены при объяснении чрезвычайно высокого уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей, экспонированных на биоспутнике «Бион-М1» и получивших суммарную дозу около 50 мГр [17], т.е. животные попали в зону гиперрадиочувствительности. Кроме того, у этих животных было отмечено временное снижение числа кардиоцитов в костном мозге [18].

Поскольку через 24 ч после приземления наблюдается высокий уровень нестабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови космонавтов при малых дозах облучения – 20–50 мГр [19], то этот факт может быть связан с попаданием в зону гиперрадиочувствительности, а не только с высокой относительной биологической эффективностью (ОБЭ) космического излучения.

Низкая эффективность репарации ДНК от критических повреждений, индуцируемых действием радиации в малых дозах, подвергается на протяжении последних 10–15 лет детальному экспериментальному и теоретическому анализу [20]. В частности двунитевые разрывы ДНК, обозначаемые как радиационно-индуцированные фокусы в ядрах облученных клеток (γ -H2AX foci), выявлены [21] *in vivo* в лимфоцитах детей возраста 3–21 мес через 1 ч после компьютерной рентгеновской томографии и получивших очень низкие дозы на кровь – 0,22–1,22 мГр.

Описанию влияния ионизирующего излучения на центральную нервную систему (ЦНС) посвящен ряд фундаментальных монографий [11, 22]. Нарушение условно-рефлекторной деятельности у крыс отмечено при облучении в дозе 30–40 мГр. Парадоксальные эффекты в действии малых доз ионизирующего излучения на ЦНС регистрируются на геномном уровне [23]. Так, через несколько часов после облучения в дозе 100 мГр в головном мозге мышей отмечена индукция генов, сходных с генами головного мозга стареющего человека и пациентов с болезнью Альцгеймера, в то время как при высокой дозе облучения (2 Гр) таких эффектов не отмечено.

Оценка радиочувствительности мышечной ткани осуществлялась, в основном, морфологическими методами [24], которые позволили отнести поперечно-полосатую мускулатуру к относительно радиорезистентным тканям. Число мышечных стволовых клеток снижалось в ходе лучевой терапии

по крайней мере до 70 % после γ -облучения в дозе 5 Гр и выше. Однако следует отметить, что после облучения ионами железа в дозах 20–50 сГр у мышей морфологически зарегистрированы негативные эффекты в поперечно-полосатой мускулатуре [25].

По нашим данным снижение силы захвата передних конечностей у мышей отмечено при дозе 50 мГр, что, в сопоставлении с данными литературы о влиянии облучения в малых дозах на ЦНС и поперечно-полосатую мускулатуру, дает основание предположить, что выявленный эффект является результатом, опосредованным, отчасти, нарушениями в ЦНС.

Перечисленные данные указывают на необходимость детального исследования выявленных ранних нарушений двигательной активности мышей, облученных в малых дозах, с целью определения их медико-биологического значения.

Выводы

1. В ходе проведенных экспериментов с воздействием на животных редкоизионизирующего излучения в малых дозах (10–200 мГр) выявлены ранние (через 19–22 ч после воздействия радиации) эффекты в системах крови и иммунитета, а также в поведенческих реакциях и мышечной активности без прямой дозовой зависимости.

2. Соматические эффекты в максимальной степени проявились после облучения мышей в дозах 50 и 200 мГр, тогда как поведенческие реакции – уже при облучении в дозе 10 мГр.

3. Полученные данные демонстрируют невозможность прямого переноса дозовых зависимостей, установленных для средних и больших доз облучения, на область малых доз.

4. Установленные в эксперименте особенности реакции на облучение в малых дозах следует принимать во внимание при обсуждении результатов полетных наблюдений за космонавтами и животными с учетом соответствующих коэффициентов экстраполяции по дозе и времени развития постлучевых эффектов.

Список литературы

1. Кузин А.М. Радиационный гормезис // Радиационная медицина. В 4 т. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. М., 2004. С. 861–870.

Kuzin A.M. Radiation hormesis // Radiation medicine. In 4 vol. V. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. M., 2004. P. 861–870.

2. Котеров А.Н. Малые дозы ионизирующей радиации: подходы к определению диапазона и основные радиобиологические эффекты // Там же. С. 871–911.

Kotero A.N. Low-dose ionizing radiation: approaches to defining the range and basic radiobiological effects // Ibid. P. 871–911.

3. Иванов И.В., Даренская Н.Г., Ушаков И.Б. The initial individual reactivity and peculiarities of the organism reaction to irradiation in small doses // Abstracts 4th International conference «Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs». (March 13-16, 2006, Moscow). Moscow, 2006. P. 109.

4. Иванов И.В. Исходная реактивность организма и радиационные воздействия в малых дозах: Научно-метод. руководство. М., 2010.

Ivanov I.V. Initial reactivity of organism and radiation effects in small doses: Scientific-methodical manual. Moscow, 2010.

5. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation, National Research Council. BEIR VII Rep. 2006. Ph. 2.

6. ICRP Publication 103. The Recommendations of the International Commission on Radiobiological Protection. Annals of the ICRP / J. Valentin, ed. Amsterdam – NY, 2007.

7. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения: Монография. Воронеж, 2010.

Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V. From experiment on animals – to man: searches and decisions: Monograph. Voronezh, 2010.

8. Ушаков И.Б., Иванов И.В., Даренская Н.Г., Насонова Т.А. The substantiation of the general principles of extrapolation of experimental data from animals on man in the radiobiological investigation // International Workshop on Space Radiation Research (2006, Moscow – St. Petersburg) and Annual NASA Space Radiation Health Investigators' Workshop (2006, Moscow – St. Petersburg). P. 138–139.

9. Даренская Н.Г. Реакция кроветворной системы // Радиационная медицина. В 4 т. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. М., 2004. С. 295–307.

Darenskaya N.G. Reaction of the hematopoietic system // Radiation medicine. In 4 vol. V. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. M., 2004. P. 295–307.

10. Иванов А.А., Мальцев В.Н. Иммунная система // Там же. С. 327–352.

Ivanov A.A., Maltsev V.N. Immune system // Ibid. P. 327–352.

11. Даренская Н.Г. Радиационное поражение центральной нервной системы // Там же. С. 315–326.

Darenskaya N.G. Radiation damage to the central nervous system // Ibid. P. 315–326.

12. Иванов И.В. Методики оценки работоспособности лабораторных животных при экспериментальном воздействии патогенных и экстремальных факторов // Воен.-мед. журн. 2012. Т. 333. № 2. С. 42–47.

Ivanov I.V. Methods of evaluation of efficiency of laboratory animals in the experimental influence of pathogenic and extreme factors // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2012. V. 333. № 2. P. 42–47.

13. Marples B., Joiner M.C. The response of Chinese hamster V79 cells to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity of the whole cell population // Radiat. Res. 1993. V. 133. № 1. P. 41–45.

14. Joiner M.C., Marples B., Lambin P. et al. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. V. 49. № 2. P. 379–389.

15. Шмакова Н.Л., Фадеева Т.А., Насонова Е.А. и др. Цитогенетические эффекты малых доз радиации на клетки млекопитающих: анализ гиперчувствительности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 3. С. 245–250.

Shmakova N.L., Fadeeva T.A., Nasonova E.A. et al. Cytogenetic effects of low-dose radiation on mammalian cells: analysis of hypersensitivity // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2002. V. 42. № 3. P. 245–250.

16. Ворожцова С.В., Абросимова А.Н., Федоренко Б.С., Раков Д.В. Цитологические и цитогенетические исследования клеток эпителия роговицы и костного мозга монгольских песчанок после 12-суточного космического полета // Авиакосм. и экол. мед. 2011. Т. 45. № 1. С. 52–54.

Vorozhtsova S.V., Abrosimova A.N., Fedorenko B.S., Rakov D.V. Cytological and cytogenetic studies of cells of Mongolian gerbils' retinal epithelium and marrow following 12-day space flight // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2011. V. 45. № 1. P. 52–54.

17. Дорожкина О.В., Довгополая Е.А. Цитогенетические повреждения у мышей после полета на биоспутнике «Бион М-1» // VII Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность): тезисы докладов. М., 2014. С. 185.

Dorozhkina O.V., Dvzgovpolaya E.A. Cytogenetic damage in mice after flight on biosatellite «Bion-M1» // VII Congress on radiation research (radiobiology, radioecology, radiation safety): book of abstracts. Moscow, 2014. P. 185.

18. Андреева Е.Р., Гончарова Е.А., Горностаева А.Н. и др. Характеристика кариоцитов костного мозга большеберцовой кости мышей после космического полета на биоспутнике «Бион-М1» // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 2. С. 5–11.

Andreeva E.R., Goncharova E.A., Gornostaeva A.N. et al. Bone marrow mononuclear cells from murine tibia after the space flight on biosatellite «Bion-M1» // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 2. P. 5–11.

19. Snigiryova G.P., Novitskaya N.N., Fedorenko B.S. Cytogenetic examination of cosmonauts for space radiation exposure estimation // Adv. in Space Res. 2012. V. 50. P. 502–507.

20. Газиев А.И. Низкая эффективность репарации критических повреждений ДНК, вызываемых малыми дозами радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 5. С. 512–529.

Gaziev A.I. Low efficiency of repair of critical DNA damage caused by low-doses of radiation // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2011. V. 51. № 5. P. 512–529.

21. Brunhild M.H., Adrian A.F., Jennifer F.L. et al. γ -H2AX foci are increased in lymphocytes in vivo in young children

1 h after very low-dose X-irradiation: a pilot study // Pediatric Radiol. 2014. V. 44. № 10. P. 1310–1317.

22. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационное поражение головного мозга. М., 1991.

Davydov B.I., Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiation damage to the brain. Moscow, 1991.

23. Lowe X.R., Bhattacharya S., Marchetti F., Wyrobek A.J. Early brain response to low-dose radiation exposure involves molecular networks and pathways associated with cognitive functions, advanced again and Alzheimer's disease // Radiat. Res. 2009. V. 171. № 1. P. 53–65.

24. Курпешев О.К. Закономерности радиосенсибилизирующего и повреждающего эффектов гипертермии на нормальные и опухолевые ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1989.

Kurpeshev O.K. Regularities radiosensibilizing and radio-damaging effects of hyperthermia on normal and tumor tissues: Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk. Obninsk, 1989.

25. Bandstra E.R., Thompson R.W., Nelson G.A. et al. Musculoskeletal changes in mice from 20–50 cGy of simulated galactic cosmic rays // Radiat. Res. 2009. V. 172. № 1. P. 21–29.

Поступила 27.01.2015

IMMEDIATE RADIOBIOLOGICAL EFFECTS IN MICE FOLLOWING γ -IRRADIATION BY LOW DOSES

Ivanov A.A., Dorozhkina O.V., Lyakhova K.N., Bulynina T.M., Abrosimova A.N., Severyukhin Yu.S., Gaevsky V.N., Molokanov A.G., Ushakov I.B., Krasavin E.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 12–18

Outbred CD-1 mice females aged 4 to 4.5-months were investigated in 21–22 hours following total γ -irradiation at 10, 25, 50, 75, 100 and 200 mGy. Loss in bone marrow karyocytes, as well as spleen and thymus mass reductions were significant in the group of animals irradiated at 50 and 200 mGy and less dramatic in mice irradiated at 75 mGy. The orientative-trying behavior reaction (OTBR) in the open field tested in 19–20 hours after exposure to 10 and 25 mGy was reliably stronger than in the group of biological control; however, emotional status (ES) in the animals that received 10 mGy dropped significantly. Mice irradiated at 50 mGy were found to weaken the grip of their front limbs. Dose levels differing in opposite radiobiological effects on the parameters under study were established. Doses in the range from 10 to 25 mGy maximized OTBR and ES, while doses of 50, 100 and 200 mGy produced high reactions of the immune and hemopoietic organs.

Key words: γ -radiation, small dose, bone marrow, thymus, spleen, leukocytes, open field test, spontaneous motor activity, physical ability, radiosensitivity, radioresistance.

УДК 613.693+612.115+001.89157:629.78

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ИСПЫТАТЕЛЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ «МАРС-500»

Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Воронцов А.Л., Моруков Б.В., Журавлева О.А., Заболотская И.В., Вострикова Л.В.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: dsk1685@gmail.com

Работа посвящена изучению параметров гемостаза в ходе длительной (520 сут) изоляции в гермообъеме. Проводилось определение величин активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ); концентрации фибриногена (ФБГ), пламиногена (ПГ), фактора Виллебранда (ФВ), ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), тканевого активатора пламиногена (ТАП), тромбомодулина (ТМ); активности факторов коагуляционного каскада (II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII), антитромбина III (АТIII), протеина С (ПС), С1-ингибитора (С1), α_2 -антиплазмина (АП), ТАП, ИПТФ.

В ходе исследования выявлено разнонаправленное изменение концентрации плазменного фибриногена, замедление свертывания по внутреннему пути и на конечном этапе, относительное повышение активности АТIII и факторов, ингибируемых ПС. Другие параметры изменялись разнонаправленно.

Ключевые слова: гемостаз, факторы свертывания крови, изоляция в гермообъеме.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 19–24.

Состояние системы гемостаза в значительной степени определяет компенсаторные возможности человека при воздействии на него экстремальных факторов внешней среды [1, 2]. К настоящему времени существуют лишь единичные публикации, посвященные изучению состояния системы гемостаза при длительной изоляции в гермообъеме [3, 4].

Известно, что в условиях стресса развиваются универсальные реакции организма, в том числе изменяется состояние системы гемостаза [5]. Обнаружено, например, ускорение свертывания крови после инъекции адреналина [6]. Показано наличие подобного эффекта в начале стрессорного воздействия с последующим замедлением гемостатических процессов при его «хронизации» [7]. При моделировании психоэмоционального стресса выявлено уменьшение уровня фибриногена, увеличение концентрации гепарина, повышение суммарной фибринолитической активности [8].

В ходе эксперимента в качестве профилактических мероприятий применялись физические тренировки, обеспечивающие достаточный уровень физической работоспособности в условиях изоляции [9]. Показано, что субмаксимальная велоэргометрия с нарастающими ступенчатыми нагрузками инициирует 2-векторные изменения агрегатного состояния крови [1], а система гемостаза отчетливо реагирует на воздействие физических нагрузок разнонаправленными изменениями в зависимости от тренированности организма [10, 11].

Таким образом, отдельные факторы гермообъема, а также условия питания, труда и отдыха экипажа в гермообъекте могут оказывать довольно существенное влияние на функционирование системы гемостаза.

Данное исследование проводилось с целью изучения влияния комплекса факторов гермообъема и профилактических физических нагрузок на показатели системы гемостаза у испытуемых-добровольцев в условиях 520-суточного эксперимента, имитирующего полет к Марсу.

Методика

В эксперименте участвовали 6 подписавших Информированное согласие испытуемых мужского пола в возрасте от 28 до 39 лет. Протокол эксперимента был утвержден Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Взятие венозной крови осуществляли в пробирки Vacuette фирмы Greinerbio (Австрия), со стандартным содержанием цитрата натрия (в соотношении 9 объемов крови к 1 объему 3,8 % раствора цитрата натрия), а также в вакуумные пробирки этой же фирмы, содержащие активатор свертывания для получения сыворотки.

Сбор биоматериала проводился за 7 сут до эксперимента, на 60, 120, 168, 248, 274, 299, 360, 417, 510-е сутки изоляции, а также на 7-е сутки последствия.

Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 10 мин при 1500 г. Сыворотку замораживали при -80 °С. Концентрацию фосфолипидов

и общего кальция определяли с использованием стандартных коммерческих наборов фирмы DiaSys (Германия). Цитратную плазму получали центрифугированием крови при 1500 g в течение 10 мин. В ней определяли параметры, характеризующие состояние прокоагулянтного звена гемостаза (величины активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена (ФБГ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Далее плазму замораживали и хранили при -80°C , а определение остальных показателей выполнялось после окончания эксперимента «Марс-500». Было проведено:

1) измерение активности ферментов антикоагулянтного звена гемостаза (антитромбина III (АТIII), протеина С (ПС), С1-ингибитора (С1), ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), концентрации тромбомодулина (ТМ);

2) определение активности факторов коагуляционного каскада: II, V, VII, VII, X, IX, XI, XI, а также концентрации фактора Виллебранда (ФВ);

3) определение параметров, характеризующих активность фибринолитического звена гемостаза – концентрации плазминогена (ПГ) и его тканевого активатора (ТАП), активности α_2 -антиплазмина (АП) и ТАП, уровня Д-димера (ДД).

Все исследования (кроме определения ИПТФ, ТАП, ТМ, ФВ) выполнялись на автоматическом коагулометре СА-1500 фирмы Sysmex (Япония) с применением коммерческих наборов реагентов производства фирмы Siemens (Германия) и стандартных методик. Используемые при этом методы разделялись на 3 группы: клоттинговые, хромогенные и иммунологические. Определение ИПТФ, ТАП, ТМ, ФВ проводилось методом ELISA на планшетном ридере «Униплан» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows (США) с помощью критерия Уилкоксона [12]. Результаты исследований представлены в виде медиан (Me) и квартилей (qr). Числовые значения отличий (степень отличия) указываются в виде относительных средних разностей между текущими и фоновыми значениями и выражаются в процентах.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований представлены в табл. 1 и 2. На 60-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое повышение концентрации ФБГ на 13,7 % и последующее достоверное снижение во все сроки обследования (кроме периода восстановления) начиная со 168-х суток (максимально на 18,9 % на 274-е сутки). При этом начиная со

120-х суток отмечалось удлинение ТВ (максимально на 510-е сутки на 15,7 %), статистически значимое во все сроки обследования (кроме 417-х суток). Концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов на протяжении всего эксперимента находилась на постоянно низком уровне.

Возможно, повышение уровня фибриногена, являющегося белком острой фазы, было связано с психофизическим напряжением у испытуемых [13], максимум которого приходился, вероятно, на начальный этап эксперимента. Известно [14], что при длительном стрессе образуются комплексы гепарина с фибриногеном, тромбином, адреналином и норадреналином, которые обладают антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами, что способствует снижению прокоагулянтной активности и уменьшению концентрации фибриногена.

Вышеперечисленные изменения отражают низкий уровень фибринолиза, что подтверждается близкими к нулю значениями концентрации Д-димера, а также практически неизменным уровнем концентрации ПГ и активности АП.

АПТВ было достоверно удлинено на 120, 168, 248, 510-е сутки эксперимента, что, возможно, обусловлено повышенным уровнем активности АТIII (достоверно на 248, 299 и 510-е сутки). При этом активность ингибируемых антитромбином факторов (IX, XI, XII, X и тромбина) изменялась статистически незначимо. Активность С1 (ингибитора XII и XI факторов) находилась на постоянном уровне.

На протяжении эксперимента не обнаружили достоверных изменений интегральной интенсивности свертывания по внешнему пути. Действующая концентрация ИПТФ (ингибитора факторов II, X, VII) была достоверно снижена на 168, 274, 299, 417-е сутки, однако активность самих факторов достоверно не изменялась, а концентрация ТМ статистически значимо повышена на 60, 274 (до 50 %), 299, +7-е сутки и может указывать на его выход из мембран эндотелиальных клеток. Известно, что тромбин и ТМ формируют связанный с мембраной эндотелиальной клетки комплекс, который активирует ПС. Этот процесс протекает значительно медленнее в плазме. Повышение плазменного уровня ТМ может объяснять отсутствие активации ПС во время изоляции, что, в свою очередь, приводит к наблюдаемому повышению активности ингибируемых им факторов. Активность фактора V была достоверно повышена на 274-е сутки (на 15,6 %), а активность фактора VIII – во все сроки обследования, кроме 417-х (максимально на 75 %), что могло быть связано с влиянием профилактических физических нагрузок. Показано, что при интенсивных физических нагрузках увеличивается концентрация фактора VIII [15]. Концентрация ФВ была достоверно повышена на 60-е сутки эксперимента (на 18 %) и снижена на 168, 274, 417-е сутки (до 17 %).

Таблица 1

Динамика показателей системы гемостаза в эксперименте с 520-суточной изоляцией в гермообъеме (Me (Q25–Q75), n = 6)

Показатель	Сроки обследования, сут												
	-7-e	60-e	120-e	168-e	248-e	274-e	299-e	360-e	417-e	510-e	+7-e		
МНО, ед.	0,954 (0,93-0,977)	0,94 (0,936-0,972)	0,967 (0,933-0,982)	0,949 (0,925-0,979)	0,95 (0,936-0,998)	0,897 (0,883-0,937)	0,962 (0,943-0,97)	0,942 (0,927-0,962)	0,983 (0,957-0,983)	0,94 (0,892-0,963)	0,929 (0,9-0,965)		
АПТВ, с	40,7 (36,5-1,8)	40 (34,6-41,8)	43,7 (37,6-44,1)*	42,1 (38,7-45,7)*	41,9 (38,7-44,9)*	39,7 (36,9-41,8)	40,5 (34,3-42,8)	40,7 (36,4-42,2)	37,5 (34,3-40,2)	45 (40-47,7)*	38,9 (36,5-41,1)		
ФБГ, г/л	2,87 (2,64-3)	3,21 (2,95-3,35)*	2,63 (2,47-2,82)^	2,45 (2,31-2,58)*	2,3 (2,19-2,48)*	2,35 (2,13-2,4)*	2,34 (2,2-2,39)*	2,66 (2,47-2,84)*	2,66 (2,39-2,75)*	2,64 (2,49-2,87)*	2,65 (2,46-2,84)		
ТВ, с	16,3 (16,1-16,7)	17,1 (16,4-17,6)	17,5 (17,2-18)*	18,7 (18,3-18,8)*	17,5 (17,0-18,0)*	17,5 (17,1-17,5)*	18,1 (17,7-18,3)*	17,3 (17-17,8)*	16,9 (16,6-17,5)	18,9 (18,7-19,4)*	18,0 (17,6-18,5)*		
АТ III, %	93,7 (87,3-102)	100 (95,1-105)	95,2 (94,5-101)	96,8 (89,2-105)	104 (94,7-113)*	106 (96,1-108)	99,2 (92,8-112)*	103 (92,1-108)	106 (95,7-109)	107 (92,1-112)*	105 (87,6-110)		
ПГ, %	97,5 (97,1-98,7)	105 (95,6-110)	100 (95,3-103)	101 (96,8-103)	104 (96,6-107)	105 (102-105)	101 (91,9-106)	101 (95,5-106)	97,7 (96-102)	103 (95-105)	103 (93,6-106)		
АП, %	95,6 (92-99,1)	97,7 (93,8-104)	92,4 (91,9-96)	94,6 (91,3-97,4)	98 (95,6-101)	98 (93,6-98,7)	98,9 (91,3-108)	97,2 (94,7-99)	99 (94,7-103)	97,1 (89,2-98,5)	99,3 (97,3-102)		
ПС, %	102 (101-110)	97,5 (82,3-115)	103 (86,4-108)	97,6 (91,1-101)	98,1 (91,6-103)	106 (94-113)	103 (89,8-116)	106 (104-112)	104 (92,1-113)	102 (97,3-107)	103 (98,6-107)		
С1, %	96,9 (94,9-98,5)	98,2 (97,3-99,8)	94,2 (92,3-95,8)^	94,8 (92,5-98,1)^	95,8 (93,1-98,1)	95,6 (94,4-98,2)	95,5 (89,9-99,3)	97,8 (94-99,9)	97,1 (93,6-103)	97,4 (92,6-99,6)	97,2 (94,5-98,6)		
Активность ИПТФ, Е/мл	3,07 (2,01-3,65)	3,27 (2,24-3,69)	2,28 (1,73-2,87)	1,71 (1,5-1,92)*	1,61 (1,44-1,71)	1,34 (1,24-1,37)*	1,49 (1,34-1,52)*	1,87 (1,64-2,19)^	1,46 (1,35-1,56)*	2,24 (1,93-2,54)	2,4 (1,48-3,29)		
Концентрация ИПТФ, нг/мл	36,9 (35,2-45,8)	37,6 (29,9-48)	35,6 (23,4-46,2)	31,1 (23,1-39,9)*	35,6 (29,4-48,2)	42,1 (32,4-49,1)	45,5 (32,5-51,3)	40,5 (38,4-50,1)	45,3 (36,9-48,5)	52,2 (50,9-54,9)*	39,4 (33,5-44,7)		
Активность ТАП, Е/мл	0,00 (0-0,092)	0,141 (0,035-0,207)	0,035 (0-0,084)	0,123 (0-0,418)	0,114 (0-0,268)	0,264 (0,233-0,414)	0,097 (0-0,26)	0,555 (0,519-0,577)	0,44 (0,198-0,643)	0,775 (0,515-1,364)	0,202 (0,022-0,33)		
Концентрация ТАП, нг/мл	1,79 (1,08-2,25)	0,76 (0,109-1,57)	0,38 (0-1,33)	0,435 (0,027-0,842)	0,00 (0-0,897)	1,52 (0,842-2,11)	0,00 (0-0)	0,38 (0,163-0,598)	0,761 (0,462-1,47)	2,22 (1,57-2,96)	0,543 (0-2,39)		
ТМ, нг/мл	1,74 (1,04-2,61)	2,15 (1,32-3,49)*	1,57 (1,04-2,17)	2,45 (1,27-3,95)	2,28 (1,64-3,13)	2,35 (1,51-3,7)*	1,94 (1,51-3,33)*	2,21 (1,1-3,09)	1,84 (1,68-3,23)^	3,1 (2,72-3,28)	2,94 (1,63-4,58)*		
ФВ, Е/мл	0,775 (0,599-1,26)	1,03 (0,73-1,39)*	0,907 (0,647-1,15)	0,746 (0,54-1,12)*	0,694 (0,576-1,08)	0,731 (0,557-1,11)*	0,821 (0,684-1,04)	0,846 (0,598-1,18)	0,711 (0,514-0,92)*	0,815 (0,645-1,11)	0,854 (0,674-0,994)		

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверное различие с фоном (по Уилкоксоу), p < 0,05; ^ – тенденция (по Уилкоксоу), 0,05 < p < 0,08.

Таблица 2

Динамика факторов коагуляционного каскада в эксперименте с 520-суточной изоляцией в гермообъеме (Me (Q25-Q75), n = 6)

Показатель	Сроки обследования, сут												
	-7-е	60-е	120-е	168-е	248-е	274-е	299-е	360-е	417-е	510-е	+7-е		
II, %	98 (92,4-100)	105 (92-115)	99,4 (90,4-103)	95,5 (93,7-100)	99,2 (92,1-103)	101 (99,1-106)	101 (96,6-111)	99,4 (98-104)	103 (96,9-105)	105 (103-110)^		104 (100-107)^	
V, %	97,5 (96,5-108)	98 (94,3-102)	98,3 (95-103)	98,9 (96,9-100)	104 (95,1-109)	114 (114-117)*	106 (96,6-109)	99,7 (97,2-101)	98,7 (95,1-100)	113 (109-117)		112 (98,4-122)	
VII, %	95,8 (77,2-112)	111 (95,7-119)	97,4 (90-106)	97,3 (91,3-104)	101 (98,7-103)	106 (95,9-114)	101 (93,5-105)	99,9 (91,7-106)	91,3 (90,6-103)	106 (94,8-110)		103 (95,6-120)^	
X, %	98,1 (87,4-115)	110 (101-125)	100 (96,1-111)	99,3 (92,9-106)	105 (102-109)	103 (99,1-109)	104 (96,5-111)	97,1 (88,4-106)	102 (94,6-105)	104 (97-108)		113 (88-120)	
VIII, %	38,8 (33,6-46,4)	60,4 (37,6-79,1)*	69,4 (37-93)*	74,9 (56,7-87,7)*	59,4 (37,2-88)^	61,9 (33,8-105)*	66,3 (43,1-107)*	53,5 (28-64)*	55,7 (33,6-72)	49,6 (41,9-79,6)*		55,2 (51,8-77,9)*	
IX, %	72,6 (61,9-80,3)	77,9 (74,8-96,8)	76,3 (64,8-82,4)	77,9 (70,1-83,2)	71,8 (69,8-77,7)	81,6 (74,2-91,3)	82,2 (78,8-85,7)	71,3 (64,9-81,4)	73,1 (68,6-83,5)	81 (68,3-86,5)		83,2 (77,7-89,3)^	
XI, %	76,4 (67,2-84,2)	77,3 (67,1-80,2)	77,2 (64,1-83,3)	74,5 (67,6-76,5)	75,2 (63,9-85)	80,6 (67,3-93)	80,8 (69,5-86,8)	76,1 (62,4-84,6)	80,3 (66,2-83,7)	76,3 (72,5-89,5)		75 (71,6-86,8)	
XII, %	64,4 (44-76,2)	62,4 (57,2-66)	50,6 (42,8-60,2)	46,5 (36,9-59,6)	42,9 (38,2-58,9)	48,3 (46,3-58,1)	54 (46,5-62,3)	49,7 (40,8-64,4)	45,8 (40,8-59,3)	42 (39-57,4)		48 (40,4-79)	
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,52 (2,5-2,56)	2,42 (2,34-2,5)^	2,42 (2,31-2,51)*	2,51 (2,49-2,53)	2,49 (2,47-2,5)	2,57 (2,51-2,6)	2,52 (2,47-2,56)	2,48 (2,41-2,51)	2,41 (2,39-2,43)	2,44 (2,41-2,47)*		2,38 (2,36-2,41)*	
ФЛ, ммоль/л	2,64 (2,38-2,76)	2,62 (2,44-2,75)	2,43 (2,35-2,49)	2,56 (2,5-2,66)	2,41 (2,34-2,45)	2,49 (2,25-2,66)	2,68 (2,44-2,73)	2,59 (2,39-2,78)	2,6 (2,38-2,66)	2,64 (2,39-2,8)		2,41 (2,26-2,54)*	

Интегральный анализ плазматического уровня ТМ, ИПТФ, ФВ, ТАП, позволяющий судить о состоянии эндотелиальных клеток, указывал на отсутствие выраженного повреждения или десквамации.

Функционирование системы гемостаза может определяться соотношением pCO_2 и pO_2 в крови, при этом существенную роль может играть смещение кислотно-основного баланса крови [16]. Повышенный уровень CO_2 в гермосреде во время эксперимента вызывал респираторный ацидоз, компенсируемый, в разной степени, метаболическим алкалозом [17]. В ходе изоляции также отмечены признаки гипоксии крови [18], что совместно с повышением pCO_2 в крови, по-видимому, предотвращает формирование тромбофилического состояния [16].

Показано [19], что в условиях длительной изоляции наблюдается снижение объемной и линейной скоростей кровотока в микроциркуляторном русле из-за постоянного снижения уровня физической активности в ходе эксперимента [20]. Небольшая скорость кровотока, с одной стороны, способствует развитию межмолекулярного взаимодействия гемостатических факторов [21–23], а с другой стороны, влияет на кинетику протекания мембранно-зависимых реакций в системе гемостаза [24].

Таким образом, влияние комплекса факторов гермообъема в динамике 520-суточной изоляции реализовалось в замедлении активности процессов внутреннего пути свертывания и повышении антикоагулянтного потенциала.

Выводы

1. В ходе 520-суточной изоляции отмечали повышение активности факторов, ингибируемых ПС, что однако не приводило к активации коагуляционного каскада в целом и даже наблюдали некоторое снижение активности процесса свертывания по внутреннему пути. Возможно, физические упражнения в некоторой степени препятствовали замедлению свертывания.

2. На ранних этапах эксперимента не происходили изменения уровня фибринообразования. В более поздние периоды изоляции интенсивность фибринообразования была снижена. Во все сроки обследования наблюдали стабильно низкую активность фибринолиза.

3. Плазменный уровень маркеров состояния эндотелия изменялся разнонаправленно, что может указывать лишь на специфическую модификацию его гемостатических функций, вызванную некоторыми изменениями в подсистеме ФВ-ФVIII-ПС-ТМ.

4. Обнаруженные эффекты, по-видимому, связаны со стресс-реакцией при адаптации у испытуемых к условиям гермообъекта, изменениями белкового обмена и гемодинамики, вызванными

особенностями диеты и режима двигательной активности участников эксперимента.

5. Изменение интегральных показателей коагуляции в ходе эксперимента можно считать хорошим прогностическим признаком, так как после завершения космических полетов, согласно предшествующим исследованиям [25], наблюдается активация процесса свертывания, следовательно, существуют факторы, оказывающие дезактивирующее действие на систему гемостаза. Выявление и рациональное модулирование действия таких факторов позволит повысить эффективность профилактики тромбофилических состояний в длительных космических полетах.

Работа выполнена при поддержке государственного контракта № 12-6116 от 02.05.2007 г.

Список литературы

1. Субботина Л.А. Влияние стресса на агрегатное состояние крови // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т. 42. № 3. С. 34–37.

Subbotina L.A. Stress influence on aggregative blood status // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2008. V. 42. № 3. P. 34–37.

2. Owen C.A., Bowie E.J. Chronic intravascular coagulation fibrinolysis (ICF) syndromes (DIC) // *Semin. Thromb. Hemost.* 1977. V. 3. P. 268–290.

3. Каландарова М.П., Почукаева Л.С. Морфологический состав и функции свертывающей – антисвертывающей системы крови у человека при длительном воздействии малых концентраций аммиака в условиях гермообъекта // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1982. Т. 16. № 4. С. 39–41.

Kalandarova M.P., Pochukaeva L.S. Morphological structure and function of pro- and anticoagulant human blood system under low ammonia concentrations long-term exposure in the hermochamber // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina.* 1982. V. 16. № 4. P. 39–41.

4. Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Морукон В.В. Показатели системы гемостаза в эксперименте со 105-суточной изоляцией в гермообъеме // *Физиология человека.* 2011. Т. 37. № 3. С. 129–131.

Kuzichkin D.S., Markin A.A., Morukov V.V. Hemostasis system indices in the experiment with the 105-day isolation in hermochamber // *Fiziologiya cheloveka.* 2011. V. 37. № 3. P. 129–131.

5. Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Свертываемость крови при реакциях напряжения. Свердловск, 1986.

Byshevskiy A.Sh., Kozhevnikov V.N. Blood coagulation under stress reactions. Sverdlovsk, 1986.

6. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. М., 1978.

Zubairov D.M. Blood coagulation biochemistry. Moscow, 1978.

7. Дерягина Г.П. Влияние эмоционального напряжения на показатели системы свертывания крови, липидного обмена и функциональное состояние надпочечников у здоровых людей и у больных болезнью сердца // *Кардиология.* 1971. № 7. С. 42.

Deryagina G.P. Emotional stress influence on the blood coagulation system and lipid metabolism indices as well as suprarenal glands functional status in healthy and heart-diseased persons // *Kardiologiya.* 1971. № 7. P. 42.

8. Соколов Е.И., Хованская Т.П., Новиков И.В., Балуда М.В. Влияние эмоционального напряжения на систему гемостаза здоровых лиц // *Физиология человека.* 1985. Т. 11. № 1. С. 79–82.

Sokolov E.I., Khovanskaya T.P., Novikov I.V., Baluda M.V. Emotional stress influence on the healthy persons' hemostasis system // *Fiziologiya cheloveka.* 1985. V. 11. № 1. P. 79–82.

9. Фомина Е.В., Чернова М.В., Лысова Н.Ю., Усков К.В. Профилактика негативных эффектов изоляции посредством физических упражнений // *Международ. симп. по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс («Марс-500»): Сб. матер.* М., 2012. С. 67.

Fomina E.V., Chernova M.V., Lysova N.Yu., Uskov K.V. Isolation negative effects prophylaxis by means of physical exercises // *International symposium on the results of the experiments, simulating manned mission to Mars («Mars-500»): Book of abstracts.* Moscow, 2012. P. 67.

10. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. Киев, 1993.

Bratchik A.M. Clinical problems of fibrinolysis. Kiev, 1993.

11. Федулова Г.А. Особенности системы гемостаза при воздействии факторов летного труда // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1988. Т. 22. № 3. С. 15–21.

Fedulova G.A. Hemostasis system features under flight labor factors exposure // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina.* 1988. V. 22. № 3. P. 15–21.

12. Реброва Р.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., 2006.

Rebrova R.Yu. Medical data statistic analysis. Moscow, 2006.

13. Gemignani A., Menicucci D., Piarulli A. et al. How stress negatively affects sleep and how we can counterbalance it: preliminary results from «Mars-500» // *International symposium on the results of the experiments, simulating manned mission to Mars («Mars-500»).* Book of abstracts. Moscow, 2012. P. 87–88.

14. Соколов Е.И., Подачин В.П., Белова Е.В. Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы. М., 1980.

Sokolov E.I., Podachin V.P., Belova E.V. Emotional stress and cardiovascular system reactions. Moscow, 1980.

15. Naesh O., Hindberg I., Trap-Jensen J., Lund J.O. Post-exercise platelet activation-aggregation and release in relation to dynamic exercise // *Clin. Physiol.* 1990. № 10. P. 221–230.

16. Пак Г.Д., Сверчкова В.С., Данилевская Т.Н. Система гемостаза в условиях гипоксической гипоксии

различной степени // *Авиакосм. и экол. мед.* 1990. Т. 24. № 2. С. 4–9.

Pak G.D., Sverchkova V.S., Danilevskaya T.N. Hemostasis system in different extent hypoxic hypoxia conditions // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 1990. V. 24. № 2. P. 4–9.

17. *Suvorov A.V., Nichiporuk I.A., Imbriani M.* Influence of the increased concentration of carbon dioxide on the person during long-term isolation in the closed object // *International symposium on the results of the experiments, simulating manned mission to Mars («Mars-500»)*. Book of abstracts. Moscow, 2012. P. 104.

18. *Иванова С.М., Родионова Н.Н., Байжуманов А.А. и др.* Молекулярные механизмы адаптации к гипоксии крови человека в условиях эксперимента «Марс-500» // *Международ. симп. по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс («Марс-500»)*: Сб. матер. М., 2012. С. 25.

Ivanova S.M., Rodionova N.N., Bayzhumanov A.A. et al. Molecular mechanisms of adaptation to human blood hypoxia in the experiment «Mars-500» // *International symposium on the results of the experiments, simulating manned mission to Mars («Mars-500»)*: Book of abstracts. Moscow, 2012. P. 25.

19. *Степанова Г.П., Пасекова О.Б., Дегтеренкова Н.В. и др.* Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и биоэлектрической активности головного мозга до и после 520-суточной изоляции при выполнении нагрузочного теста на велоэргометре // Там же. С. 61.

Stepanova G.P. Pasekova O.B., Degterenkova N.V. et al. Cardiovascular system indices and cerebral bioelectrical activity dynamics before and after 520-day isolation // *Ibid.* P. 61.

20. *Felsenberg D., Belavy D.L., Daumer M. et al.* Progressive reductions in physical activity during isolation // *International symposium on the results of the experiments, simulating manned mission to Mars (Mars-500)*: Book of abstracts. Moscow, 2012. P. 84.

21. *Beltrami E., Jesty J.* The role of membrane patch size and flow in regulating a proteolytic feedback threshold on a membrane: possible application in blood coagulation // *Math. Biosci.* 2001. V. 172. № 1. P. 1–13.

22. *Deng X.Y., Karino T., Guidoin R.* Particle adhesion to a semi-permeable wall exposed to flow disturbance: Simulation of the transport of blood components // *Haemostasis.* 1996. V. 26. Abstract 218.

23. *Diquelou A., Dupouy D., Gaspin D. et al.* Relationship between endothelial tissue factor and thrombogenesis under blood flow conditions // *Thromb. Haemost.* 1995. V. 74. P. 778–783.

24. *Шибекко А.М., Карамзин С.С., Бутылин А.А. и др.* Обзор современных представлений о влиянии скорости

течения на процесс плазменного свертывания крови // *Биологические мембраны.* 2009. Т. 26. № 6. С. 443–450.

Shibeko A.M., Karamzin S.S., Butylin A.A. et al. Modern conceptions of blood flow velocity influence on plasma blood coagulation process review // *Biologicheskie membrany.* 2009. V. 26. № 6. P. 443–450.

25. *Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Моруков Б.В.* Показатели системы гемостаза после длительных космических полетов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 2. С. 68.

Kuzichkin D.S., Markin A.A., Morukov B.V. Hemostasis system indices after long-term space flights // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2010. V. 44. № 2. P. 68.

Поступила 23.12.2014

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN TEST-SUBJECTS IN EXPERIMENT «MARS-500»

Kuzichkin D.S., Markin A.A., Vorontsov A.L., Morukov B.V., Zhuravleva O.A., Zabolotskaya I.V., Vostrikova L.V.

Авиакосмическая и Экологическая Медицина (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 19–24

The paper is devoted to the hemostasis studies in the course of long-term (520 d) isolation in an airtight chamber. Measured parameters included activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR), thrombin time (TT); concentrations of fibrinogen (FBG), plasminogen (PG), Willebrand factor (WF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and tissue plasminogen activator (TPA), thrombomodulin (TM); activities of the coagulation cascade factors (II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII), antithrombin III (ATIII), protein C (PC), C1-inhibitor (C1), α_2 -antiplasmin (AP), TPA and TFPI.

The investigation revealed a diversity of changes in the plasma fibrinogen concentration, slower blood coagulation in the intrinsic pathway and the final stage, and a relative rise in the activities of ATIII and PC-inhibited factors. The rest parameters showed different trends.

Key words: hemostasis, blood coagulation factors, isolation in airtight chamber.

УДК 612.821

ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННАЯ СТРУКТУРА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПОГРАВИТАЦИИ: МОДЕЛЬ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ

Кузнецова Г.Д.¹, Габова А.В.¹, Лазарев И.Е.², Обухов Ю.В.³, Обухов К.Ю.³, Морозов А.А.³, Куликов М.А.¹, Щацкова А.Б.¹, Васильева О.Н.², Томиловская Е.С.²

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

²Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

³Институт радиотехники и электроники РАН, Москва

E-mail: finegold@yandex.ru

У 7 здоровых добровольцев, мужчин в возрасте 20–27 лет, исследовали изменения частотно-временной структуры электроэнцефалограммы (ЭЭГ) под влиянием гипогравитации. Эксперимент проводили в условиях «сухой» иммерсии (СИ), наилучшим образом моделирующей на Земле эффекты космической невесомости. Эта модель гипогравитации воспроизводит характерное для невесомости состояние гипокинезии, опорной и механической разгрузки.

Регистрация ЭЭГ проводилась с помощью прибора Neuroscan-2 (CompumedicsTM), делались фоновые записи и в конце 2-х суток пребывания испытуемых в СИ.

Проводился сравнительный анализ частотно-временной структуры ЭЭГ с помощью 2 методов: преобразования Фурье и модифицированного вейвлет-анализа. Анализ ЭЭГ с помощью преобразования Фурье показал, что через 2 сут после начала СИ основными изменениями спектрального состава ЭЭГ являются снижение мощности колебаний в альфа-диапазоне и небольшое достоверное увеличение мощности тета-колебаний. Аналогичное изменение частотного состава вейвлет-спектрограмм было отмечено при анализе тех же записей с помощью вейвлет-преобразования. Вейвлет-анализ показал, что кроме изменения частотного состава ЭЭГ во время СИ происходит частотная дезорганизация доминирующего ритма ЭЭГ и достоверное снижение общей устойчивости электрической активности во времени. Использование вейвлет-преобразования позволяет количественно анализировать изменения частотно-временной структуры электрической активности мозга. Количественные оценки частотной дезорганизации и неустойчивости во времени вейвлет-спектрограмм ЭЭГ могут быть важными показателями при исследовании механизмов функциональных нарушений, возникающих в коре головного мозга при гипогравитации.

Ключевые слова: модель гипогравитации «сухая» иммерсия, электроэнцефалограмма человека, преобразование Фурье, вейвлет-преобразование ЭЭГ.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 25–32.

Наиболее адекватной моделью, воспроизводящей в наземных экспериментах условия космической невесомости, является модель «сухой» иммерсии (СИ). Метод СИ, разработанный в ГНЦ РФ – ИМБП РАН [1], справедливо признан лучшей моделью невесомости и безопорности. В условиях СИ воспроизводятся характерные для невесомости гипокинезия, механическая и опорная разгрузка. Эта модель гипогравитации позволяет наблюдать и фиксировать в эксперименте начальный период адаптации к кардинально измененным условиям существования. Так, уже через 6 ч после погружения человека в иммерсионную среду начинается изменение тонуса мышц нижних конечностей, а при более длительном воздействии изменения в двигательной системе нарастают [2–4]. На основании проведенного анализа экспериментальных данных был сделан вывод, что в патогенезе гипогравитационного синдрома одна из ведущих ролей принадлежит центральному механизму контроля нервно-мышечной активности и движений [2]. По ЭЭГ-показателям влияние гипогравитации можно было обнаружить также на уровне коры головного мозга. Так, в работах [3, 5] в условиях СИ были показаны изменения амплитуды и топографии вызванных потенциалов коры, связанных с саккадической активностью. Выраженные нарушения корковых ответов при выполнении ритмических движений пальца руки после кратковременного пребывания в условиях иммерсии были показаны в работе [6].

Подробный анализ изменений спонтанной электрической активности коры головного мозга в условиях СИ до сих пор не проводили. Однако имеется ряд работ с записью ЭЭГ при других моделях невесомости, где для анализа использовали преобразование Фурье. В работе [7] в условиях короткого периода невесомости параболического полета самолета отметили уменьшение мощности бета-диапазона ЭЭГ. В модели гипогравитации с антиортостатическим положением тела было

обнаружено изменение мощности ЭЭГ в широком диапазоне частот [8, 9].

Задачей данной работы было исследование изменений частотно-временной структуры ЭЭГ человека в условиях СИ. Для этого были использованы как стандартный метод анализа спектрального состава ЭЭГ с помощью преобразования Фурье, так и анализ записей с помощью вейвлет-преобразования Морле, дополненного некоторыми новыми количественными оценками частотно-временной организации доминирующего ритма электрической активности коры головного мозга.

Методика

Анализировали частотно-временную структуру спонтанной электрической активности коры головного мозга 7 здоровых добровольцев (мужчины в возрасте 20–26 лет). Исследование было проведено в соответствии с требованиями Комиссии по медицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Кроме регистрации ЭЭГ в данной серии экспериментов исследовали и другие показатели. Однако в данной статье будут рассмотрены только результаты анализа спонтанной электрической активности коры головного мозга.

«Фоновые» ЭЭГ записаны либо накануне процедуры СИ (4 испытуемых), либо через месяц после воздействия (3 испытуемых). Во время обследования испытуемый лежал на спине на кушетке в позе, соответствующей той, в которой он будет находиться во время основного эксперимента.

При проведении процедуры СИ испытуемый погружался в ванну, наполненную теплой водой (поддерживалась температура 33 °С). Испытуемый был изолирован от воды тонким слоем водонепроницаемой материи. Длительность процедуры СИ составила 3 сут. Регистрацию ЭЭГ проводили на 2-е сутки после начала воздействия СИ.

Все записи ЭЭГ проходили в комнате со стандартным постоянным освещением. Эксперименты с записью электрической активности начинались всегда в 6 ч вечера, т.е. после окончания работы других исследователей. Длительность записи ЭЭГ была около 15 мин. Электроды располагались на голове испытуемого по стандартной схеме 10 x 20, запись была монополярной, с индифферентными электродами на коже, на сосцевидных отростках височной кости справа и слева. Для записи ЭЭГ использовали систему Neuroscan-2 (Compumedics™). Частота дискретизации – 500 Гц, частотный диапазон записи – 0,15–100 Гц. Анализировали 40-секундные отрезки ЭЭГ, записанные в состоянии покоя испытуемого при закрытых глазах. Анализировали ЭЭГ 6 отведений: лобной, центральной и теменной областей коры левого и правого полушарий (F3, F4, C3, C4, P3, P4). Записи от затылочных областей коры не

проводили, так как испытуемый лежал на спине.

Для анализа ЭЭГ использованы 2 метода: стандартное преобразование Фурье, которое давало средние оценки частотного состава и спектра мощности анализируемого отрезка записи, и непрерывное вейвлет-преобразование Морле, оценивающее динамику изменения ЭЭГ в каждый момент времени. Вычисление спектральной мощности ЭЭГ по методу Фурье проводилось с помощью программы, написанной в ИРЭ им. В.И. Котельникова РАН (А.А. Морозов). Используемый в данной работе вариант вейвлет-преобразования был создан в том же институте под руководством проф. Ю.В. Обухова специально для количественной оценки частотно-временной структуры и степени дезорганизации ЭЭГ во времени [10, 11].

Непрерывное вейвлет-преобразование Морле задается формулами

$$Sx(\tau, f) = |W(\tau, f)|^2 ;$$

$$W(\tau, T) = \frac{1}{\sqrt{T}} \int x(t) \psi \left(\frac{t - \tau}{T} \right) dt ;$$

$$\psi(\eta) = \frac{1}{\sqrt{\pi F_b}} e^{2i\pi F_c \eta} e^{-\frac{\eta^2}{F_b}} ,$$

где $Sx(\tau, f)$ – спектральная плотность мощности, $f = 1/T$, F_b , F_c – параметры, обычно принимают $F_b = F_c = 1$.

На рис. 1 приведен пример вейвлет-анализа 10-секундной записи ЭЭГ. На рис. 1, А дана фоновая запись с устойчивым альфа-ритмом. Трехмерное вейвлет-преобразование этого отрезка ЭЭГ (см. рис. 1, Б) выглядит как «горный хребет» с отдельными «вершинами» – всплесками альфа-активности. В данном случае этот «хребет» расположен в узком частотном диапазоне, что хорошо видно на двухмерной проекции вейвлета (см. рис. 1, В). Для количественной оценки таких вейвлет-спектрограмм в фоне и при СИ строились гистограммы распределения максимумов всплесков ЭЭГ разной частоты для 40-секундных отрезков времени и матрицы коэффициентов взаимной корреляции 4-секундных отрезков этой записи [12].

Для полученных данных вычисляли средние значения и их ошибку. Статистическую оценку проводили с использованием критерия Стьюдента, методов Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова.

Результаты и обсуждение

У всех испытуемых в фоновых записях доминирующим был альфа-ритм частотой 9–10 Гц. В

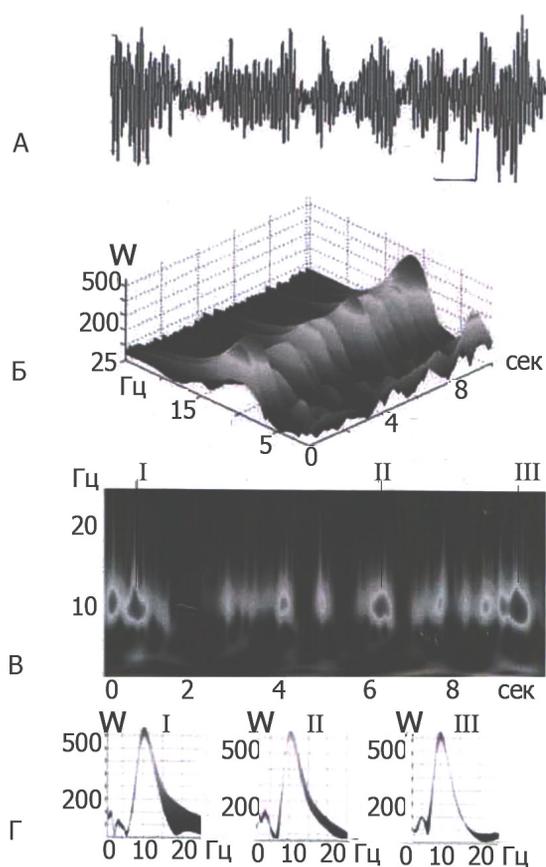


Рис. 1. Вейвлет-преобразование электрической активности коры в норме: А – запись ЭЭГ, отведение О2. Калибровка – 1 с, 100 мкВ; Б – 3D вейвлет-преобразование этой записи; В – 2D-проекция данного вейвлет-преобразования; Г – сечения 3D вейвлет-преобразования в его отдельных максимумах (отмечены римскими цифрами I, II, III на рис. 1, В). По горизонтали – частота (Гц), по вертикали – коэффициент вейвлета (W), пропорциональный амплитуде. На 3D-графике указано время в секундах

условиях СИ наибольшие изменения происходили именно в этом частотном диапазоне. Для количественных оценок этих изменений одни и те же записи ЭЭГ анализировали как с использованием преобразования Фурье, так и вейвлет-преобразования. На рис. 2, А, Б представлены средние спектральные характеристики электрической активности коры, полученные 2 этими методами. Суммарные спектрограммы построены по 6 отведениям (F3, F4, C3, C4, P3, P4) для всей группы из 7 испытуемых. В левой части рисунка представлены спектры мощности ЭЭГ, причем приведено по 2 графика – для фона (график 1) и для записей во время СИ (график 2). На рисунках справа даны разности данных, представленных на графиках 1 и 2, которые характеризуют изменения частотного состава ЭЭГ в результате воздействия СИ. Статистические оценки приведенных данных (по критерию Стьюдента

и методу Манна – Уитни) свидетельствовали о достоверном снижении мощности спектрограмм на частоте 9–10 Гц в конце 2-го дня СИ. При сравнении рис. 2, А и Б видно сходство результатов, полученных с помощью этих 2 использованных методов анализа. Согласно тесту Колмогорова – Смирнова (анализ проводился для каждого испытуемого индивидуально), у 6 обследованных испытуемых происходило значимое изменение характера распределения ведущих частот ЭЭГ по сравнению с фоном (вероятность ошибки заключения $p \leq 0,001$). У 1 испытуемого наблюдалась тенденция к изменению характера распределения (вероятность ошибки заключения $p \leq 0,1$).

В целом самая общая оценка изменений частотного состава 40-секундных записей электрической активности коры, проведенная 2 использованными методами анализа, показала, что главные изменения частотного состава ЭЭГ в условиях СИ происходят в узкой полосе колебаний альфа-диапазона. В тета-диапазоне наблюдалось небольшое увеличение активности, а активность бета-диапазона практически не изменялась.

Кроме анализа суммарных данных от 6 отведений в обоих полушариях, проводили анализ отдельно для правого и левого полушарий, а также только для отведений С3 и С4. Результаты для всех вариантов анализа не различались.

С помощью вейвлет-анализа кроме самых общих средних оценок изменений частотного состава записей электрической активности можно было количественно оценивать некоторые особенности динамики частотной структуры ЭЭГ во времени. На рис. 3 даны результаты анализа ЭЭГ отведения С4 испытуемого СД (25 лет). Слева представлены данные, полученные в фоне, справа – во время СИ.

На трехмерном графике вейвлет-преобразования фоновой ЭЭГ фона (см. рис. 3, А, слева) доминирует достаточно хорошо выраженный «хребет» альфа-активности. В течение 40-секундной записи этот «хребет» сохраняется достаточно стабильно. Ниже приведено распределение его максимумов на плоскости частота – время. Как видно из рисунка, вспышки доминирующей частоты в фоне возникают главным образом в альфа-диапазоне. Построенная по этим данным гистограмма демонстрирует, что в данной фоновой записи наибольшее количество вспышек ЭЭГ приходится на частоту 9–10 Гц. Активность в этом узком частотном диапазоне составляет 77 % всех вспышек полосы альфа (т.е. полосы от 8 до 12 Гц).

Через 2 сут после начала СИ (трехмерный график справа) произошла значительная дезорганизация ЭЭГ, «хребет» вейвлет-спектрограммы рассыпался на отдельные «вершины», т.е. возникли беспорядочные отдельные вспышки активности. На соответствующем двухмерном графике эта дезорганизация

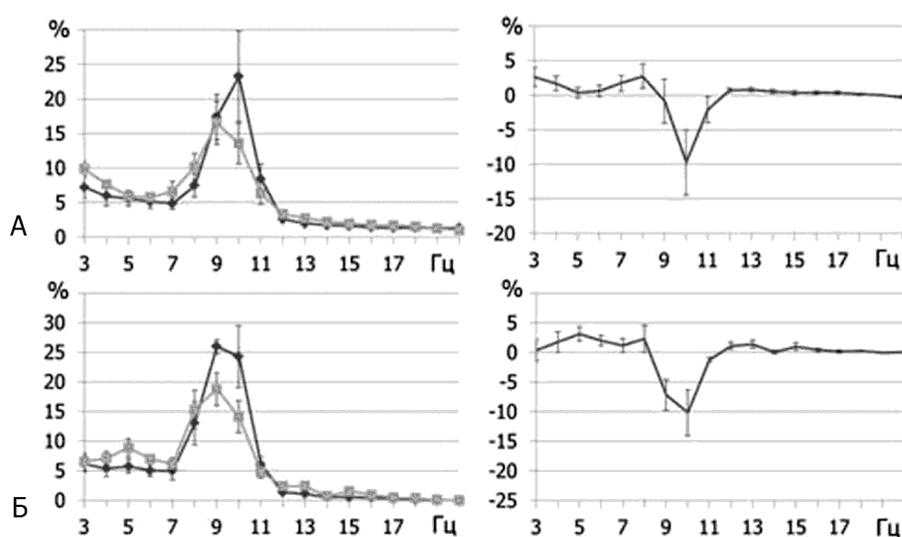


Рис. 2. Частотный состав ЭЭГ длительностью 40 с в фоне и на 2-е сутки СИ. Суммарные данные, полученные у 7 испытуемых: А – спектры мощности ЭЭГ, полученные с помощью преобразования Фурье. Слева: график 1 – частотный состав ЭЭГ в фоне, график 2 – частотный состав ЭЭГ во время СИ. Справа: результат вычитания значений графика 1 из значений графика 2. По оси абсцисс – частота (Гц), по оси ординат – мощность на данной частоте в % (за 100 % принята общая мощность ЭЭГ в тета-, альфа- и бета-диапазонах). Б – гистограммы, построенные по вейвлет-спектрограммам тех же записей ЭЭГ. Рисунок построен так же как рис. 2, А. По оси абсцисс – частота (Гц), по оси ординат – суммарное количество всплесков ЭЭГ на данной частоте в течение записи в относительных единицах (за 100 % принято общее количество всплесков тета-, альфа- и бета-диапазонов)

ЭЭГ выглядит особенно ярко. Гистограмма, построенная по этим данным, показывает, что в ситуации СИ количество всплесков ЭЭГ в полосе 9–10 Гц ниже, чем в фоне, и составляет только 41 % от всего альфа-диапазона. Такие же соотношения были получены при количественной оценке изменений частотной структуры альфа-диапазона ЭЭГ других испытуемых: доля полосы 9–10 Гц составляла от 57 до 83 % в фоне и от 26 до 51 % во время СИ.

Чтобы количественно охарактеризовать дезорганизацию доминирующего частотного диапазона ЭЭГ, был использован также метод построения корреляционных матриц, предложенный в работе [12]. На рис. 4 (так же, как на рис. 3) приведены результаты анализа вейвлет-спектрограмм испытуемого СД, записанные в фоне и во время СИ. 40-секундные записи ЭЭГ, фоновые или сделанные во время СИ, разделяли на 10 участков по 4 с и для каждого из них определяли спектральный состав ЭЭГ. На рис. 4, А представлены схемы такого деления 40-секундной записи, из которых видно, что динамика вейвлет-спектрограмм ЭЭГ в фоне и во время СИ существенно различается. Затем вычисляли коэффициенты попарной корреляции вейвлет-спектрограмм каждого из 10 отрезков между собой и

получали матрицу коэффициентов попарной корреляции, на основании которой строили гистограмму распределения значений этих коэффициентов (см. рис. 4, Б). Поскольку 40-секундный отрезок ЭЭГ разделялся на 10 участков, симметричная матрица содержала 100 значений коэффициентов попарной корреляции, а гистограммы распределения строились на основании 45 коэффициентов. Гистограмма, построенная для фоновой записи (слева), содержит значительное число больших коэффициентов корреляции, а правая гистограмма, напротив, значительное число малых коэффициентов корреляции. Среднее значение коэффициентов корреляции для 2 этих гистограмм равно 0,65 и 0,24 соответственно. То есть, средний коэффициент взаимной корреляции 4-секундных участков записи в случае СИ значительно ниже, чем в фоне. Метод наименьших квадратов, использованный для оценки различий распределения ко-

эффициентов попарной корреляции ЭЭГ в фоне и при СИ, показал достоверность изменений у всех 7 испытуемых.

Любая наземная модель невесомости воспроизводит условия космического полета (КП) лишь частично, но позволяет исследовать определенные нейрофизиологические механизмы, включающиеся при уменьшении или устранении гравитационных влияний [2, 4, 6, 13–16]. Подробный обзор механизмов воздействия различных видов моделируемой гравитации на функции управления двигательной системой был сделан в работе [2]. Особое внимание в этом обзоре уделяется оценке влияния факторов механической разгрузки и снижения опорных и осевых нагрузок, которые хорошо воспроизводятся в модели СИ. Было установлено, что устранение опорной нагрузки во время СИ вызывает изменения проприоцептивной афферентации и глубокой кожной рецепции. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению активности двигательных единиц и к значительному снижению активности экстензорных тонических мотонейронов. Возникающая гипогравитационная атония обнаруживается уже в первые несколько дней после помещения испытуемого в условия СИ.

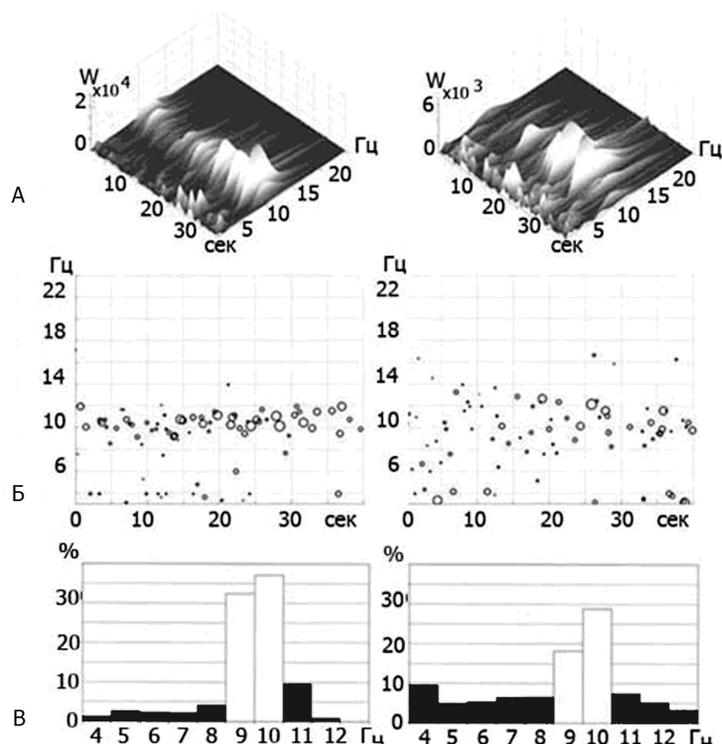


Рис. 3. Анализ частотно-временной структуры ЭЭГ одного из испытуемых с помощью вейвлет-преобразования.

Слева результаты, полученные для фоновой ЭЭГ, справа – для записи ЭЭГ в условиях СИ: А – 3D вейвлет-спектрограммы ЭЭГ длительностью 25 с. По горизонтальным осям – время (с) и частота (Гц). По вертикали – коэффициент вейвлета (W), пропорциональный амплитуде сигнала; Б – все максимумы вейвлет-спектрограмм ЭЭГ, представленных на рис. 3, А, представлены на 2D-проекции. Размеры кружочков отражают амплитуду всплесков ЭЭГ, возникающих на разной частоте. По горизонтали – время (с), по вертикали – частота (Гц); В – гистограммы частотного состава вейвлет-спектрограмм, приведенных на рис. А и Б. По горизонтали – частота (Гц), по вертикали – количество всплесков вейвлет-спектрограммы, приходящихся на каждый интервал в 1 Гц, в % (за 100 % взята общая сумма всплесков на частоте от 4 до 12 Гц)

Качественные и количественные функциональные изменения были обнаружены также на более высоких уровнях нервной системы. Для данного исследования большой интерес представляют работы, в которых приводятся данные о спектральных характеристиках ЭЭГ в невесомости [8, 17]. В этих работах регистрация ЭЭГ проводилась в условиях длительного КП. И здесь следует подчеркнуть, что при сравнении данных, полученных в разных условиях, важным фактором является время пребывания испытуемого в ситуации снижения гравитации, поскольку при этом наряду с непосредственными изменениями, вызванными воздействием на организм, неизбежно возникают компенсаторные

процессы, существенно влияющие на развитие событий. Авторы работы [8] в условиях длительной невесомости обнаружили значительное усиление альфа-диапазона спонтанной ЭЭГ по сравнению с фоновыми записями, сделанными у тех же испытуемых на Земле. Они связывают этот результат с фактором общего уменьшения афферентных влияний при устранении гравитации, полагая, что, поскольку хорошо известен факт подавления альфа-активности в ответ на нанесение стимуляции, снижение афферентного потока должно оказывать противоположное действие, т.е. усиливать альфа-активность.

На основании проведенного анализа ЭЭГ при достаточно короткой по времени гипогравитации можно с уверенностью заключить, что через 2 сут пребывания испытуемого в условиях модели СИ происходит достоверное изменение спектрального состава электрической активности мозга, однако эти изменения имеют противоположное направление по сравнению с данными, полученными в условиях длительного КП. При анализе одних и тех же ЭЭГ как с помощью преобразования Фурье, так и с помощью вейвлет-преобразования было обнаружено снижение электрической активности в достаточно узкой полосе альфа-диапазона. При этом снижение было лишь частичным, а полной депрессии альфа-активности в диапазоне 9–10 Гц не происходило.

Кроме этой общей оценки изменений ЭЭГ при анализе вейвлет-спектрограмм, была получена также информация об особенностях изменений частотно-временной структуры ЭЭГ во время СИ:

- 1) дезорганизация доминирующего частотного диапазона. Всплески альфа-активности варьируют по частоте, «хребет» доминирующей активности распадается на отдельные «вершины»;
- 2) неустойчивость доминирующего ритма ЭЭГ во времени, о чем говорит снижение коэффициентов попарной корреляции вейвлет-спектрограмм отдельных (более коротких) участков записи.

Изменения доминирующей в ЭЭГ человека активности альфа-диапазона исследуются в широком диапазоне ситуаций – в норме и патологии, при афферентных воздействиях, двигательных реакциях и др. [18]. При этом всегда возникает вопрос о специфичности наблюдаемых изменений. Так, специфические изменения доминирующего альфа-диапазона фоновой ЭЭГ были отмечены в работах [10–12]. На 1-й стадии болезни Паркинсона, при появлении самых ранних признаков двигательной патологии,

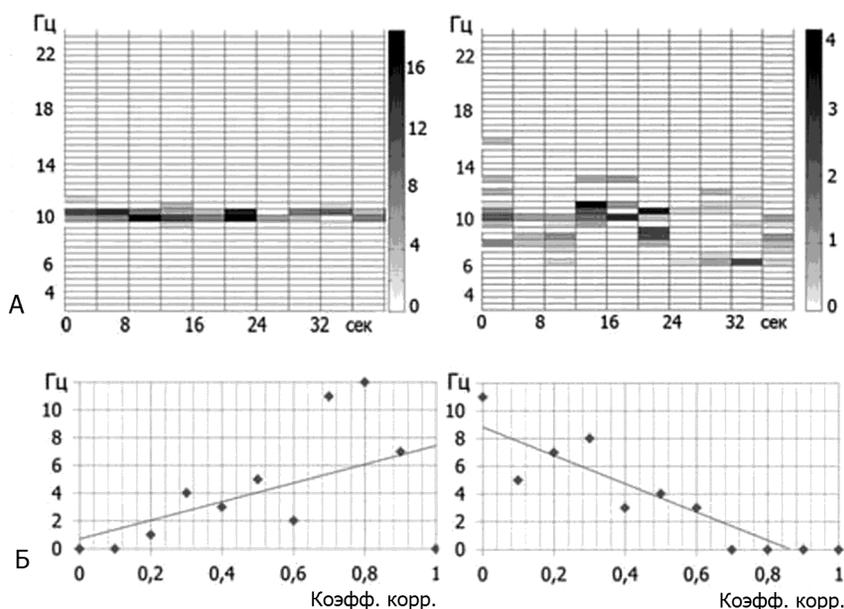


Рис. 4. Оценка устойчивости во времени частотных характеристик вейвлет-спектрограмм ЭЭГ у одного из испытуемых: А – схемы, дающие представление о частотном составе вейвлет-спектрограмм ЭЭГ длительностью 40 с (разделенной на 10 отрезков по 4 с). Слева – фон, справа – СИ. По осям время (с), частота (Гц). Цвет 4-секундного отрезка спектрограммы пропорционален суммарной амплитуде и количеству вспышек в отрезке; Б – гистограммы взаимной корреляции спектрограмм 4-секундных отрезков ЭЭГ. Слева – фон, справа – СИ. По горизонтальной оси – величина коэффициентов попарной корреляции 4-секундных отрезков анализируемой ЭЭГ, по вертикали – количество коэффициентов данной величины. Наклонные линии между точками проведены на основе анализа их значений методом наименьших квадратов

двигательная дезинтеграция является одним из главных нарушений при данном заболевании, а характерная дезорганизация ритмики альфа-диапазона ЭЭГ развивается (усиливается) параллельно с нарастанием двигательной патологии, нарушением координации и поддержания вертикальной позы.

Другие факты, свидетельствующие о возможной связи выраженности альфа-ритма с организацией вертикальной позы у здоровых людей, а также с процессом восстановления позного контроля у больных с черепно-мозговой травмой, приведены в работах [19, 20] При черепно-мозговых травмах с выраженными нарушениями в двигательной сфере отмечено нарушение пространственно-временной организации ЭЭГ в виде снижения мощности и когерентности в альфа-диапазоне и увеличения медленных составляющих дельта-диапазона. В процессе реабилитации параллельно с восстановлением позного контроля происходили максимальное увеличение мощности альфа-ритма и нормализация его региональной специфики, подчеркнута важная роль правого полушария в организации позного контроля.

Приведенные примеры представляются, однако, лишь аналогией. Их нельзя считать убедительным доказательством того, что наблюдавшееся снижение мощности и рассыпание «хребта» альфа-диапазона на отдельные «вершины» являются специфическими изменениями спонтанной электрической активности коры, связанными именно с самым ранним воздействием гипогравитации. Необходимы дальнейшие исследования с подробным анализом как спонтанной активности различных областей коры, так и изменений частотно-временной структуры ЭЭГ в ответ на воздействия.

Следует также отметить, что в представленной работе регистрация ЭЭГ у всех испытуемых проводилась всегда в конце рабочего дня, после завершения других видов тестирования при комплексном исследовании. Данный фактор мог также оказать влияние на результаты.

Наконец, хотелось бы отметить хорошее совпадение результатов общего спектрального анализа с помощью традиционного преобразования Фурье и вейвлет-анализа. Используемый вариант модифицированного вейвлет-преобразования специально предназначен для анализа частотно-временной структуры спонтанной ЭЭГ, и с его помощью можно получать новую дополнительную информацию об изменениях ЭЭГ, происходящих при различных воздействиях.

Выводы

1. Частотно-временная характеристика ЭЭГ испытуемых в условиях СИ изменяется. Мощность ЭЭГ в альфа-диапазоне достоверно снижается. Этот результат получен с помощью независимых вычислений 2 методами: методом спектрального анализа Фурье и модифицированным вейвлет-анализом.

2. Использование метода вейвлет-анализа по сравнению с методом Фурье расширяет возможности понимания процессов изменения ЭЭГ в ходе СИ. С помощью вейвлет анализа и метода взаимных корреляций отрезков динамических гистограмм было показано увеличение дезорганизации и снижение устойчивости ЭЭГ в конце 2-х суток эксперимента по сравнению с фоновыми ЭЭГ.

3. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования вейвлет-анализа для исследования характеристик ЭЭГ, непосредственно связанных с когнитивными функциями мозга, в условиях моделированной и космической микрогравитации.

Работа поддержана Российским научным фондом, проект № 14-25-00167 «Нейрофизиологические механизмы адаптации систем афферентного контроля движений в условиях реальной и моделируемой невесомости».

Список литературы

1. Shulzhenko E.B., Vil-Vilyams I.F., Khudyakova M.A., Grigoryev A.I. Deconditioning during prolonged immersion and possible countermeasures // *Life Sci. Space Res.* 1976. V. 14. P. 289–294.
2. Козловская И.Б. Гравитационная физиология движений. Современное состояние и перспективы развития. М., 2011.
3. Kozlovskaya I.B. Gravitational physiology of movement. Modern situation and perspectives of the investigations. Moscow, 2011.
4. Томиловская Е.С. Механизмы адаптации содружественных движений глаз и головы в условиях микрогравитации: Автореф. дис. ... канд. наук. М., 2007.
5. Tomilovskaya E.S. The mechanisms of adaptation of co-friendly movement both the eyes and the head in the microgravity environment: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata nauk. Moscow, 2007.
6. Kozlovskaya I.B., Aslanova I.F., Kirenskaya A.V. The effect of support unloading on characteristics of motor central system activity // *Motor control.* NY, 1986. P. 146.
7. Киренская А.В., Томиловская Е.С., Новотоцкий-Власов В.Ю., Козловская И.Б. Влияние моделируемой микрогравитации на характеристики медленных пресаккадических потенциалов // *Физиология человека.* 2006. Т. 32. С. 10–19.
8. Kirenskaya A.V., Tomilovskaya E.S., Novototskiy-Vlasov V.Yu., Kozlovskaya I.B. The influence of modeled microgravity on the characteristics slow presaccadic potentials // *Fiziologiya cheloveka.* 2006. V. 32. P. 10–19.
9. Neurological aspects in real and simulated weightlessness // *10 years space biomedical research and development* / H. Hinghofer-Szalkay, ed. Vienna, 2001. P. 19.
10. Scheider S., Blummer V., Carnahan V. et al. What happens to brain in weightlessness? A first approach by EEG tomography // *Neuroimage.* 2008. V. 43. P. 1316–1323.
11. Cheron G., Leroy A., De Sedeleer C. et al. Effect of gravity on human spontaneous 10 Hz electroencephalographic oscillations during the arrest reaction // *Brain Res.* 2006. V. 1121. P. 104–116.
12. Vaitl D., Grappe H., Stark R., Possel P. Simulated microgravity and cortical inhibition: a study of the hemodynamic-brain interaction // *Biol. Psychol.* 1996. V. 42. P. 87–103.
13. Bosnyakova D., Obukhov Yu. Extraction of dominant features in biomedical signals. *Pattern recognition // Image Anal.* 2005. V. 15. P. 513–515.
14. Обухов Ю.В., Анциперов В.Е., Гехт А.В. и др. Частотно-временной анализ электрической активности мозга при болезни Паркинсона // *Нейродегенеративные заболевания. Теория и практика* / М.В. Угрюмов, ред. М., 2010. С. 112–129.
15. Obukhov Yu.V., Antsiperov V.E., Gekht A.B. et al. The time-frequency analysis of brain electrical activity in Parkinson's disease // *Neurodegenerative diseases. Theory and practice* / M.V. Ugrumov, ed. Moscow, 2010. P. 112–129.
16. Obukhov Yu., Korolev M., Sushkova O. et al. Some EEG features in early-stage Parkinson's disease patients // *XX world congress on Parkinson's disease and related disorders.* Geneva, Switzerland, 2013. Abstract Submission. P. 37.
17. Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // *Рос. физиол. журн.* 2004. Т. 90. С. 37–43.
18. Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B., Shenkman B.S. The role of support afferentation in the organization of tonic muscle system // *Russkiy fiziologicheskiy zhurnal.* 2004. V. 90. P. 37–43.
19. Kozlovskaya I., Dmitrieva E., Grigorieva L. et al. Gravitational mechanisms in the motor system. *Studies in real and simulated weightlessness // Stance and Motion. Facts and Concepts* / V. Gurfinkel, M. Ioffe, J. Massion, J.H. Roll, eds. 1987. P. 37–47.
20. Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Savenko D.G. et al. Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity // *Acta Astronautica.* 2007. V. 60. P. 285–293.
21. Novosiolova N., Custaud M., Tomilovskaya E. et al. Long-term dry immersion: review and prospects // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. P. 1235–1260.
22. Cheron G., Leroy A., Palmero-Soler E. et al. Gravity influences top-down signals in visual processing // *PLOS ONE.* www.plosone.org. 2014. V. e82371. P. 1–15.
23. Niedermeyer E. The Normal EEG of the waking adult // *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields* / E. Niedermeyer, F. Lopes da Silva, eds. Philadelphia, 2005. P. 167–192.
24. Жаворонкова Л.А., Жарикова А.В., Максакова О.А. Интегрирующая роль восстановления произвольного позного контроля при реабилитации больных с черепно-мозговой травмой // *Высшая нервная деятельность.* 2010. Т. 60. С. 678–688.
25. Zhavoronkova L. A., Zharikova A.V., Maksakova O.A. Integrating role of recovery of voluntary pose control under rehabilitation of the patients with craniocerebral trauma // *Vyssaya nervnaya deyatelnost.* 2010. V. 60. P. 678–688.
26. Жаворонкова Л.А., Жарикова А.В., Кушнир Е.М. ЭЭГ-маркеры организации вертикальной позы у здоровых людей // *Физиология человека.* 2012. Т. 35. С. 1–10.
27. Zhavoronkova L.A., Zharikova A.V., Kushnir E.M. EEG markers of vertical pose organization in healthy people // *Fiziologiya cheloveka.* 2012. V. 35. P. 1–10.

Поступила 18.12.2014

FREQUENCY-TEMPORAL STRUCTURE OF HUMAN ELECTROENCEPHALOGRAM IN THE CONDITION OF ARTIFICIAL HYPOGRAVITY: DRY IMMERSION MODEL

Kuznetsova G.D., Gabova A.V., Lazarev I.E., Obukhov Yu.V., Obukhov K.Yu., Morozov A.A., Kulikov M.A., Shchatskova A.B., Vasilieva O.N. Tomilovskaya E.S.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 25–32

Frequency-temporal electroencephalogram (EEG) reactions to hypogravity were studied in 7 male subjects at the age of 20 to 27 years. The experiment was conducted using dry immersion (DI) as the best known method of simulating the space microgravity effects on the Earth. This hypogravity model reproduces hypokinesia, i.e. the weight-bearing and mechanic load removal, which is typical of microgravity.

EEG was recorded by Neuroscan-2 (Compumedics) before the experiment (baseline data) and at the end of day 2 in DI.

Comparative analysis of the EEG frequency-temporal structure was performed with the use of 2 techniques: Fourier transform and modified wavelet analysis. The Fourier transform elicited that after 2 days in DI the main shifts occurring to the EEG spectral composition are a decline in the alpha power and a slight though reliable growth of theta power. Similar frequency shifts were detected in the same records analyzed using the wavelet transform. According to wavelet analysis, during DI shifts in EEG frequency spectrum are accompanied by frequency desorganization of the EEG dominant rhythm and gross impairment of total stability of the electrical activity with time. Wavelet transform provides an opportunity to quantify changes in the frequency-temporal structure of the electrical activity of the brain. Quantitative evidence of frequency desorganization and temporal instability of EEG wavelet spectrograms may be the key to the understanding of mechanisms that drive functional disorders in the brain cortex in the conditions of hypogravity.

Key words: model of hypogravity, dry immersion, human electroencephalogram, Fourier transform, EEG wavelet transform.

УДК 629.786.2:001.891.57[611.12+616.12-073.97+611.711.6]

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА В СПИНЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ

Сун И., Воронков Ю.И., Ардашев В.Н., Глухова С.И.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
E-mail: ard-47@mail.ru

Болевой синдром в спине возникает у космонавтов как во время коротких, так и длительных космических полетов. Этот неблагоприятный фактор может повлиять на функционирование различных систем организма и препятствовать успешному выполнению космической миссии экипажа.

Целью данного исследования было изучение состояния поясничного отдела позвоночника, его связь с возникновением болей в спине и изменениями вариабельности сердечного ритма (ВСР) в условиях микрогравитации. В этом эксперименте использован метод моделирования микрогравитации – «сухая» иммерсия. Показано, что при этом в двигательной сфере воспроизводятся изменения, характерные для выраженной гравитационной разгрузки.

В эксперименте были отобраны 19 добровольцев, у которых оценивалась интенсивность боли в спине, высота и углы поясничных межпозвонковых дисков и ВСР. В 1-е сут эксперимента у всех испытуемых появлялась боль в спине, которая снижалась в последующие сутки. Исследована связь болевого синдрома с высотой межпозвонковых дисков и регуляторными механизмами работы сердца.

Ключевые слова: «сухая» иммерсия, боль в спине, вариабельность сердечного ритма, дисперсионное картирование электрокардиограммы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 33–37.

Одной из проблем современной космической медицины является боль в спине. Она часто встречается у космонавтов во время полета. Приблизительно от 68 до 80 % космонавтов отмечают различного рода проявления болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника [1]. В условиях микрогравитации происходят существенные физиологические изменения в организме, в том числе и в позвоночнике. В условиях космического полета (КП) в структуре позвоночника происходят изменения, которые сводятся к его удлинению за счет увеличения объема межпозвонковых дисков и изменению физиологического кифоза и лордоза. При этом рост человека увеличивается на 4–6 см [2–5]. Связь изменений позвоночника с выраженностью болевого синдрома и функцией сердечно-сосудистой системы недостаточно исследована.

Автором работы [6] показано, что при 7-суточной «сухой» иммерсии (СИ) развиваются донозологические состояния, которые характеризуются изменением вегетативного баланса в сторону уменьшения симпатической активности в 1-е и 2-е сутки эксперимента, снижением функционального резерва регуляторных систем, а также отклонением электрофизиологических свойств миокарда в сторону пограничных и незначительных изменений. В последующем определяли рост симпатической активности и уменьшение парасимпатических влияний. Было установлено, что при воздействии СИ наблюдается постепенный рост показателя «миокард», отражающего суммарный эффект дисперсии микроколебаний ЭКГ, связанных с энергометаболическими сдвигами в миокарде [6].

Целью данной работы является исследование выраженности болей в спине, изменений вегетативной регуляции кровообращения и связь их с изменениями в поясничном отделе позвоночника у практически здоровых людей при воздействии СИ. При исследовании использовали анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), бальную оценку болевого синдрома в пояснице и рентгенографию позвоночника.

Методика

В эксперименте принимали участие 19 мужчин в возрасте от 19 до 26 лет. Все добровольцы были допущены врачебно-экспертной комиссией к проведению испытаний. Предварительно процедуры и методики исследований были рассмотрены Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН, а от испытуемых, принимавших участие в исследовании, получено письменное Информированное согласие.

Для имитации физиологических эффектов микрогравитации использовали модель СИ, по условиям которой испытуемые находятся в иммерсионной ванне (температура воды поддерживалась постоянной в пределах 33–34 °С и являлась комфортной для испытуемых). Длительность СИ составила 3 сут (72 ч). Испытуемые-добровольцы находились

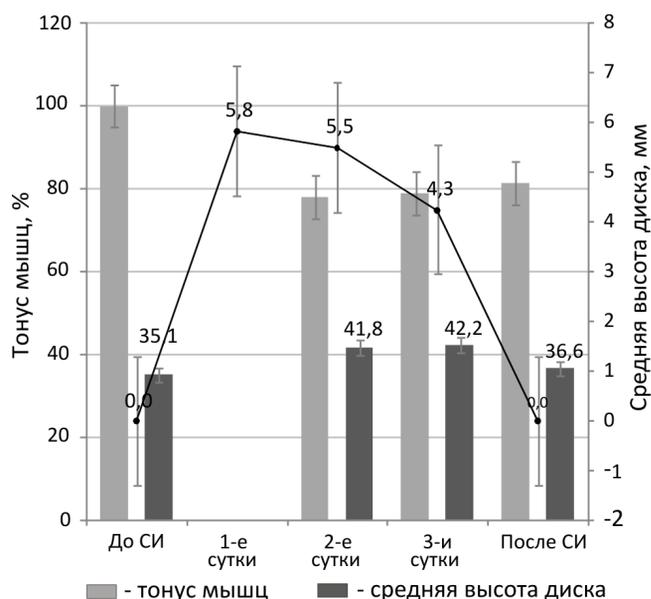


Рисунок. Изменение состояния поясничного отдела позвоночника в условиях СИ

в иммерсионной ванне на всем протяжении эксперимента, за исключением времени на проведение плановых обследований и выполнение гигиенических процедур, что составляло не более 1 ч в сутки.

Точками отчета были: состояние испытуемых до начала эксперимента за 7 сут (фон), на 2-е, 3-и сутки СИ и на 1-е сутки после окончания воздействия.

Испытуемых подробно расспрашивали о локализации боли и ее интенсивности с использованием цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ, numerical rating scale – NRS). 11-бальная ЦРШ предназначена для определения интенсивности боли: от 0 – боль отсутствует, до 10 – боль, которую невозможно терпеть. Испытуемым было разрешено принимать анальгетические средства, которые находились в аптечке и выдавались по их просьбе медицинским персоналом.

Для анализа ВСР и дисперсионного картирования электрокардиограммы использовался аппаратно-программный комплекс «Кардиовизор-Обс». Исследование проводилось в те же сроки, что и анализ болевого синдрома: до начала эксперимента за 7 сут, на 2-е, 3-и сутки СИ и на 1-е сутки после окончания воздействия в стандартных условиях. Для оценки ВСР использовались 5-минутные записи R-R интервалов ЭКГ.

При временном анализе ВСР учитывали стандартное отклонение всех NN интервалов от средней длительности (SDNN), pNN50, стресс-индекс (SI) и квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных N-N интервалов (RMSSD). При спектральном анализе ВСР оценивали суммарную мощность спектра (TP, ms^2),

низкочастотную (LF: диапазон 0,04–0,15 Гц) и высокочастотную (HF: диапазон 0,15–0,40 Гц) мощности спектра, а так же их соотношение (LF/HF). Для анализа использовались только кардиосигналы синусового происхождения, экстрасистолы интерполировались, артефакты удалялись [7].

Для рентгенологического исследования поясничного отдела позвоночника использовали прибор «МобиРен 4МТ» (МТЛ, Россия), современный рентгеновский аппарат с аналогово-цифровым преобразователем, который размещали в специально приспособленном кабинете рентгенографии. Для выполнения процедуры рентгенографии испытуемых на каталке доставляли к месту ее проведения. Рентгенография проводилась 3 раза в течение 30 мин, испытуемый находился при этом в горизонтальном положении. Изображения получены с помощью программы «ДИАРМ-МТ». Для измерения морфологического изменения поясничного отдела позвоночника использовали программу MultiVoxDicom ver.5 и получили 40 изображений в сагиттальном срезе. Тонус мышц поясничного отдела позвоночника, определяли по методикам, разработанным в ГНЦ РФ – ИМБП РАН [13].

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 10 (StatSoftInc., USA). Оценку статистической значимости различий между группами проводили с помощью непараметрического статистического критерия Манна – Уитни, а между последовательными значениями – с помощью критерия Вилкоксона. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$ от значений показателей до эксперимента. Для выявления зависимости выраженности болевого синдрома и его воздействия на регуляторные системы сердца была использована методика многомерного регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

Болевой синдром в спине и высота межпозвонкового диска (МПД)

До СИ, в дни, когда было выполнено базовое обследование, ни у одного из испытуемых-добровольцев не было отмечено каких-либо жалоб в том числе на боли в спине. В ходе эксперимента у всех испытуемых отмечался болевой синдром различной степени выраженности. Наибольшая выраженность болевого синдрома была в первые сутки. Полученные результаты оценки болевого синдрома в динамике свидетельствуют о том, что у всех субъектов боль в пояснице уменьшалась на 3-и сутки и как правило исчезала после окончания эксперимента (рисунок).

В течение эксперимента высота МПД увеличилась. Максимальный ее прирост был на 2-е сутки – 19,94 %, на 3-и сутки – 20,80 %, а после воздействия размеры МПД возвратились почти до исходного уровня.

Динамика ВСР при воздействии СИ ($M \pm m$)

Показатели		Период эксперимента			
		до СИ	2-е сутки	3-е сутки	после СИ
ВСР	ПАРС	4,08 ± 1,03	3,8 ± 0,76	3,8 ± 0,97	3,6 ± 0,98
	ЧСС, уд/мин	67,7 ± 4,13	61,2 ± 4,52	66,1 ± 6,57	69,6 ± 5,96
	pNN50, %, $m \pm \delta$	23,2 ± 9,40	35,3 ± 11,00	23,6 ± 12,07	18,7 ± 11,61
	RMSSD, мс	46,9 ± 10,87	57,9 ± 13,48*	46,1 ± 14,01	42,8 ± 14,17
	Ср. отклон. RR (SDNN), мс	55,9 ± 12,97	61,5 ± 7,55*	56,4 ± 11,31	51,6 ± 9,23
	Стресс индекс (SI)	89,0 ± 30,94*	49,6 ± 15,32*	76,5 ± 29,84*	94,6 ± 40,77
	Мощность спектра TP, мс ²	2553,23 ± 1113,67	3399,6 ± 711,59	3069,6 ± 1620,64	2412,6 ± 765,65
	Мощность HF, %	38,7 ± 8,11	41,7 ± 6,92	43,3 ± 9,87	40,8 ± 9,36
	Мощность LF, %	41,2 ± 7,68	37,5 ± 5,85	35,9 ± 5,05	43,2 ± 7,82
	Мощность VLF, %	20,1 ± 7,59	20,8 ± 6,27	20,8 ± 6,09	16,0 ± 3,58
	LF/HF	1,3 ± 0,57	1,0 ± 0,25	1,2 ± 0,54	1,4 ± 0,49
Тонус мышц, %	100,00 ± 0,00	78,00 ± 9,17	79,00 ± 11,92	81,33 ± 14,11	
Артериальное давление	САД, мм рт. ст.	119,3	120,0	115,9	128,8
	ДАД, мм рт. ст.	66,2	71,0	70,3	71,4

Примечание. * – различия достоверны.

Тонус мышц поясничного отдела позвоночника снизился в течение СИ до $79,0 \pm 11,92$ % и был связан обратной зависимостью с высотой МПД.

Вариабельность сердечного ритма

Во время проведения СИ происходила перестройка системы вегетативной регуляции кровообращения, о чем свидетельствовали изменения статистических и спектральных показателей ВСР (таблица).

В ходе эксперимента были выявлены достоверные различия активности различных звеньев вегетативной регуляции. Так, на 2-е сутки эксперимента наблюдали достоверное возрастание активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы: увеличение pNN50 с $23,2 \pm 9,40$ до $35,3 \pm 11,00$, RMSSD – с $46,9 \pm 10,87$ до $57,9 \pm 13,48$, SDNN – с $55,9 \pm 12,97$ до $61,5 \pm 7,55$. Снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы – SI с $89,0 \pm 30,94$ до $49,6 \pm 15,32$.

С 3-их суток имела место тенденция к смещению вегетативного баланса в сторону симпатической активности – увеличение SI с $49,6 \pm 15,32$ до $76,5 \pm 29,84$ и снижение парасимпатической активности вегетативной нервной системы – pNN50 до $23,6 \pm 12,07$, RMSSD – до $46,1 \pm 14,01$, SDNN – до $56,4 \pm 11,31$.

По данным спектрального анализа во 2-е и 3-и сутки отмечаются более высокие значения мощности HF, % и низкие значения LF, % на фоне повышения суммарного уровня активности регуляторных систем (TP, мс²). Эти данные подтверждают повышение активности парасимпатического звена на 2-е сутки эксперимента с последующим смещением их в сторону преобладания симпатической активности (LF/HF). Артериальное давление в ходе эксперимента было относительно стабильным.

Полученные результаты указывают на фазные изменения функции вегетативной нервной системы, которые объясняются сочетанным действием гиподинамии и возникшего болевого синдрома.

Известно, что в космосе отсутствие гравитации существенно влияет на позвоночный столб космонавта. В результате, лордоз и кифоз позвоночника трансформируются, объем межпозвонковых дисков увеличивается и космонавты нередко страдают от болевого синдрома в спине [8, 9]. Таким образом, возникновение боли в спине во время КП часто происходит вследствие неблагоприятного воздействия на организм человека факторов КП [1, 2, 10]. Большинство авторов считают, что возникновение боли может быть связано с увеличением высоты межпозвонкового диска и увеличением длины

позвоночника из-за раздражения механорецепторов в результате растяжения передней и задней продольных связок [11, 12]. Другие исследователи связывают возникновение болевого синдрома с изменением тонуса мышц [13].

Связь изменений позвоночника с возникшим болевым синдромом и регуляцией работы сердца исследована в данной работе. Она описана уравнением регрессии, в котором величина Y соответствует выраженности болевого синдрома в баллах. Использовались 12 признаков, отражающих высоту межпозвоночных дисков и показатели ВСП, из них в окончательное уравнение вошли 4 наиболее информативных признака. Уравнение имеет вид

$$Y = 0,35 \times MD - 0,01 \times SI - 0,11 \times LF + 0,11 \times RMSSD,$$

где Y – степень болевого синдрома от 0 до 10 баллов; MD – средняя высота межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника, мм; SI – стресс-индекс, усл. ед.; LF – низкочастотная мощность спектра, %; $RMSSD$ – среднее значение квадратов разностей длительностей последовательных N-N интервалов, мс.

В уравнение вошли толщина МПД и 3 показателя, характеризующие различные стороны регуляции сердечного ритма. В результате решения уравнения врач-исследователь будет иметь числовой показатель, близкий к величине шкальной оценки болевого синдрома. Коэффициент детерминации составляет $R^2 = 0,58$. Уравнение отражает состояние связей между переменными на 2-е сутки эксперимента, когда выраженность болевого синдрома была максимальной. Отметим, что болевой синдром имел тенденцию к снижению в последующем. Высота МПД была увеличенной на протяжении всего эксперимента.

Выводы

Полученные результаты указывают на связь выраженности болевого синдрома с изменениями в позвоночнике и регуляцией работы сердца. Коррекция выявленных изменений может быть реализована в условиях КП с помощью специальных программ физических упражнений с преимущественным использованием осевых нагрузок.

Список литературы

1. Wing P.C., Tsang I.K., Susak L. et al. Back pain and spinal changes in microgravity // *Orthop. Clin. North. Am.* 1991. V. 22 P. 255–262.
2. Hargens A.R., Sayson J. Pathophysiology of low back pain during exposure to microgravity // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. V. 79. P. 365–373.

3. Kimura S., Steinbach G.C., Watenpaugh D.E. et al. Lumbar spine disc height and curvature responses to an axial load generated by a compression device compatible with magnetic resonance imaging // *Spine.* 2001. V. 26. № 23. P. 596–600.

4. Krag M.H., Cohen M.C., Haug L.D. et al. Body height change during upright and recumbent posture // *Ibid.* 1990. V. 15. № 3. P. 202–207.

5. Styf J.R., Kalebo P., Hargens A.R. Lumbar intervertebral disc heights as measured by sonography // *Aviat. Space Environ. Med.* 1994. V. 65. P. 450.

6. Ешманова А.К. Вариабельность сердечного ритма и состояние миокарда при «сухой» иммерсии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.

- Ешманова А.К. Heart rate variability and the state of the myocardium in the «dry» immersion: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata meditsinskikh nauk. Moscow, 2009.

7. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестн. аритмол.* 2001. Т. 24. С. 69–85.

- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (Guidelines) // *Vestnik aritmologii.* 2001. V. 24. P. 69–85.

8. Kershner D., Binhammer R. Intrathecal ligaments and nerve root tension: possible sources of lumbar pain during spaceflight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2004. V. 75. № 4. P. 354–358.

9. Lee S.U., Hargens A.R., Fredericson M., Lang P. Lumbar spine disc heights and curvature: upright posture vs supine compression harness // *Ibid.* 2003. V. 74. № 5. P. 512–516.

10. Sung I., Ushakov I.B., Voronkov Yu.I. et al. Low back pain due to spinal changes in «dry» immersion // *Ibid.* 2014. V. 85. P. 355.

11. Belavy D.L., Armbrecht G., Richardson C.A. et al. Muscle atrophy and changes in spinal morphology // *Spine.* 2011. V. 36. P. 137–145.

12. Johnston S.L., Wear M.L., Hamm P.B. Increased incidence of herniated nucleus pulposus among astronauts and other selected populations // *Aviat. Space Environ. Med.* 1998. V. 69. P. 220.

13. Григорьев А.И., Шенкман Б.С., Козловская И.Б. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // *Рос. физиол. журн.* 2004. Т. 90. № 5. С. 508–521.

- Grigoriev A.I., Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B. The role of the support afferentation in the organization of tonic muscular system // *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal.* 2004. V. 90 № 5. P. 508–521.

Поступила 15.03.2015

HEART RHYTHM VARIABILITY ANALYSIS AND ASSESSMENT OF THE SPINAL PAIN SYNDROME DURING DRY IMMERSION

Sun I., Voronkov Yu.I., Ardashev V.N., Glukhova S.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 33–37

The spinal pain syndrome appears in cosmonauts on both short and long-duration missions. This untoward factor may affect body systems functioning and complicate the successful accomplishment of space mission.

Purpose of the investigation was to examine the lumbar spine and to elucidate whether its condition relates to the

spinal pain development and changes in heart rate variability (HRV) in the microgravity environment. The experiment was conducted in dry immersion as a method of microgravity effects simulation. It was shown that in dry immersion locomotion reproduces the patterns peculiar for significant gravitational unloading.

Spinal pain intensity, angles and heights of the lumbar intervertebral discs and HRV were measured in 19 selected volunteers. During the experiment, all the volunteers developed pains in the back that abated gradually. Pain dependence on the height of intervertebral discs and cardiac regulatory mechanisms were investigated.

Key words: dry immersion, pain in the back, heart rhythm variability, electrocardiogram dispersion mapping.

УДК 537.7,532.5.031

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА НА ГИПЕРКАПНИЮ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ГАЗООБМЕНА

Дьяченко А.И.^{1, 2}, Ермолаев Е.С.¹, Шулагин Ю.А.¹, Гончаров А.О.¹, Суворов А.В.¹

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

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

E-mail: alexander-dyachenko@yandex.ru

Разработана математическая модель биотехнической системы, включающей кардиореспираторную систему человека и аппаратно-программный комплекс (АПК), предназначенный для исследования регуляции дыхания. Математическая модель описывает динамику содержания углекислого газа и кислорода в 3 компартментах биотехнической системы во время тестов с возвратным дыханием. В рассмотренных тестах не используются баллоны со сжатым газом, поэтому они могут использоваться в космических исследованиях. Представлены результаты имитационного моделирования вентиляционных реакций в 2 дыхательных тестах – на гиперкапнию при возвратном дыхании гипероксической дыхательной газовой смесью (ДГС) и на гиперкапнию, сочетанную с гипоксией при возвратном дыхании воздухом. Верификация модели путем сопоставления результатов моделирования с результатами экспериментов показала ее адекватность. Математическая модель позволила определить, что наиболее быстрое выравнивание парциального давления CO₂ между тканями, легкими человека и дыхательным контуром происходит при начальной концентрации газа в дыхательном контуре, равной концентрации углекислого газа в конечной порции выдыхаемого газа у данного человека в состоянии покоя.

Ключевые слова: регуляция дыхания, вентиляционная реакция на гиперкапнию и гипоксию, математическая модель газообмена, тест с возвратным дыханием.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 38–43.

Ранее было установлено, что в ходе космических полетов (КП) у человека изменяется регуляция дыхания [1, 2]. Важной характеристикой системы регуляции дыхания является вентиляционная чувствительность к гиперкапническим и гипоксическим воздействиям. Для определения вентиляционной чувствительности дыхания человека используются различные экспериментальные установки и методы, основанные на некоторых качественных предположениях о динамике газообмена в легких [3–5]. В методе возвратного дыхания мешок объемом 4–6 л наполняют газовой смесью с определенным содержанием кислорода и

7 % углекислого газа [4]. Предполагается, что эти условия эксперимента обеспечивают быстро снижающийся градиент давлений между мешком, а также легочным и тканевым компартментами, и с момента выравнивания содержания CO₂ в системе начинается его рост с постоянной скоростью [5]. Однако адекватность многих предположений экспериментально или теоретически не проверялась.

Анализ методов измерения реакции на гиперкапнию и гипоксию может быть выполнен с помощью математического моделирования. При разработке математической модели функционирования биотехнической системы, включающей кардиореспираторную систему человека и аппаратно-программный комплекс для исследования вентиляционной чувствительности методом возвратного дыхания, можно использовать общепринятый подход, применяемый при моделировании процессов массообмена в живых системах, которые рассматриваются как системы с сосредоточенными параметрами. Исходя из физиологических и биофизических представлений, в системах выделяют необходимое количество компартментов и параметры, определяющие системы. В разрабатываемой модели необходимо выделить легкие и ткани. Так как в моделируемой биотехнической системе человек подключен к экспериментальной установке, то необходим третий резервуар – дыхательный контур (мешок и система трубок). Разрабатываемая модель должна адекватно воспроизводить результаты тестов с возвратным дыханием.

Таким образом, целью данной работы являлась разработка математической модели биотехнической системы и анализ тестов с возвратным дыханием.

С помощью математической модели были решены следующие задачи:

– анализ тестов с возвратным дыханием:

1) исследование вентиляционной реакции на гиперкапнию при возвратном дыхании гипероксической дыхательной газовой смесью (ДГС) (ВД1);

2) исследование вентиляционной реакции на гиперкапнию, сочетанную с гипоксией при возвратном дыхании воздухом (ВД2);

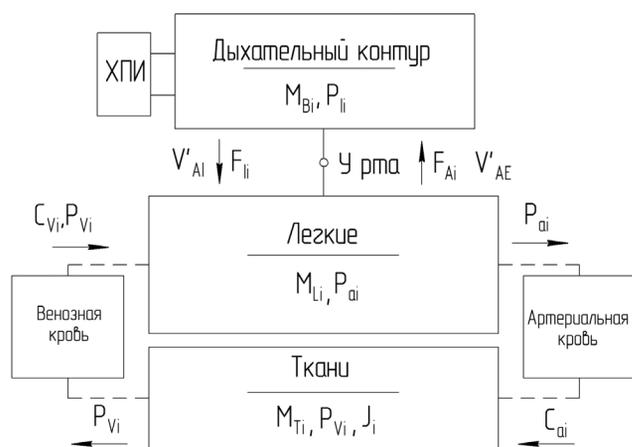


Рис. 1. Блок-схема математической модели биотехнической системы, включающей кардиореспираторную систему человека и АПК для исследования вентиляционной чувствительности методом возвратного дыхания

– исследование оптимальных условий для проведения тестов возвратного дыхания.

Методика

Предлагается математическая модель динамики газообмена в биотехнической системе, в которой человек подключен к дыхательному контуру аппаратно-дыхательного комплекса (АПК), подробно описанному в работе [6].

Моделируемая биотехническая система замкнута, поэтому изменение содержания (концентрации) веществ в системе определяется газообменом человека и действием химического поглотителя CO_2 (если он подключен к контуру). Схематическое изображение 3 выделенных в биотехнической системе компартментов (легкие, ткани и дыхательный контур) представлено на рис. 1. Артериальная кровь относится к легочному компартменту, а венозная кровь – к тканевому компартменту.

Уравнения баланса массы для каждого из рассматриваемых компартментов и газов в нем имеет следующий вид:

$$\frac{d}{dt}(M_i) = \sum_j J_{ij}, \quad (1)$$

где $i = 1 - O_2, 2 - CO_2$; t – время; M_i – масса вещества i ; J_{ij} – приток/отток вещества i через компартмент j , где $j = T, L, B$ – тканевой компартмент, легочный компартмент и дыхательный контур соответственно. Таким образом, модель описывается системой из 6 уравнений (по 2 уравнения для каждого компартмента):

$$\frac{d}{dt}(M_{L_i}) = F_i \dot{V}_i - [C_{a_i} - C_{v_i}]Q(t); \quad (2)$$

$$\frac{d}{dt}(M_{T_i}) = [C_{a_i}(t - t_1) - C_{v_i}(t + t_2)]Q(t) + J_i; \quad (3)$$

$$\frac{d}{dt}(M_{B_i}) = -F_i \dot{V}_i, \quad (4)$$

где C_{v_i} и C_{a_i} – содержание газа i в венозной и артериальной крови; $F_i = F_{A_i}$ – фракционное содержание газа i в альвеолярном воздухе при выдохе; $F_i = F_{I_i}$ – фракционное содержание газа i в альвеолярном воздухе при вдохе; Q – величина кровотока в легких и тканях, на вдохе V_i равно инспираторной альвеолярной вентиляции V'_{A_i} , на выдохе $-V_i = -V'_{A_{E_i}}$, где $V'_{A_{E_i}}$ – экспираторная альвеолярная вентиляция; J_i – скорость метаболической продукции или потребления газа i в тканевом резервуаре; t_1 – время перемещения крови от легочного резервуара до тканевого резервуара по артериальному руслу; t_2 – время перемещения крови от тканевого резервуара до легочного резервуара по венозному руслу; $M_{B_i}, M_{L_i}, M_{T_i}$ – количество газа в дыхательном контуре, легочном и тканевом резервуарах соответственно. В уравнении баланса для легких учитывается перенос газов кровью и воздухом. В уравнении баланса для ткани учитываются метаболическое потребление кислорода и выделение углекислого газа, а также перенос газов кровью. В уравнении баланса для контура АПК учитывается перенос газов с воздухом.

Динамика дыхательного потока описывается следующей зависимостью от времени:

$$\dot{V}_i(t) = \dot{V}_{A_i} \cos(\omega t). \quad (5)$$

где V_{A_i} – амплитудное значение дыхательного потока, ω – циклическая частота дыхания, $\omega = 2\pi f$, где f – частота дыхания. В математической модели используется экспериментальная зависимость частоты дыхания от значений парциального давления углекислого газа в конце выдоха, полученная в экспериментах, описанных ранее в работе [7]. У большинства испытуемых была обнаружена линейная зависимость частоты дыхания от P_{E_T, CO_2} (коэффициенты линейной связи r_{xy} больше 0,85 у 70 % испытуемых на индивидуально выбранных диапазонах P_{E_T, CO_2}). При этом частота дыхания $\omega(P_{E_T, CO_2})$ задается разрывной функцией, значения которой изменяются скачкообразно в соответствии с экспериментально полученными результатами в моменты обнуления величины дыхательного потока.

Минутная вентиляция представлена в модели как сумма 3 компонентов, а именно базальной вентиляции и вентиляционного ответа на периферический и центральный хеморефлексы [8].

Газотранспортные свойства крови описываются модифицированными соотношениями Хилла,

учитывающими эффекты Бора и Холдейна [9]. Средние значения параметров, описывающих насыщение гемоглобина O_2 и CO_2 и их свойства растворимости, выбраны для нормальной крови здорового человека.

Общее количество O_2 и CO_2 в тканях органов и растворенного газа в крови описывается уравнениями, характеризующими буферные свойства системы крови и тканей [10].

Таким образом, математическая модель описывается замкнутой системой уравнений, состоящей из 6 обыкновенных дифференциальных уравнений и 13 алгебраических уравнений.

Результаты и обсуждение

1. *Расчеты динамики газообмена для возвратного дыхания и сравнение с экспериментом.* Для оценки параметров модели был выбран один из испытуемых массой 75 кг с характерными вентиляционными реакциями, полученными в экспериментах 2011 г. [7]. Альвеолярный объем легких V_{Alv} испытуемого равен $3,5 \pm 0,1$ л. По массе тела и данным литературы были оценены следующие объемы: крови в легких V_{blr} , ткани легких V_{tr} , крови в корпусе тела V_{cbl} , остальных тканей V_{ct} , равные 0,6; 1,0; 4,4; 64,0 л соответственно.

Для определения характеристик вентиляционной реакции в тесте возвратного дыхания из экспериментальных данных выбирались значения дыхательного объема, альвеолярных концентраций CO_2 и O_2 в конце выдоха. С каждым из значений дыхательного объема, измеренного в ходе определенного дыхательного цикла, сопоставились измеренные значения альвеолярных CO_2 и O_2 . После этого рассчитывали частоту дыхания и вентиляцию в данном дыхательном цикле (Fr и V соответственно), значения которых сопоставляли с соответствующими значениями альвеолярных CO_2 и O_2 [6]. Вентиляционная реакция характеризовалась отношением прироста вентиляции к приросту напряжения CO_2 в артериальной крови.

Реакция частоты дыхания характеризовалась отношением прироста частоты дыхания к приросту напряжения CO_2 в артериальной крови.

В состоянии покоя парциальные давления углекислого газа P_{OET,CO_2} и кислорода P_{OET,O_2} у данного испытуемого были равны $39,1 \pm 2,1$ мм рт. ст. и $115,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. соответственно, вентиляция V_0 и частота дыхания Fr_0 – $10,1 \pm 0,9$ л/мин и $5,6 \pm 0,2$ л/мин).

В тестах ВД1 и ВД2 в диапазоне P_{ET,CO_2} от 50 до 60 мм рт.ст., аппроксимируя зависимости V от P_{ET,CO_2} соотношением вида

$$\dot{V} = S(P_{ET,CO_2} - T_0), \quad (6)$$

определили вентиляционную чувствительность S и порог T_0 . Также были получены аналогичные линейные аппроксимации зависимости Fr от P_{ET,CO_2} . Определена была чувствительность частоты дыхания S^{Fr} . Коэффициенты линейной связи были в диапазоне от 0,87 до 0,98.

В тесте ВД1 получено: $S_1 = 2,42 \pm 0,24$ л/мин/мм рт. ст., $T_1 = 39,95 \pm 4,46$ мм рт. ст., $S^{Fr}_1 = 0,79 \pm 0,06$ мм рт. ст.⁻¹, а в тесте ВД2 $S_2 = 3,52 \pm 0,22$ л/мин/мм рт. ст., $T_2 = 44,9 \pm 3,48$ мм рт. ст., $S^{Fr}_2 = 1,19 \pm 0,08$ мм рт.ст.⁻¹.

Принимая вентиляционно-перфузионное отношение V_{AE}/Q равным 0,9, а альвеолярную вентиляцию соответствующей 70 % от полной вентиляции (Камкин, 2004), оценили величины альвеолярной вентиляции V_{AE} и скорость кровотока Q (7, 7,8 л/мин соответственно). Измеренные скорости потребления кислорода в тканях Jo_2 и выделение углекислого газа Jco_2 равны 339,4 и 385,3 мл/мин соответственно.

Используя вышеприведенные оценки объемов, рассчитали количество углекислого газа и кислорода в легочном резервуаре – M_{L,CO_2} и M_{L,O_2} , в тканевом резервуаре – M_{T,CO_2} и M_{T,O_2} , парциальное давление i газа в венозной крови P_{V,O_2} и P_{V,CO_2} (0,79 л, 0,61 л, 0,76 л, 10,16 л; 38,57 и 47,06 мм рт. ст. соответственно).

Методы идентификации параметров сложных систем не использовали в связи с большим количеством параметров [11], поэтому применили экспертную оценку физиологических параметров.

Дыхательные тесты начинались в состоянии покоя, далее проводилась гипервентиляция в течение 60 с. При этом средняя вентиляция испытуемого

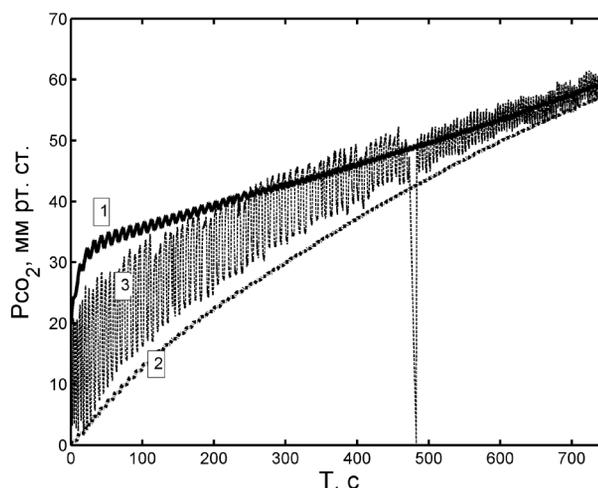


Рис. 2. Расчетные и экспериментально полученные кривые динамики парциального давления CO_2 во времени при возвратном дыхании гипероксической смесью. Кривая 1 – расчетные значения P_{CO_2} в артериальной крови; кривая 2 – расчетные значения P_{CO_2} в дыхательном контуре; кривая 3 – экспериментально полученная кривая динамики P_{ET,CO_2} , провал на экспериментальной кривой на 480 с произошел во время автоматического включения просушивания датчика

составляла $50,0 \pm 8,1$ л/мин при частоте $15,0 \pm 2,3$ цикла за минуту, а P_{ETCO_2} поддерживалось на уровне 20–25 мм рт. ст. После гипервентиляции $M_{I_{O_2}}$, $M_{I_{CO_2}}$, $M_{T_{O_2}}$, $M_{T_{CO_2}}$, $P_{V_{O_2}}$ и $P_{V_{CO_2}}$ оценили как 0,83 л, 0,38 л, 0,76 л, 9,62 л; 39,1 и 44,2 мм рт. ст. соответственно.

Экспериментальное и теоретическое исследование теста ВД1 провели для условий заполнения контура объемом 24 л смесью с концентрацией O_2 73 ± 2 % и концентрацией CO_2 $0,030 \pm 0,002$ %. На рис. 2 отображены расчетные и экспериментально полученные кривые динамики P_{CO_2} во времени при проведении теста ВД1. Экспериментальные значения P_{ETCO_2} и P_{ETO_2} на вдохе соответствуют расчетным величинам парциального давления газов в дыхательном контуре $P_{B_{CO_2}}$ и $P_{B_{O_2}}$, а на выдохе – расчетным парциальным давлениям CO_2 и O_2 в смешанном альвеолярном газе $P_{A_{CO_2}}$ и $P_{A_{O_2}}$. Видно, что расчетные кривые хорошо согласуются с экспериментальными данными.

В тесте ВД2 контур был изначально наполнен воздухом, при этом P_{ETO_2} в конце теста достигало уровня 60 мм рт. ст. В соответствии с работой [8] зависимость вентиляции от парциальных давлений газов описывается уравнением

$$\dot{V} = \dot{V}_0 + A(P_aCO_2 - T_p) / (P_aO_2 - c) + S_c(P_aCO_2 - T_c), \quad (7)$$

где S равно 32 мм рт. ст. Величину базальной вентиляции приняли равной вентиляции испытуемого в покое. Параметры A и T_p вычисляли с помощью следующей итерационной процедуры. В соответствии с работой [12] приняли начальные значения A и T_p равными 16,0 л/мин и 35 мм рт. ст. соответственно. При имитации теста ВД2 в качестве замыкающего соотношения между вентиляцией и газовым составом артериальной крови использовали соотношение (7). Используя расчетные кривые динамики P_{O_2} и P_{CO_2} , получили величину S в соответствии с уравнением (6). Путем нескольких последовательных итераций провели коррекцию параметров A и T_p , обеспечивающую равенство расчетного и экспериментального значений S , которое было достигнуто при $A = 15,1$ л/мин/мм рт. ст. и $T_p = 44$ мм рт. ст.

Для оценки адекватности математической модели биотехнической системы «кардиореспираторная система человека – дыхательный контур» были промоделированы дополнительные тесты с возвратным дыханием для того же испытуемого, но при других начальных условиях. Тесты ВД1 и ВД2 без предварительного маневра гипервентиляции были проведены на АПК с объемом контура 20 л.

Сравнение расчетных и экспериментальных данных для обоих тестов показало адекватность расчетов. В частности, для теста ВД2 расчетное время снижения P_{aO_2} до уровня 60 мм рт. ст. (446 с) отличается от экспериментального (432 с) на 3 %. При этом экспериментальное значение вентиляции,

достигнутой при P_{aO_2} равном 60 мм рт. ст. (27,1 л/мин) на 9 % превышает расчетное значение. Расчетное значение вентиляционной реакции на гиперкапнию в тесте ВД2 (3,71 л/мин/мм рт. ст.) на 1 % ниже экспериментально полученного результата.

Таким образом, отклонения результатов моделирования от экспериментов не превышают 10 %. Эти отклонения могут быть связаны с тем, что в расчетах использовали значения ряда параметров, взятых из литературы (параметры, описывающие газотранспортные свойства крови испытуемого, объемы крови и ткани).

2. *Вторая задача, решенная с применением разработанной модели биотехнической системы, – исследование оптимальных условий для проведения тестов с возвратным дыханием.* По мнению авторов теста, высокий начальный уровень CO_2 в мешке для возвратного дыхания должен обеспечивать быстрое выравнивание P_{CO_2} в артериальной крови, в смешанной венозной крови, в альвеолярном пространстве и в дыхательном контуре, включающем мешок [4]. Наиболее подходящий объем контура для возвратного дыхания и начальные концентрации CO_2 и O_2 в контуре могут быть выбраны на основе исследования динамики концентраций этих газов в компартаментах разработанной модели.

При моделировании степень газового равновесия в биотехнической системе характеризовали величиной разности парциальных давлений CO_2 между альвеолярным пространством и дыхательным контуром $\Delta P_{Ia}^{CO_2}(t)$. Со временем эта величина стремится к отношению скорости выделения CO_2 к альвеолярной вентиляции легких. Оценивали время, за которое $\Delta P_{Ia}^{CO_2}(t)$ приближается к данному асимптотическому значению.

В задаче рассматривались 4 варианта начального наполнения контура объемом 15 л газовыми смесями с концентрациями CO_2 : 0,03; 3 и 7 % и концентрацией, равной значению F_{ETCO_2} испытуемого при дыхании в покое. Согласно расчетам, в каждом из 4 вариантов величины $\Delta P_{Ia}^{CO_2}(t)$ по мере продолжения тестов с возвратным дыханием стремятся к предельному значению 6,9 мм рт. ст. На рис. 3 представлена зависимость $\Delta P_{Ia}^{CO_2}(t)$ для каждого из вариантов. Видно, что самое быстрое выравнивание происходит при наполнении дыхательного контура смесью с начальной концентрацией CO_2 , равной F_{ETCO_2} .

Аналогично решению рассмотренной задачи о выравнивании P_{CO_2} в биотехнической системе, с помощью модели можно рассчитать динамику газообмена во время теста с возвратным дыханием в различных условиях. Наличие модели ставит и обратную задачу: как по экспериментальным данным оценить значения параметров модели? Эта задача решена только частично. Более полное решение этой задачи – дело будущих исследований.

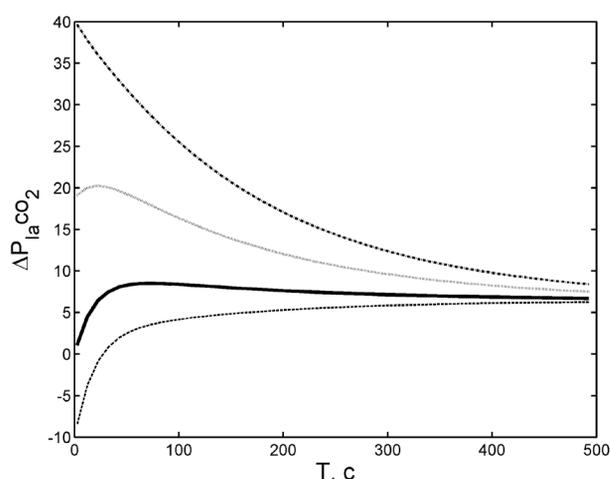


Рис. 3. Расчетная динамика разности парциальных давлений CO_2 в альвеолярном пространстве и дыхательном контуре $\Delta P_{ia}^i(t)$ при начальной концентрации в дыхательном контуре ($F_{iO_2}^i$), равной 0,03 % (штрихпунктирная линия), 3 % (точечная линия), 7 % (пунктирная линия) и равной F_{EtCO_2} человека при дыхании в покое (утолщенная линия)

Выводы

1. Разработана математическая модель функционирования биотехнической системы, включающей кардиореспираторную систему человека и АПК для исследования вентиляционной реакции дыхания.
2. Верификация модели путем сопоставления результатов моделирования с результатами экспериментов показала адекватность математической модели.
3. Математическая модель показала, что наиболее быстрое выравнивание парциального давления CO_2 между тканями, легкими человека и дыхательным контуром происходит при начальной концентрации газа в дыхательном контуре, равной концентрации углекислого газа в конечной порции выдыхаемого газа у конкретного человека в состоянии покоя.

Работа поддержана Программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».

Список литературы

1. Prisk G.K., Elliott A.R., West J.B. Sustained microgravity reduces the human ventilatory response to hypoxia but not to hypercapnia // J. Appl. Physiol. 2000. V. 88. P. 1421–1430.
2. Baranov V.M., Suvorov A.V., Dyachenko A.I. et al. Respiration and respiratory control in long-term spaceflight

// 17th IAA Humans in Space symposium. Moscow, 2009. P. 129–130.

3. Бреслав И.С., Пятин В.Ф. Центральная и периферическая хеморецепция системы дыхания // Физиология дыхания / Бреслав И.С., Исаев Г.Г., ред. СПб, 1994. С. 416–472.

Breslav I.S., Pyatin V.F. Central and peripheral chemoreception of respiratory system // Physiology of respiration / Breslav I.S., Isaev G.G., eds. St. Petersburg, 1994. P. 416–472.

4. Read D.J.C. A clinical method for assessing the ventilator response to carbon dioxide // Austr. Ann. of Med. 1967. V. 16. P. 20–32.

5. Rebuck A.S., Slutsky A.S. Measurement of ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia // Regulation of breathing: In 2 p. P. II / Hornbein T.F., ed. N.Y., 1981. P. 745–772.

6. Шулагин Ю.А., Дьяченко А.И., Ермолаев Е.С., Гончаров А.О. Разработка метода оценки чувствительности дыхания человека к углекислому газу для применения в гравитационной физиологии // Технологии живых систем. 2012. Т. 9. № 10. С. 14–22.

Shulagin Yu.A., Dyachenko A.I., Ermolaev E.S., Goncharov A.O. Development of a method for estimation sensitivity of human breathing to carbon dioxide to be implemented in space physiology // Tehnologii zhivyykh system. 2012. V. 9. № 10. P. 14–22.

7. Ermolaev E.S., Dyachenko A.I., Shulagin Yu.A. et al. Effect of head-down human body position on chemoreflex control of breathing // IFMBE Proceedings: World congress on medical physics and biomedical engineering / M. Long, ed. 2012. V. 39. P. 2068–2071.

8. Mohan R.A.M. Measuring the respiratory chemoreflexes in man // Master's thesis. University of Toronto, Department of Physiology. Toronto, 1997.

9. Spencer J.L., Firouztale E., Mellins R.B. Computational expressions for blood oxygen and carbon dioxide concentrations // Ann. Biomed. Eng. 1979. V. 7. P. 59–66.

10. Dyachenko A., Shulagin Yu., Stepanov E., Zizina A. System of metabolic gases transportation: simulation and parameters estimation by noninvasive technique // IFMBE Proceedings: World congress on medical physics and biomedical engineering / M. Long, ed. 2010. V. 31. P. 1587–1590.

11. Lennert L. System identification – theory for the user. 2 ed. NJ, 1999.

12. Weil J.V., Byrne-Quinn E., Sodal I.E. et al. Hypoxic ventilatory drive in normal man // J. Clin. Invest. 1970. V. 49. P. 1061–1072.

Поступила 24.12.2014

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDIES OF HUMAN HYPERCAPNIC VENTILATORY RESPONSE WITH THE USE OF MATHEMATICAL GAS EXCHANGE MODELING

Dyachenko A.I., Ermolaev E.S., Shulagin Yu.A., Goncharov A.O., Suvorov A.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 38–43

A mathematical model of biotechnical system integrating the human cardiorespiratory system with hard- and software was designed to investigate breathing control. The model describes dynamics of carbon dioxide and oxygen

in 3 biotechnical system compartments in the course of rebreathing tests. The tests do not require tanks with compressed gas and, therefore, can be performed in space flights. Results of simulated modeling of the ventilation response in 2 breath tests, i.e. to hypercapnia due to rebreathing of a hyperoxic gas mixture and to hypercapnia combined with hypoxia due to air rebreathing, are presented. Model validity was verified by comparison of the modeling and experimental data. The mathematical model made it evident that CO₂ partial pressures in tissues, lungs and the breathing circuit equalize very fast when initial carbon dioxide concentration in the respiration circuit is equal to the end-tidal CO₂ concentrations in man at rest.

Key words: respiration control, hypercapnic and hypoxic ventilatory response, mathematical gas exchange modeling, rebreathing test.

УДК 615.2

МОДИФИКАЦИЯ ЦИСТЕАМИНОМ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ КОРПУСКУЛЯРНЫМИ ИЗЛУЧЕНИЯМИ С РАЗЛИЧНОЙ ЛИНЕЙНОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ ЭНЕРГИИ

Ворожцова С.В.^{1, 2}, Булынина Т.М.^{1, 2}, Молоканов А.Г.³, Иванов А.А.^{1, 2, 3}

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

²Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна

E-mail: taisiabulinina@mail.ru

Исследованы цитогенетические нарушения в клетках эпителия роговицы мышей, облученных протонами с энергией 10, 25, 50 и 645 МэВ, тяжелыми ионами бора, углерода и неона, а также 180 кэВ рентгеновскими лучами в широком диапазоне доз (25–750 сГр) на фоне введения радиопротектора. Животных облучали однократно. Для определения защитного эффекта в эксперименте был использован радиопротектор β-меркаптоэтиламин. Радиопротектор вводили внутривентриально за 30 мин до облучения в дозе 350 мл/кг в объеме 0,2 мл. Контрольные животные получили физиологический раствор хлорида натрия в том же объеме. Через 24 и 72 ч после облучения методом цервикальной дислокации животных выводили из эксперимента. Установлено, что цистеамин обеспечивает эффективную защиту in vivo клеток эпителия роговицы глаза мышей как при электромагнитном облучении, так и при облучении протонами в широком энергетическом спектре – от 10 до 645 МэВ, а также в широком диапазоне доз облучения (от 25 до 750 сГр) по показателям аберрантных митозов и митотической активности клеток. Наибольшая эффективность радиопротектора наблюдалась при дозах облучения от 50 до 300 сГр. Полученные данные указывают на принципиальную возможность применения цистеамина для фармакологической защиты при воздействии протонов. При облучении тяжелыми заряженными частицами бора, углерода и неона радиопротектор не оказал позитивного эффекта по показателям хромосомных аберраций, что указывает на необходимость разработки противолучевых средств, эффективных для данного вида корпускулярных излучений.

Ключевые слова: эпителий роговицы глаза, протоны, ионы бора, углерода, неона, митотический индекс, хромосомные аберрации, β-меркаптоэтиламин, цистеамин, фактор изменения дозы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 44–50.

Радиационный фактор признается реальным препятствием на пути человека в дальний космос [1, 2]. Учитывая данное обстоятельство, разработка

средств профилактики и лечения возможных лучевых поражений космонавтов является актуальной задачей космической радиобиологии. При выборе адекватного радиопротектора следует исходить из известного факта: с одной стороны, из способности классических радиопротекторов эффективно повышать устойчивость млекопитающих к действию радиоизирующего излучения, а с другой – их бесполезность при облучении тяжелыми заряженными частицами [3]. В то же время известно, что наиболее вероятным будет комбинированное действие излучений с различным уровнем линейной передачи энергии (ЛПЭ) на организм космонавта. В этой связи актуальным представляется оценить возможность применения цистеамина – одного из известных радиопротекторов, при облучении протонами с широким спектром ЛПЭ в сопоставлении с воздействием тяжелыми заряженными частицами и, конечно, электромагнитным ионизирующим излучением. Практически важным является определение диапазона доз облучения, в котором радиопротектор будет эффективен, поскольку эти данные позволят оценить целесообразность его использования или отказ от его применения. Обозначенные положения и послужили целью данной работы. Определенные перспективы использования в космической медицине радиопротектора индралина обсуждались в работе [4], где он отмечен как наиболее перспективный по своей противолучевой эффективности и большой широте радиозащитного действия, а также хорошей переносимости, в том числе при воздействии экстремальных факторов космического полета (КП). В качестве радиопротектора был выбран цистеамин, который является хорошо изученным представителем серосодержащих радиопротекторов и обеспечивает фактор уменьшения дозы со значением 1,5 [5]. В качестве критерия радиобиологического эффекта исследовали цитогенетические показатели эпителия роговицы глаза мышей, наиболее специфичные и чувствительные к воздействию радиации

Таблица 1

Характеристика видов излучений и установок, использованных в экспериментах

№	Вид излучения	Энергия	R – пробег в воде	Средний уровень ЛПЭ, кэВ/мкм	Доза облучения, сГр	Мощность дозы, сГр/с	Установка	Способ облучения
1	Протоны	645 МэВ	175 см	0,25	250–750	6,2	Фазотрон ОИЯИ	Тотальное
2	Протоны	50 МэВ	2,23 см	1,25	50–750	0,3	Фазотрон ОИЯИ	Тотальное
3	Протоны	25 МэВ	0,64 см	1,6	25–750	0,5	Фазотрон ОИЯИ	Тотальное
4	Рентгеновское излучение	180 кэВ	-	1,9	50–750	1	РУГ-250-15-1 ГНЦ РФ – ИМБП РАН	Локальное – область головы
5	Протоны	10 МэВ	1,23 мм	2,0	25–750	0,3	Фазотрон ОИЯИ	Тотальное
6	Ионы бора	7,5 МэВ/нуклон	250 мкм	143,7	25–250	10	Ускоритель УМЗИ-300 ОИЯИ	Локальное – область глаза
7	Ионы углерода	2,5 МэВ/нуклон	36,5 мкм	$4,84 \cdot 10^3$	25–250	10	Ускоритель УМЗИ-300 ОИЯИ	Локальное – область глаза
8	Ионы неона	6,0 МэВ/нуклон	100 мкм	632	25–250	10	Ускоритель УМЗИ-300 ОИЯИ	Локальное – область глаза

[6, 7]. В литературе приведены результаты цитогенетических исследований, свидетельствующие о позитивном действии некоторых радиопротекторов при облучении высокоэнергетическими протонами [8]. Нельзя не отметить также, что поверхностное расположение эпителия и его незащищенность другими тканями дают уникальную возможность оценить поражающее действие корпускулярного излучения с высоким уровнем ЛПЭ и коротким пробегом в биологических тканях.

Методика

Эксперимент выполнен более чем на 600 аутбредных белых мышах-самцах с массой 16–20 г. На каждую экспериментальную точку приходилось не менее 6 животных. Животных содержали в пластиковых контейнерах в конвенциональных условиях. Мыши получали стандартный брикетированный корм для грызунов и питьевую воду *ad libitum*. Опыты проводили в соответствии с биоэтическими требованиями проведения исследований на животных, принятыми в ГНЦ РФ – ИМБП РАН [9].

В экспериментах были использованы экспериментальные установки для облучения Объединенного института ядерных исследований (г. Дубна) и ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Облучение животных осуществлялось рентгеновскими лучами, протонами с различными уровнями энергии, ионами бора, неона и углерода. Характеристика видов излучения, доз облучения и установок, использованных в эксперименте, представлена в табл. 1. В пучках тяжелых ионов низких энергий пробеги очень короткие, и при облучении в объеме образца возможны значительные изменения величины ЛПЭ, что может сильно исказить результат. На рентгеновской установке проводили локальное облучение области головы животных. На фазотроне осуществляли тотальное облучение мышей в краниокаудальном направлении. На ускорителе УМЗИ-300 узким пучком тяжелых частиц облучали локально область одного глаза. При облучении протонами с энергией 10–50 МэВ использовали замедленные пучки, при этом следует отметить, что это были не моноэнергетические пучки, а пучки частиц с широкими энергетическими распределениями. В табл. 1 указано среднее значение энергии протонов. Протоны с энергией 25 МэВ соответствуют пику Брэгга, а 10 МэВ – на спаде энергии за пиком Брэгга.

Для определения защитного эффекта в эксперименте был использован радиопротектор β-меркаптоэтиламин (цистеамин, меркамин гидрохлорид (МЭА), из расчета 350 мг/кг массы животного. Радиопротектор вводили внутривентриально за 30 мин до облучения в объеме 0,2 мл. Контрольные животные получили физиологический раствор хлорида натрия в том же объеме. Для выявления побочных

Таблица 2

Влияние β-меркаптоэтиламина на цитогенетические показатели эпителия роговицы необлученных мышей

Показатели	Время после введения радиопротектора, ч		
	Исходное значение	24	72
Митотический индекс, %	1,75 ± 0,2	1,07 ± 0,3	1,78 ± 0,1
Аберрантные митозы, %	0,85 ± 0,1	0,82 ± 0,1	0,65 ± 0,1

влияний протектора на процессы клеточного деления были поставлены контрольные эксперименты на интактных – необлученных животных, у которых изучали изменение исследуемых показателей только при введении протектора.

Через 24 и 72 ч после облучения методом цервикальной дислокации животных выводили из эксперимента. Из энуклеированного глазного яблока приготавливали тотальные препараты роговицы, которые окрашивали гематоксилином по методу Караччи. В полученных препаратах при увеличении х900 подсчитывали митотический индекс и частоту образования аберрантных митозов анафазным методом, в виде мостов и фрагментов.

Анализ полученных результатов проведен с помощью общепринятых методов статистической обработки: нахождение среднего значения и ошибки среднего, критерия Стьюдента для расчета статистической достоверности при использовании программного комплекса Microsoft Office Excel 2010.

Радиозащитную активность радиопротектора оценивали в единицах фактора изменения дозы (ФИД), представляющего собой отношение дозы излучения, вызывающей 50 %-ное образование хромосомных аберраций в клетках эпителия роговицы глаза мышей, получивших препарат, к дозе, вызывающей 50 %-ный эффект, того же излучения незащищенной группы мышей через 24 и 72 ч после облучения. ФИД по выходу хромосомных аберраций был определен средним значением отношений выхода аберрантных митозов в клетках эпителия роговицы облученных в различных дозах мышей, не получавших в лечебных целях радиопротектор, к показателю в группах мышей, получивших радиопротектор. Наличие антимитотической активности у цистеамина (табл. 2) вызвало некоторые сложности при определении ФИД стандартными методами. В этой связи при определении ФИД по митотической активности учитывалось данное свойство радиопротектора.

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены результаты действия цистеамина на цитогенетические показатели эпителия роговицы необлученных мышей. Как видно из таблицы, через 24 ч после введения радиопротектора произошло существенное подавление митотического индекса по отношению к исходному значению до 61 %; на 3-и сутки после введения цистеамина произошло восстановление пролиферативной активности до исходного уровня. Радиопротектор существенно не влиял на выход хромосомных аберраций у интактных мышей как на 1-е, так и на 3-и сутки после введения.

Облучение протонами и тяжелыми ионами вызывает образование большого количества клеток с

аберрациями хромосом, частота которых зависит от энергии, вида, дозы излучения и сроков исследования после воздействия [10].

В табл. 3 представлены значения ФИД β-меркаптоэтиламина по хромосомным аберрациям на разные сроки после воздействия излучений с различными уровнями ЛПЭ, рассчитанные 2 способами – по эффективной дозе, вызывающей 50 %-ное образование хромосомных аберраций в клетках эпителия роговицы глаза мышей, и по среднему значению использованных доз облучения. Из данных табл. 3 видно, что наибольшее значение ФИД препарата, рассчитанное на основании сопоставления равноэффективных доз, вызывающих образование аберрантных митозов в 50 % клеток через 24 ч, наблюдается после облучения низкоэнергетическими протонами (10 и 25 МэВ) 2,4 и 2,33 соответственно. Наибольший защитный эффект радиопротектора имел место после облучения протонами низких энергий, в то время как после облучения рентгеновскими лучами ФИД имел меньшее значение (1,34) (рис. 3). В то же время средние значения ФИД у групп мышей, облученных протонами и рентгеновскими лучами, статистически не различались. Что касается данных, полученных через 72 ч после воздействия радиации, то наибольшее значение по эффективной дозе (50 %) отмечали после облучения протонами с энергией 50 МэВ. По среднему значению ФИД статистически достоверное различие было установлено для протонов с энергией 25 МэВ. Обращает на себя внимание, что значения ФИД препарата через 24 и 72 ч после воздействия рентгеновских лучей практически не изменились, тогда как значения ФИД корпускулярных излучений в большинстве случаев снизились для протонов с энергией 10 МэВ с 2,4 на 24 ч до 1,24 к 72 ч.

При рассмотрении данных по ФИД, рассчитанных нестандартным методом, можно заметить, что указанные выше различия не сохраняются.

Проявление наибольшего защитного действия на 1-е сутки после облучения свидетельствует, что в основе защитного действия цистеамина является снижение уровня первичных радиационных

Значения ФИД β-меркаптоэтиламина по выходу хромосомных aberrаций и митотической активности при воздействии излучений с различной ЛПЭ на разные сроки после облучения

Вид излучения	ЛПЭ, кэВ/мкм	Хромосомные aberrации				Митотический индекс	
		ФИД (эффектив. доза 50 %)		ФИД (M ± m)		ФИД (M ± m)	
		24 ч	72 ч	24 ч	72 ч	24 ч	72 ч
Протоны 645 МэВ	0,25	1,3	1,22	1,31 ± 0,15	1,31 ± 0,08	1,46 ± 0,12	1,11 ± 0,05
Протоны 50 МэВ	1,25	1,35	1,66	1,3 ± 0,11	1,54 ± 0,08	1,22 ± 0,13	1,1 ± 0,08
Протоны 25 МэВ	1,6	2,33	1,4	1,34 ± 0,07	1,65 ± 0,2	1,8 ± 0,53	1,14 ± 0,05
180 кэВ рентгеновские лучи	1,9	1,34	1,37	1,43 ± 0,16	1,32 ± 0,09	1,49 ± 0,02	2,34 ± 0,95
Протоны 10 МэВ	2	2,4	1,24	1,38 ± 0,1	1,48 ± 0,2	2,4 ± 0,3	-
Ионы бора	143,7	1	-	1,03 ± 0,02	-	1,66 ± 0,03	-
Ионы неона	632	1	-	0,99 ± 0,02	-	-	-
Ионы углерода	4840	0,88	-	1,02 ± 0,01	-	1,4 ± 0,01	-

повреждений, задержка перехода потенциальных повреждений в истинные и возможное восстановление скрытых повреждений.

На 3-и сутки после облучения прослеживается та же тенденция в отношении низкоэнергетических протонов и максимальные значения ФИД при малых дозах близки к 2,5 (рис. 4), в то время как после рентгеновского излучения ФИД незначительно превышал 1,5 в этой же дозе (100 сГр).

При дозе 250 сГр ФИД препарата β-меркаптоэтиламина после облучения протонами был в диапазоне значений 1,22–1,65, что соответствует данным по хромосомным aberrациям в клетках костного мозга при лучевой терапии больных в случае фракционированного облучения области грудины в той же дозе [11].

Можно заключить, что эффективность защитного эффекта цистеамина наблюдается как для высокоэнергетических протонов, так и для протонов средних и низких энергий.

Значения ФИД препарата β-меркаптоэтиламина для ионов бора, неона и углерода находились на уровне 1 (см. табл. 3), что свидетельствует об отсутствии противолучевого эффекта при обоих методах расчета, что можно объяснить более грубыми повреждениями клеток, которые являются трудно-репарировуемыми или нерепарируемыми.

Данные по значениям ФИД препарата β-меркаптоэтиламина по митотической активности клеток эпителия роговицы мышей представлены в табл. 3. По таблице видно, что профилактическое введение радиопротектора оказало различное действие на митотическую активность клеток в зависимости от вида излучения и сроков исследования. При исследовании воздействия препарата через 24 ч было

установлено, что наибольший эффект достигался после облучения протонами с энергией 10 и 25 МэВ, $2,4 \pm 0,3$ и $1,8 \pm 0,53$, что согласуется с данными по aberrантным митозам (см. табл. 3). При воздействии тяжелых ионов бора и углерода наблюдался отчетливый защитный эффект, что не согласуется с результатами по хромосомным aberrациям, причиной чего могли служить возможное экранирование нижних слоев роговицы, недоступных для частиц с коротким пробегом (см. табл. 1).

На рис. 1 и 2 представлены результаты зависимости эффектов радиопротектора β-меркаптоэтиламина по митотической активности клеток эпителия роговицы глаза мышей от дозы облучения протонами с различными уровнями ЛПЭ, тяжелыми ионами и рентгеновскими лучами на разные сроки после воздействия радиации.

Как видно на рис. 1, ФИД имел переменные значения, которые зависели от дозы облучения. При больших дозах наблюдалось положительное действие у протонов с низкой энергией, тогда как при меньших дозах радиопротектор действовал хуже.

Через 24 ч после облучения протонами с низкой энергией (10 и 25 МэВ) было установлено возрастание показателя ФИД при высоких дозах. При этих же дозах протоны с энергией 50 и 645 МэВ не превышали ФИД рентгеновского излучения и их значения были близки к 1,5. Через 72 ч среднее значение ФИД протонов не имело существенных различий и приближалось к значению 1,1.

Из рис. 2 видно, что существовала разница между корпускулярным (протоны разных энергий) и электромагнитным излучениями по значениям ФИД на 3-и сутки после введения радиопротектора и облучения.

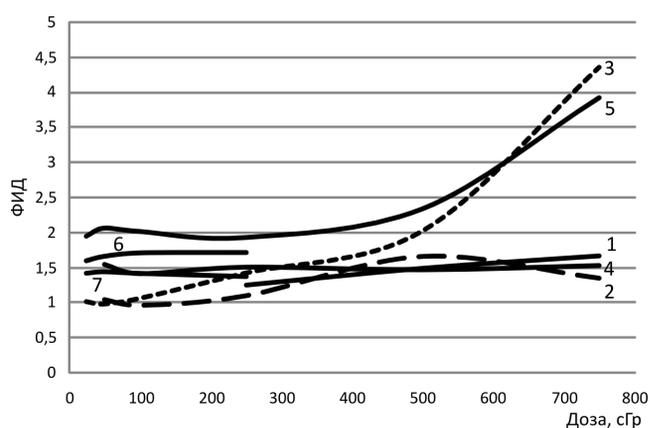


Рис. 1. Зависимость действия протектора цистеамина от дозы облучения по показателю митотической активности клеток эпителия роговицы мышей через 24 ч после однократного облучения протонами с энергией 645 МэВ (1), протонами с энергией 50 МэВ (2), протонами с энергией 25 МэВ (3), 180 кэВ рентгеновскими лучами (4), протонами с энергией 10 МэВ (5), ионами бора (6), ионами углерода (7)

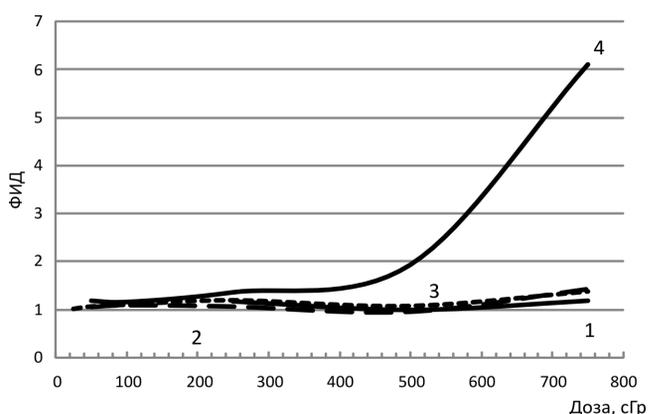


Рис. 2. Зависимость действия протектора цистеамина от дозы облучения по показателю митотической активности клеток эпителия роговицы мышей через 72 ч после однократного облучения протонами с энергией 645 МэВ (1), протонами с энергией 50 МэВ (2), протонами с энергией 25 МэВ (3), 180 кэВ рентгеновскими лучами (4)

К числу важных различий в реакции клеток и тканей млекопитающих на воздействие тяжелых ионов следует отнести малую выраженность действия радиомодифицирующих факторов, отсутствие или крайнюю несостоятельность процессов пострадиационного восстановления [12, 13].

Результаты исследований, проведенных с редко-ионизирующим излучением (180 кэВ рентгеновские лучи), показали, что по цитогенетическим критериям цистеамин обладает достаточно выраженным защитным противолучевым действием, которое сохраняется

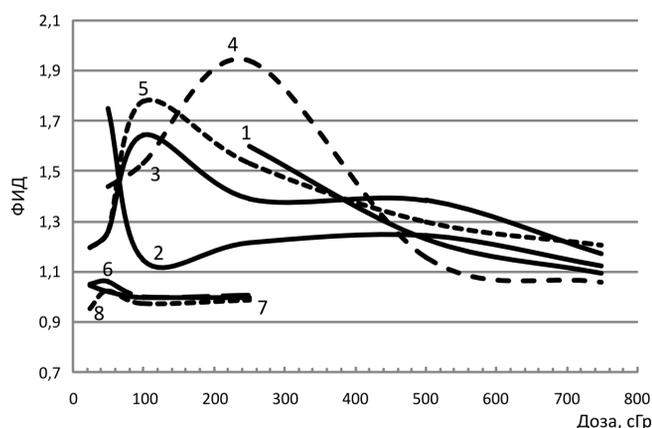


Рис. 3. Зависимость действия протектора цистеамина от дозы облучения по частоте образования aberrantных митозов в клетках эпителия роговицы мышей через 24 ч после однократного облучения протонами с энергией 645 МэВ (1), протонами с энергией 50 МэВ (2), протонами с энергией 25 МэВ (3), 180 кэВ рентгеновскими лучами (4), протонами с энергией 10 МэВ (5), ионами бора (6), ионами углерода (7), ионами неона (8)

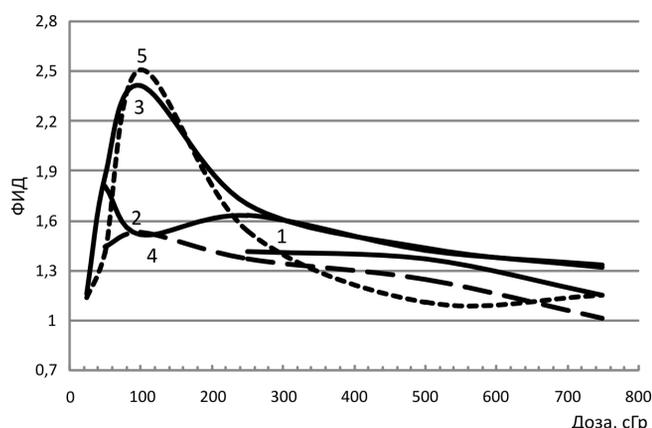


Рис. 4. Зависимость действия протектора цистеамина от дозы облучения по частоте образования aberrantных митозов в клетках эпителия роговицы мышей через 72 ч после однократного облучения протонами с энергией 645 МэВ (1), протонами с энергией 50 МэВ (2), протонами с энергией 25 МэВ (3), 180 кэВ рентгеновскими лучами (4), протонами с энергией 10 МэВ (5)

при облучении протонами в широком энергетическом диапазоне. Поэтому, существует определенная целесообразность его применения для защиты от корпускулярного излучения с низким уровнем ЛПЭ. Для тяжелых ионов бора, неона и углерода необходимо разрабатывать другие способы защиты из-за образования более сложных повреждений. При этом следует отметить, что, несмотря на отсутствие позитивного эффекта радиопротектора по показателям хромосомных aberrаций имело место положительное действие на уровне пролиферативной активности клеток.

При исследовании корреляционной зависимости, по показателям хромосомных aberrаций и митотической активности, полученные коэффициенты не достигали уровня статистической значимости, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи.

Выводы

1. Цистеамин обеспечивает эффективную защиту *in vivo* клеток эпителия роговицы глаза мышей как при электромагнитном облучении, так и при облучении протонами в широком энергетическом спектре от 10 до 645 МэВ, а также в широком диапазоне доз облучения (от 25 до 750 сГр), что было установлено по показателям aberrантных митозов и митотической активности клеток. Наибольшая эффективность радиопротектора наблюдалась при дозах облучения от 50 до 300 сГр.

2. При облучении тяжелыми заряженными частицами бора, углерода и неона радиопротектор не оказал позитивного эффекта по показателям хромосомных aberrаций, что указывает на необходимость разработки противолучевых средств с другим механизмом действия для данного вида корпускулярных излучений.

Список литературы

1. Jones J.A., Epperly M., Law J. et al. Space radiation hazards and strategies for astronaut/cosmonaut protection // *Med. Radiol. and Radiat. Safety*. 2013. V. 58. № 3. P. 5–23.

2. Durante M. Biophysics of heavy ions // *Radiobiol. and Environ. Security*. 2012. P. 365–370.

3. Федоренко Б.С., Ворожцова С.В., Герасименко В.Н. Цитогенетические нарушения в клетках экспериментальных животных и человека при действии ускоренных заряженных частиц и космического излучения // *Физика элементарных частиц и атомного ядра*. 1999. Т.30. Вып. 2. С. 469–526.

Fedorenko B.S., Vorozhtsova S.V., Gerasimenko V.N. et al. Cytogenetic disturbances in cells of the experimental animals and humans under the influence of accelerated charged particles and cosmic radiation // *Fizika elementarnykh chastits i atomnogo yadra*. 1999 V. 30. № 2. P. 469–526.

4. Ушаков И.Б., Васин М.В. Противолучевые средства в системе радиационной безопасности при длительных межпланетных полетах // *Авиакосм. и экол. мед.* 2011. Т. 45. № 3. С. 3–12.

Ushakov I.B., Vasin M.V. Radiation protectors within the radiation safety system for extended duration exploration mission // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2011. V.45. № 3. P. 3–12.

5. Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В. Радиационная фармакология. М., 1976.

Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeev P.V. Radiation pharmacology. Moscow, 1976.

6. Durante M., Snigiryova G., Akaeva E. et al. Chromosome aberration dosimetry in cosmonauts after single or multiple space flights // *Cytogenetic Genome Res*. 2003. V. 103. № 1–2. P. 40–46.

7. Ворожцова С.В. Цитогенетические изменения в клетках эпителия роговицы мышей после воздействия высокоэнергетичных заряженных частиц // *Тез. докл. VII Всесоюз. конф. по косм. биологии и авиакосм. медицине*. Калуга. 1982. Ч. 2. С. 97.

Vorozhtsova S.V. Cytogenetic changes in the cells of the corneal epithelium of mice after exposure to high-energy charged particles // *Tez. dokl. VII Vsesoyuzn. konf. po kosm. biologii i aviakosm. meditsine*. Kaluga. 1982. P. 2. P. 97.

8. Ворожцова С.В., Федоренко Б.С., Андрущенко В.Н., Яшкин П.Н. Биологическое действие протонов 9 ГэВ и радиозащитное влияние АТФ и АМФ на клетки эпителия роговицы мышей // *Радиобиология*. 1987. Т. 27. Вып. 6. С. 779–783.

Vorozhtsova S.V., Fedorenko B.S., Andruschenko V.N., Yashkin P.N. The biological effect of 9 GeV protons and radioprotective effect of ATP and AMP in the cells of the corneal epithelium of mice // *Radiobiologiya*. 1987. V. 27. Iss. 6. P. 779–783.

9. Генин Ю.Г., Ильин Е.А., Капланский А.С. и др. Биологические правила проведения исследований на человеке и животных в авиационной, космической и морской медицине // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2001. Т. 35. № 4. С. 4–20.

Genin Yu.G., Ilyin E.A., Kaplanskiy A.S. Biological rules of research on human beings and animals in the aviation, space and sea medicine // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2001. V.35. № 4. P. 4–20.

10. Федоренко Б.С. Радиобиологические эффекты корпускулярных излучений: радиационная безопасность космических полетов. М., 2006.

Fedorenko B.S. Radiobiological effects of corpuscular radiation: radiation safety of space flights. Moscow, 2006.

11. Даренская Н.Г. Радиационная медицина. Т. 1: Теоретические основы радиационной медицины. М., 2004. С. 304.

Darenskaya N.G. Radiation medicine. V.1: Theoretical fundamentals of radiation medicine. Moscow. 2004. P. 304.

12. Красавин Е.А. Проблема ОБЭ и репарация ДНК. М., 1989.

Krasavin E.A. Problems of RBE and DNA repair. Moscow, 1989.

13. Красавин Е.А., Козубек С. Мутагенное действие излучений с разной ЛПЭ. М., 1991.

Krasavin E.A., Kozubek S. Mutagenic effect of radiation with different LET. Moscow, 1991.

Поступила 02.10.2014

CYSTEAMINE-INDUCED MODIFICATION OF CYTOGENETIC DAMAGES TO THE CORNEAL EPITHELIUM OF MICE EXPOSED TO CORPUSCULAR RADIATION WITH VARYING LINEAR TRANSFER ENERGIES

Vorozhtsova S.V., Bulynina T.M., Molokanov A.G., Ivanov A.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 44–50

Cytogenetic damages to cells of the corneal epithelium were studied in mice exposed to protons (10, 25, 50 and 645 MeV), ions of boron, carbon and neon, and X-rays (180 keV) within the dose range from 25 to 750 cGy and injected with a radioprotector. Animals were subjected to a single exposure. The protective effect of β -mercaptoethylamine was tested in the experiment. The radioprotector (0.2 ml) was introduced intraperitoneally

30 minutes before exposure in 350 ml/kg dose. Control animals received the same amount of sodium chloride solution. The animals were sacrificed by cervical dislocation in 24 and 72 hrs. after exposure. It was shown that cysteamine effectively protects in vivo corneal epithelium cells of mice exposed to electromagnetic radiation or protons in a broad energy spectrum (10 to 645 MeV), and to a broad range of radiation doses (25 to 750 cGy), as judged from levels of aberrant mitosis and mitotic activity. The radioprotector exhibited the highest effectiveness in animals exposed to the doses of 50 to 300 cGy. These findings prove that cysteamine may potentially be used for pharmacological protection from protons. The radioprotector failed to prevent chromosomal aberrations after exposure to heavy charged particles of boron, carbon and neon, which implies the need to design radioprotectors against this type of corpuscular radiation specifically.

Key words: corneal epithelium, protons, ions of boron, carbon, neon, mitotic index, chromosomal aberrations, β -mercaptoethylamine, cysteamine, changed dose factor.

УДК 611.822

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА СПИННОГО МОЗГА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕРЕГРУЗОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Пащенко П.С.^{1, 2}, Рисман Б.В.¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

E-mail: bobdok@inbox.ru

Изучали преобразования структур спинного мозга, моделируя воздействия перегрузок путем вращения животных (крыс) на центрифуге по специальной методике. После систематического воздействия гравитационных перегрузок (ГП) краниокаудального направления, наряду с реактивными изменениями, имели место выраженные деструктивные процессы в сером веществе спинного мозга (СМ). При светооптическом исследовании отмечали снижение интенсивности окраски тел части нейронов. На электронно-микроскопическом уровне наиболее чувствительными из цитоплазматических структур к воздействию оказались митохондрии, что могло приводить к нарушениям митохондриального окисления. В поясничном отделе эти изменения нашли распространение во всех исследуемых зонах и имели большую выраженность по сравнению с шейным и грудным отделами СМ. Были выявлены признаки межнейронной дезинтеграции в нервных центрах, которые проявлялись дегенерацией синапсов по «светлому» типу. Изменения в капиллярах проявлялись в деформации ядер и деструкции органелл эндотелиоцитов стенок капилляров, перикапиллярном отеке, сладже эритроцитов в просвете этих сосудов. Неодинаковая выраженность изменений в различных отделах серого вещества СМ свидетельствует о мозаичности их распространения. При этом отмечали краниокаудальный градиент их нарастания, при котором в поясничном отделе происходило развитие наиболее выраженных деструктивных преобразований по сравнению с грудным и особенно шейным отделами. После острого воздействия ГП были отмечены реактивные преобразования в нейронах и межнейронных синапсах СМ, являющиеся морфологическими признаками повышения функционального состояния нейрона, а также активации межнейронной передачи импульсов. Хроническое воздействие ГП, наряду с реактивными изменениями, вызывало также и деструктивные нарушения в структурах СМ. Эти изменения не встречались после острого воздействия ГП и, следовательно, связаны с многократным воздействием ГП, т.е. являются кумулятивными.

Ключевые слова: гравитация, перегрузки, спинной мозг, передние рога.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 51–55.

Важнейшим научным направлением функциональной анатомии является изучение строения различных отделов центральной нервной системы при воздействии факторов внешней среды. Стремительное развитие авиации и космонавтики сопровождается значительным повышением воздействия на организм гравитационных перегрузок (ГП), возникающих вследствие изменения траектории полета летательного аппарата. Ввиду отсутствия в организме надежных механизмов компенсации нарушений, вызванных действием ГП с вектором «голова – таз» у летчиков на ответственных этапах полета могут возникать нарушения зрения, кратковременные расстройства сознания, смещение внутренних органов, вегетативные и эндокринные расстройства [1, 2, 5–7]. Имеются также сведения о том, что у летчиков после полетов с выполнением фигур пилотажа выявляются явления мышечной усталости, а в отдельных случаях расстройства локomoций [1]. В то же время систематических исследований состояния структур спинного мозга (СМ), участвующих в регуляции функций опорно-двигательного аппарата, включая поперечно-полосатую мускулатуру туловища и конечностей, при действии ГП нет.

Методика

Исследование проведено на 36 белых беспородных крысах-самцах в возрасте 8 и 21 нед. Контрольную группу составили 12 животных. Объектом исследования служили нейроны, нервные волокна и межнейронные синапсы, а также сосуды серого вещества шейного, грудного и поясничного отделов СМ. Исследование проводилось в соответствии с требованиями гуманного содержания и обращения с животными.

Моделирование воздействия ГП создавали вращением животных, размещенных в индивидуальных контейнерах и фиксированных поролоном, на центрифуге, с краниокаудальным вектором, имеющей радиус плеча 1,5 м [3, 4]. Методика проведения эксперимента включала: график воздействия

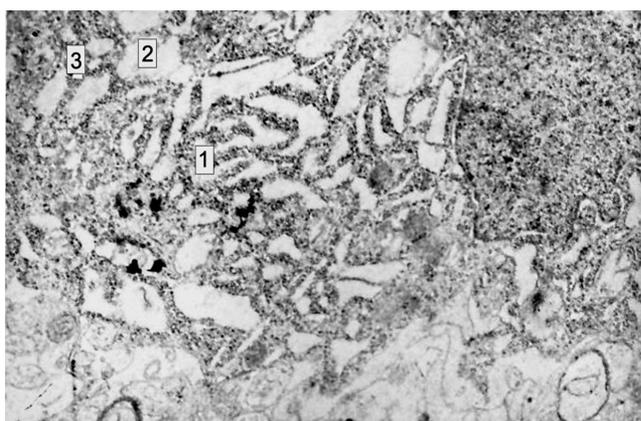


Рис. 1. Нейрон переднего рога шейного отдела СМ крысы. Неровности кариолеммы, умеренное расширение цистерн эндоплазматической сети, частичное разрушение крист митохондрий: 1 – цистерны шероховатой ЭПС; 2 – митохондрии; 3 – аппарат Гольджи. Увеличение $\times 10\ 000$

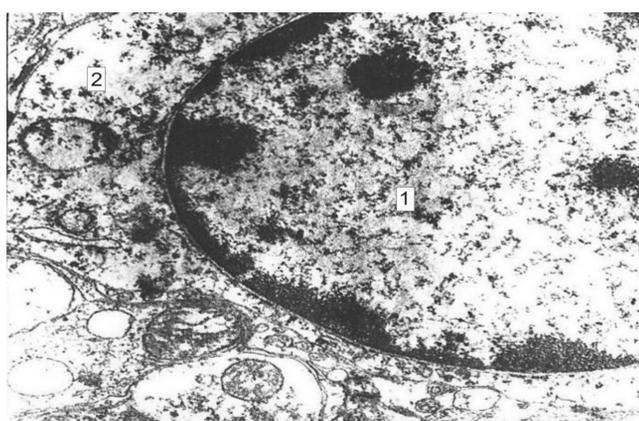


Рис. 2. Олигодендроцит переднего рога поясничного отдела СМ крысы после острого воздействия ГП: 1 – отложение гетерохроматина на внутренней поверхности ядерной мембраны; 2 – субтотальная деструкция крист митохондрий. Увеличение $\times 15\ 000$

гравитационных перегрузок, регламентацию воздействующего фактора в день эксперимента и в течение экспериментальной недели, организацию эксперимента на протяжении исследуемых этапов постнатального онтогенеза. График воздействия перегрузок был разработан в соответствии со значениями параметров этого фактора, имеющими место при выполнении летчиками фигур сложного пилотажа в реальном полете. График включал 11 следующих друг за другом «площадок» различной продолжительности: от 3 до 60 с. Величина перегрузки колебалась от 4,0 до 6,0 единиц, градиент нарастания и спада – порядка 0,4–0,6 ед./с. Регламентация воздействия перегрузок в день эксперимента предполагала вращение животных по графику, повторяющемуся трижды, с 2 перерывами по 20 мин каждый, что соответствует регламентации летной работы при 3 полетах в смену. В перерыве между вращениями животные свободно находились в открытых контейнерах. В ходе исследования были применены 2 варианта экспериментальной недели, отличающиеся между собой последовательностью чередования 3 экспериментальных и 4 свободных дней.

Острое воздействие моделировали путем 3-кратного вращения животных, размещенных в индивидуальных контейнерах с их фиксацией поролоновыми вкладышами, на центрифуге по графику с 20-минутными перерывами. Хроническое воздействие применяли по регламенту 2 чередующихся вариантов экспериментальной недели на протяжении 13 нед. Были использованы 2 типовых варианта экспериментальной недели. Через 20 мин после вращения животных забивали путем декапитации. Материалом для исследования служили нейроны нервных центров (ядер), нейроглия, межнейронные

синапсы, нервные волокна, капилляры серого вещества СМ. В дальнейшем материал подвергался исследованиям на светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях. Гистологические срезы изучали с помощью специальных окрасок. Определяли размеры нейронов, площадь их ядра и цитоплазмы, показатель ядерно-цитоплазматического отношения. После изучения ультратонких срезов на электронном микроскопе JEM 100C и Hitachi в трансмиссионном режиме исследовали цитоплазматические органеллы клеток. Морфометрическому анализу подверглись внутриклеточные органеллы, а также ультраструктуры межнейронных синапсов. Оценку статистической значимости различий между данными контроля и эксперимента проводили по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

После острого воздействия ГП все животные остались живы, однако у них были отмечены быстро проходящие нарушения координации движений. При этом в нейронах шейного, грудного и поясничного отделов СМ были выявлены преимущественно реактивные изменения. При светооптическом исследовании структурные преобразования проявлялись увеличением количества гиперхромных нейронов до $64 \pm 1,2\ %$ от исследуемой клеточной совокупности (при контрольном значении данного показателя – $18 \pm 0,7\ %$; $p < 0,05$). Нуклеоплазма и ядрышки части нервных клеток характеризовались увеличением интенсивности окраски, выявлено также усиление базофилии цитоплазмы нейронов. Наряду с гиперхромией нейронов в отдельных клетках были отмечены явления перинуклеарного хроматолиза. Морфометрически установлены

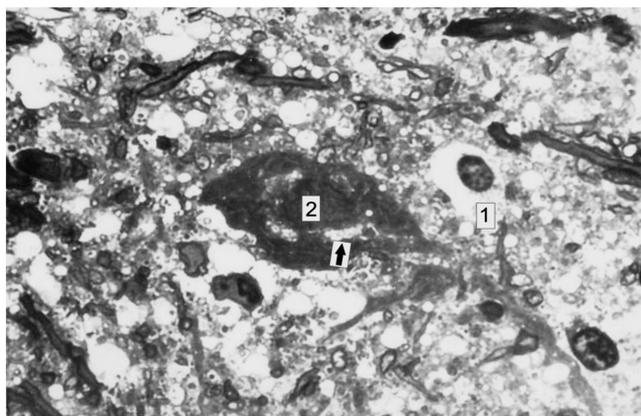


Рис. 3. Некроз ядра и цитоплазмы нейрона переднего рога поясничного отдела СМ крысы после хронического воздействия ГП. Окраска полутонких срезов раствором толуидина: 1 – гипохромный нейронцит; 2 – погибший нейронцит; стрелка – вакуоли в цитоплазме погибшего нейрона. Увеличение $\times 1320$. Иммерсия

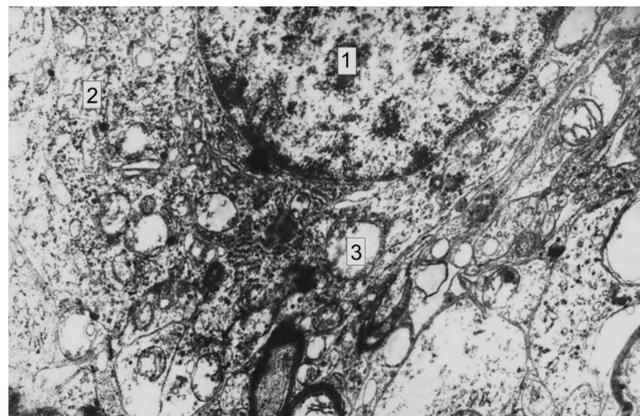


Рис. 4. Фрагмент цитоплазмы нейрона с тотальным разрушением крист митохондрий. Передний рог грудного отдела СМ крысы после хронического воздействия ГП: 1 – ядро; 2 – цитоплазма; 3 – митохондрии. Увеличение $\times 8300$

разнонаправленные изменения площади сечения клеток в различных отделах СМ. Если в переднем роге шейного отдела этот показатель оказался сниженным по сравнению с таковым в контроле – в 2,8 раза (от $446,24 \pm 1,43$ до $177,40 \pm 2,05$ $\mu\text{м}^2$), то в грудном и поясничном отделах, наоборот, площадь сечения нейронов оказалась даже несколько увеличенной. В переднем роге грудного отдела площадь сечения нервных клеток под действием ГП увеличилась в 1,3 раза (от $378,38 \pm 1,68$ $\mu\text{м}^2$ – в условиях контроля до $503,15 \pm 1,59$ $\mu\text{м}^2$ – в эксперименте). На фоне отмеченных изменений морфометрических показателей существенных деструктивных преобразований на светооптическом уровне в нейронах выявить не удалось.

При электронно-микроскопическом исследовании после острого воздействия ГП на внутренней поверхности кариолеммы нейронов выявлено отложение конденсированного хроматина (гетерохроматина), что было нехарактерно для таковой у контрольных животных. Ядерная оболочка нейронов нередко имела неровные контуры, наблюдались инвагинации цитоплазмы. Цистерна ядерной оболочки была локально расширена (рис. 1). В цитоплазме нейронов наиболее восприимчивыми к острому воздействию оказались митохондрии. В одних митохондриях имела место частичная редукция крист, другие находились в состоянии субтотального разрушения. Однако часть митохондрий сохраняла обычное строение. Кроме изменений митохондрий были выявлены гипертрофия структур пластинчатого комплекса Гольджи, расширение цистерн эндоплазматической сети (рис. 2).

Развитие указанных изменений в нейронах СМ можно объяснить незамедлительным включением

их в реакцию на острое воздействие ГП. На это указывают гипертрофия комплекса Гольджи, а также гранулярной эндоплазматической сети, являющаяся признаком усиления синтетических процессов в клетке. Частичное укорочение крист митохондрий в сочетании с расширением межкристных промежутков может свидетельствовать о закономерном повышении функциональной активности этих органелл. Деструкция отдельных митохондрий подтверждает тот факт, что параметры перегрузки, которую испытывают животные в остром эксперименте, являются для них значимыми.

Удалось обнаружить определенные структурные преобразования в межнейронных синапсах, характеризующиеся перераспределением синаптических пузырьков с преимущественной их концентрацией у пресинаптической мембраны. Митохондрии в данной части синапса были частично разрушены, их кристы укорочены, а межкристные промежутки расширены. Синаптическая щель выполнена осмиофильным материалом. Постсинаптическое уплотнение прослеживалось на значительном протяжении. Подобные изменения встречались во всех исследованных отделах СМ. Они являются ультраструктурными признаками повышения функциональной активности синапсов, которая может приводить к усиленной синаптической стимуляции нейронов. Такая стимуляция обусловлена необычной по силе и сочетанию афферентной импульсации из органов и тканей, возникающей в результате их деформации, вызванной воздействием ГП [3, 5]. Изменения гемомикроциркуляторного русла характеризовались в основном полнокровием капилляров, без выраженных деструктивных изменений в стенке этих сосудов.

После хронического воздействия ГП наряду с реактивными изменениями отмечали выраженные деструктивные процессы в нейронах, межнейронных синапсах, клетках глии, а также в сосудах серого вещества шейного, грудного и поясничного отделов СМ. При светооптическом исследовании были выявлены разнонаправленные изменения интенсивности окраски ядер и цитоплазмы нейронов. Характерным было снижение интенсивности окраски тел части нейронов: их гипо- и даже дисхромия (рис. 3). Этот вид изменений встречается в различных отделах серого вещества СМ. Однако наибольшего распространения он достигает в его поясничном отделе, где обнаружено увеличение числа нервных клеток с дисхромией цитоплазмы и ядра во всех 3 исследованных участках – передних и задних рогах, а также промежуточной зоне. Выявленная дисхромия была истинной, т.е. несвязанной с уменьшением концентрации окрашенных компонентов цитоплазмы нейронов, которая может быть, например, обусловлена увеличением размеров клетки. Снижение интенсивности окраски нейронов сочеталось в некоторых случаях с уменьшением площади их тел и цитоплазмы. В отделах СМ, расположенных более краниально, эти изменения оказались менее выраженными. Так, например, в шейном отделе, наоборот, даже доминируют гиперхромные нейроны. Вероятно, снижение степени базофилии цитоплазмы в поясничном отделе СМ вызвано уменьшением интенсивности синтеза рибонуклеопротеидов в нейронах. Отмеченное некоторое увеличение количества гиперхромных нейронов, наоборот, может зависеть как от усиления биосинтетических процессов в цитоплазме, так и от уменьшения размеров тел этих клеток.

Исследования на электронно-микроскопическом уровне позволили более глубоко проникнуть в сущность структурных преобразований, происходящих в нейронах после систематического воздействия ГП. Как и после острого воздействия ГП, наиболее чувствительными из цитоплазматических структур к воздействию оказались митохондрии, значительная часть которых была разрушена. Выявлено снижение доли митохондрий в цитоплазме нервных клеток, что в сочетании с вышеотмеченными изменениями их ультраструктуры может приводить к нарушениям митохондриального окисления (рис. 4). В поясничном отделе эти изменения нашли распространение во всех исследуемых зонах серого вещества и имели большую выраженность по сравнению с таковыми в шейном и грудном отделах СМ. Нередко деструктивные процессы в митохондриях сопровождались гипертрофией комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети. Этот факт свидетельствует, что разрушение части митохондрий не всегда приводит к полному прекращению синтетических процессов в нервных клетках. После хронического воздействия деструктивные процессы и метаболические

нарушения в митохондриях цитоплазмы нейронов латерального промежуточного ядра СМ крыс сопровождаются повышением активности ферментов анаэробного окисления [3]. При этом гликолиз становится преобладающим путем метаболизма в клетке, более адекватным для поддержания их функциональной активности при воздействии гипергравитации. Поскольку этот путь окисления является энергетически менее экономичным процессом по сравнению с митохондриальным окислением, то длительное его доминирование в нервных клетках приводит к истощению последних. В связи с этим в части нейронов развиваются деструктивные процессы в виде мелких и более крупных вакуолей, занимающие как центральные, так и периферические отделы цитоплазмы. Деструкция мембранных компонентов клеточных органелл вызывала закономерное увеличение количества вторичных лизосом.

Наряду с изменениями структуры нейронов были выявлены также признаки межнейронной дезинтеграции в нервных центрах, которые проявлялись дегенерацией синапсов по «светлому» типу. Нарушения в системе «нейрон – нейроглия» обусловлены деструкцией клеток перинейрональной глии, что в некоторых случаях может существенным образом нарушить трофику нервных клеток. Среди нервных проводников в большей степени подвержены изменениям миелиновые нервные волокна, в которых отмечали расслоение миелина с появлением светлых бесструктурных пространств между его слоями.

Выявленные после систематического воздействия на организм ГП структурные превращения в нервной ткани развивались на фоне определенных преобразований со стороны гемомикроциркуляторного русла. Изменения в капиллярах наибольшего развития достигали в поясничном отделе СМ. Они проявлялись в деформации ядер и деструкции органелл эндотелиоцитов стенок капилляров, перикапиллярном отеке, сладже эритроцитов в просвете этих сосудов. Отмеченные особенности изменений капилляров в поясничном отделе СМ нарушали трансэндотелиальный транспорт и могли способствовать развитию деструктивных процессов в нервной ткани.

Выводы

1. После острого воздействия ГП выявленные структурно-функциональные преобразования в нервных и глиальных компонентах передних и задних рогов, а также промежуточной зоны серого вещества всех 3 исследованных отделов СМ являются преимущественно реактивными.

2. Хроническое воздействие ГП вызывает реактивные и деструктивные изменения в сером веществе всех исследованных (шейного, грудного, поясничного) отделов СМ. Наибольшее распространение они получили в поясничном отделе.

3. Хроническое воздействие ГП, наряду с изменениями нервных структур, вызывает развитие расстройств со стороны гемомикроциркуляторного русла, которые проявляются деструкцией цитолеммы и митохондрий эндотелиоцитов, а также перикапиллярным отеком.

Список литературы

1. Вартбаронов Р.А., Баранов Е.В. Реакция регионарного сосудистого тонуса при действии ортостатической и гравитационной нагрузок // Косм. биология и авиакосм. мед. 1991. Т. 25. № 5. С. 6–8.

Vartbaronov R.A., Baranov E.V. Reaction of regional vascular tone under the action of orthostatic and gravitational loads // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1991. V. 25. № 5. P. 6–8.

2. Длусская И.Г., Хоменко М.Н. Особенности реакций на активную ортостатическую и воднонагрузочную пробы у лиц с различной устойчивостью к перегрузкам +G_z // Там же. 1985. Т. 19. № 6. С. 22–27.

Dluskaya I.G., Khomenko M.N. Responses of test subjects with different acceleration +G_z tolerance to tilt test and water loading test // Ibid. 1985. V. 19. № 6. P. 22–27.

3. Пащенко П.С. Симпатоадренальная и гипофиз-надпочечниковая системы в условиях воздействия на организм гравитационных перегрузок: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 1993.

Pashchenko P.S. Sympatho-adrenal and pituitary-adrenal systems in terms of gravitational overloads effects on the body: Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk. St. Petersburg, 1993.

4. Пащенко П.С. Регуляторные системы организма в условиях гравитационного стресса (морфофункциональный аспект). СПб., 2007.

Pashchenko P.S. Regulatory system of the body in the gravitational stress (functional aspect). St. Petersburg, 2007.

5. Рисман Б.В. Структурно-функциональные преобразования в сером веществе спинного мозга крыс после воздействия гравитационных перегрузок // Матер. VIII рег. конф. СНО и молодых ученых. СПб., 2000. С. 63–64.

Risman B.V. Structural-functional changes in the gray matter of the spinal cord of rats after exposure to gravitational overloads // Proceedings of the VIII regional conference of student scientific society and young scientists. St. Petersburg, 2000. P. 63–64.

6. Савин Б.М. Гипервесомость и функции центральной нервной системы. Л., 1970.

Savin B.M. Hyper weightiness and functions of the central nervous system. Leningrad, 1970.

7. Сергеев А.А. Физиологические механизмы действия ускорений. Л., 1967.

Sergeev A.A. Physiological mechanisms of accelerations. Leningrad, 1967.

Поступила 10.10.2014

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF CHANGES IN THE SPINAL GRAY MATTER DUE TO G-LOADS IN EXPERIMENT

Pashchenko P.S., Risman B.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 51–55

To study changes in spinal cord structures brought about by g-loads, laboratory animals (rats) were rotated on a centrifuge following a special procedure. Systematic g-loads along the craniocaudal axis resulted in reactive alterations, and also obvious destructive processes in the spinal gray matter (SGM). Light optical microscopy discovered that part of neurons had bodies with less intensive dying. Electron microscopy showed that among the cytoplasmic structures mitochondria were particularly sensitive to g-loads, which could affect mitochondrial oxidation. In the lumbar, these changes were observed in every segment under study; they were more significant in comparison with those found in cervical and thoracic segments of the spinal cord. Interneuron disintegration at neural centers revealed itself by the «light» type degeneration of synapses. Changes in capillaries included nuclei deformations and destruction of organelles in endotheliocytes, pericapillary edema, and erythrocytes sludge in the lumen. Inequality of spinal cord changes suggests the mosaic pattern of their distribution. Furthermore, their manifestation grew with the cranicaudal gradient so that the most conspicuous destructive developments occurred in the lumbar but not in the thoracic let alone the cervical segment. Acute g-loads gave rise to reactive changes in neurons and interneuron synapses that were the morphological markers of increased functional activity of neurons and activation of interneuron firing. In addition to the reactive changes, chronic g-loading also produced destructive disorders in GSM structures. These changes were not observed following acute g-loads and, therefore, resulted from multiple g-exposures and were cumulative.

Key words: gravity, g-loads, spinal cord, anterior horns.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 612+577.118+001.891.57:629.78

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА, ЦИНКА, СТАБИЛЬНОГО СТРОНЦИЯ И ЛИТИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Протасова О.В.¹, Максимова И.А.², Моруков Б.В.³, Протасов С.В.⁴, Ушаков И.Б.³

¹Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

²Отделение физиологии и фундаментальной медицины РАН, Москва

³Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

⁴«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России,

Санкт-Петербург

E-mail: protasova@photonics.ru

В условиях эксперимента, моделирующего космический полет (КП), методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой исследовали содержание железа, цинка, стабильного стронция и лития в сыворотке крови и ее ультрафильтруемой фракции, выведение с суточной мочой и экскрецию с волосами. Мониторинг уровня сывороточного железа и его ультрафильтруемой фракции показал сбалансированность этих показателей на всех этапах эксперимента. В сыворотке крови были выявлены только формы железа, связанные с белковыми носителями. Исследование цинка в условиях эксперимента показало определенную зависимость его содержания в сыворотке крови от состояния пищевого статуса. Биологическим индикатором изменения гомеостаза стабильного стронция может быть его уровень выведения с суточной мочой.

Условия эксперимента не оказали влияния на форму лития в сыворотке крови – на всех этапах исследования литий оставался в ионизированном состоянии, а его содержание было равнозначно содержанию ультрафильтруемого лития во всех исследованных образцах и на всех сроках исследования.

Ключевые слова: железо, цинк, стабильный стронций, литий, экспериментальная модель космического полета.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 3. С. 56–60.

Содержание, циркуляция, депонирование и экскреция неорганических ионов в биологических средах связаны с минеральным обменом. Недостаточная изученность этих процессов по сравнению с белковым, липидным и углеводным обменом обусловлена ограничением методических возможностей определения микроэлементов в организме, малоизученностью их физиологических функций.

Изучение металлолигандного гомеостаза приобретает все более очевидное значение для одной

из самых перспективных дисциплин современной биологической науки – молекулярной медицины. Матриксные металлопротеиназы составляют все более расширяющееся число цинк- и кальцийзависимых ферментов, которые экспрессируются в интерстициальное пространство в виде биологически латентных форм [1, 2]. Целью данной работы является исследование содержания железа, цинка, стабильного стронция и лития во внеклеточном пространстве, их депонирования и выведения в условиях экспериментальной модели космического полета (КП).

Методика

В условиях модельных экспериментов «Марс-105» и «Марс-500» исследовали содержание железа, цинка, стабильного стронция и лития в сыворотке крови и ее ультрафильтрате, а также выделение данных элементов с суточной мочой и экскрецию с волосами. Исследования проводили у 6 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 25 до 40 лет. Все эксперименты выполняли в соответствии с требованиями Комиссии по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Исследования проводили с использованием атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой (AES-ICP). Содержание микроэлементов измеряли на спектрохимическом анализаторе Spectro-Ciros^{CCD} (Германия). Для калибровочных растворов применяли стандартные растворы ионов металлов для AES-ICP фирмы Merck (США). Подготовку биологического материала (n = 6) проводили методом минерализации (мокрое озоление), с использованием системы микроволнового разложения Mars (США). Для проведения минерализации использовались

Средняя концентрация железа в сыворотке крови и волосах в условиях модельных экспериментов

Сроки исследования	Содержание в сыворотке крови (n = 6), мкмоль/л	Содержание в волосах (n = 6), ммоль/кг
«Марс-105»		
Фон	23,32 ± 11,58	0,88 ± 0,24
30 сут	21,94 ± 5,43	-
60 сут	20,51 ± 5,77	-
105 сут	21,24 ± 4,63	0,39 ± 0,16
«Марс-500»		
Фон	28,37 ± 6,16	0,59 ± 0,43
30 сут	23,84 ± 4,51	0,28 ± 0,19
90 сут	33,7 ± 5,57	0,27 ± 0,05
150 сут	31,86 ± 9,42	0,33 ± 0,22
206 сут	25,79 ± 7,49	0,15 ± 0,02
300 сут	27,98 ± 12,18	0,18 ± 0,03
328 сут	24,11 ± 8,83	0,16 ± 0,06
390 сут	27,71 ± 7,15	0,22 ± 0,04
450 сут	21,74 ± 4,03	0,36 ± 0,3
510 сут	27,13 ± 13,92	0,21 ± 0,05
14 сут после эксперимента	17,96 ± 7,49	0,33 ± 0,28

реактивы марки Suprapur и Ultrapur фирмы Merck (США). Ультрафильтруемую фракцию сыворотки крови (n = 6) получали с применением концентраторов Centricon-10 (США). Порог отсека (лимит) по молекулярной массе составлял 10 КДа.

Референтный биологический материал получен от фирмы Fluka (CRM 397 European Commission – Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurement, Бельгия).

Результаты и обсуждение

Сывороточное железо и его белковые матрицы – трансферрин и ферритин – основные лабораторные показатели обмена железа. Определение железа в ультрафильтруемой фракции сыворотки крови имеет особое значение, так как свободное ионизированное железо инициирует механизм повреждения биологических мембран, белков, нуклеиновых кислот в результате участия в свободнорадикальном перекисном окислении липидов. Референтные значения железа в сыворотке крови составляют для мужчин 8,95–28,64 мкмоль/л [3]. Мониторинг уровня сывороточного железа и его ультрафильтруемой фракции в условиях эксперимента показал сбалансированность этих показателей на всех этапах эксперимента. В сыворотке крови были выявлены только формы железа, связанные с его белковыми носителями. Содержание железа в сыворотке крови варьировало в пределах физиологической нормы на всех этапах эксперимента (табл. 1). После 14 сут адаптации отмечали снижение содержания сывороточного железа по сравнению с данными, полученными на этапах эксперимента. Однако эти изменения не выходили за пределы референтных значений.

Выведение железа с мочой на всех этапах эксперимента не превышало физиологических значений. Уровень железа в волосах в условиях эксперимента определяли в интервалах принятых референтных значений (см. табл. 1).

Биологическая роль цинка определяется его включением в большинство металлоферментов. В одних цинк – составная часть активной молекулы, активность других индуцируется или регулируется белками с «цинковыми пальцами». Цинк обеспечивает адекватный иммунологический статус, кроветворение, процесс заживления ран, нормальную репродуктивную функцию, он необходим для нормального роста и полового созревания. Механизм регуляции уровня цинка в сыворотке крови исследован недостаточно. Содержание цинка исследовали в сыворотке крови, суточной моче и волосах. Референтные значения цинка в сыворотке крови для мужчин составляют 11–22 мкмоль/л, с мочой выделяется до 8,56 мкмоль/сут [3]. Референтные пределы содержания цинка в волосах составляют 1,89–4,9 ммоль/кг [4]. Уровень цинка в сыворотке крови в условиях 105-суточного эксперимента был повышен в фоне, а на этапах эксперимента находился в пределах физиологической нормы (табл. 2). Уровень цинка в сыворотке крови в условиях 500-суточного эксперимента соответствовал референтным показателям в фоновых значениях и на 30-, 90-суточных этапах. На последующих этапах эксперимента содержание цинка превышало показатели референтных значений (см. табл. 2). Возможно, это связано с состоянием пищевого статуса, когда в условиях эксперимента отмечалось снижение метаболизма глюкозы, величины основного обмена и инсулярной активности на 120-е сутки эксперимента [5].

Таблица 2

Средняя концентрация цинка в сыворотке крови, волосах и выведение с мочой в условиях модельных экспериментов

Сроки исследования	Содержание в сыворотке крови (n = 6), мкмоль/л	Выделение с мочой (n = 6), мкмоль/сут	Содержание в волосах (n = 6), ммоль/кг
«Марс-105»			
Фон	27,4 ± 5,1	4,34 ± 2,4	3,6 ± 1,3
30 сут	20,07 ± 4,08	7,58 ± 4,9	-
60 сут	19,42 ± 2,04	4,92 ± 2,7	-
105 сут	12,19 ± 1,33	6,45 ± 1,2	2,4 ± 0,7
«Марс-500»			
Фон	21,53 ± 1,24	6,48 ± 3,1	3,1 ± 0,7
30 сут	21,39 ± 3,85	5,43 ± 3,6	3,0 ± 0,6
90 сут	19,82 ± 2,25	8,17 ± 2,7	3,2 ± 0,5
150 сут	27,37 ± 4,22	6,44 ± 2,2	3,1 ± 0,6
206 сут	26,05 ± 1,89	7,19 ± 4,6	2,9 ± 0,4
300 сут	29,67 ± 1,78	7,98 ± 3,6	3,8 ± 1,3
328 сут	25,9 ± 2,39	8,59 ± 3,6	4,2 ± 2,5
390 сут	31,42 ± 1,55	6,35 ± 2,0	3,7 ± 1,7
450 сут	26,01 ± 0,9	6,77 ± 4,1	3,4 ± 0,7
510 сут	37,67 ± 6,96	6,23 ± 2,4	3,7 ± 2,1
14 сут после эксперимента	27,32 ± 3,45	7,92 ± 4,4	4,3 ± 2,8

Таблица 3

Средние значения стабильного стронция в сыворотке крови, волосах и выведение с мочой в условиях модельных экспериментов

Сроки исследования	Содержание в сыворотке крови (n = 6), мкмоль/л	Выделение с мочой (n = 6), мкмоль/сут	Содержание в волосах (n = 6), мкмоль/кг
«Марс-105»			
Фон	0,31 ± 0,31	4,89 ± 3,5	29,7 ± 3,43
30 сут	0,22 ± 0,07	7,6 ± 4,2	-
60 сут	0,23 ± 0,07	3,5 ± 0,8	-
105 сут	0,38 ± 0,1	4,2 ± 1,4	6,8 ± 5,5
«Марс-500»			
Фон	0,36 ± 0,29	3,6 ± 1,8	18,9 ± 17,1
30 сут	0,43 ± 0,22	1,7 ± 0,6	29,4 ± 4,22
90 сут	0,74 ± 0,32	1,9 ± 0,4	10,2 ± 3,5
150 сут	0,56 ± 0,21	1,6 ± 0,7	17,8 ± 3,27
206 сут	0,35 ± 0,19	2,1 ± 1,3	5,6 ± 1,3
300 сут	0,29 ± 0,092	3,0 ± 1,2	11,3 ± 2,7
328 сут	0,33 ± 0,17	2,7 ± 1,0	13,5 ± 8,4
390 сут	0,37 ± 0,23	2,1 ± 0,9	7,8 ± 4,1
450 сут	0,4 ± 0,18	2,7 ± 0,8	9,5 ± 5,1
510 сут	0,43 ± 0,29	2,0 ± 1,6	21,3 ± 13,4
14 сут после эксперимента	0,33 ± 0,14	2,9 ± 1,6	10,5 ± 5,3

Средние значения выделения цинка с мочой за сутки соответствовали показателям физиологической нормы на всех этапах исследования (см. табл. 2). Необходимо отметить индивидуальные особенности экскреции цинка с мочой. На всех этапах исследования, кроме фоновых значений, в условиях эксперимента «Марс-500» выделение цинка с мочой в одном из образцов было повышено, что связано с

особенностью рациона питания или ограничением калорийности пищи. Средние значения концентрации цинка в волосах определялись в интервалах референтных значений на всех этапах эксперимента (см. табл. 2). Таким образом, уровень цинка в условиях эксперимента имеет наиболее информативную значимость при определении его уровня в сыворотке крови и зависит от состояния пищевого статуса.

Средние значения лития в сыворотке крови, ее ультрафильтрате и моче в условиях модельного эксперимента

Сроки исследования	Содержание в сыворотке крови (n = 6), нмоль/л	Содержание в ультрафильтрате сыворотки крови (n = 6), нмоль/л	Выделение с мочой (n = 6), мкмоль/сут
Фон	6,4 ± 0,4	0,7 ± 0,2	3,9 ± 0,4
30 сут	10,5 ± 1,2	9,1 ± 1,2	3,1 ± 0,7
90 сут	11,0 ± 1,0	12,5 ± 1,3	3,1 ± 0,4
150 сут	11,9 ± 1,0	11,6 ± 0,1,1	2,0 ± 0,4
206 сут	9,3 ± 0,8	11,0 ± 0,5	2,6 ± 0,9
300 сут	8,8 ± 1,6	9,2 ± 1,2	4,1 ± 0,9
328 сут	11,2 ± 2,7	10,8 ± 1,7	3,8 ± 0,4
390 сут	9,7 ± 0,8	12,1 ± 1,0	3,0 ± 0,8
450 сут	12,5 ± 0,9	10,8 ± 1,6	3,0 ± 0,1
510 сут	12,5 ± 0,4	11,4 ± 2,6	2,6 ± 0,11
14 сут после эксперимента	10,7 ± 1,2	12,3 ± 1,1	3,9 ± 0,3

Актуальность исследования концентрации стабильного стронция в условиях КП связана, прежде всего, с сопряженностью его метаболизма с обменом кальция. Стронций по химическим свойствам очень сходен с кальцием, обладает большей химической активностью, способен замещать кальций в тканях, вытесняя последний из депо, и даже блокировать кальциевые каналы [6]. Стронций оказывает влияние на процессы костеобразования, активность ферментов каталазы, карбоангидразы и щелочной фосфатазы. Содержание стабильного стронция в плазме и сыворотке крови здорового взрослого человека не зависит от пола и составляет 0,114–0,798 мкмоль/л, выведение с мочой в пределах 3,88 мкмоль/сут, в волосах – от 5,7–57 мкмоль/кг [4]. Суточных колебаний концентрации стронция в сыворотке крови не отмечено. Средние значения содержания стабильного стронция в исследованных образцах сыворотки крови, моче и волосах регистрировались в пределах референтных значений на всех этапах эксперимента «Марс-500» (табл. 3). Значения стабильного стронция имели индивидуальные особенности. Фоновое его содержание в суточной моче определялось в интервалах нормальных значений в 5 образцах и было повышенным в 1 образце. Через 30 сут эксперимента содержание стронция было выше фонового во всех исследованных образцах. Через 60 и 105 сут эксперимента показатели стабильного стронция в моче находились в пределах референтных значений.

Суточное поступление лития в организм человека составляет от 0,1 до 2 мг [7]. Биологический механизм действия лития окончательно не выяснен. Одним из органов-мишеней лития могут быть скелет и щитовидная железа. Скелет, несомненно, является местом активного взаимодействия лития с магнием, кальцием и другими минеральными компонентами костной ткани. В организме литий,

по-видимому, способствует высвобождению магния из клеточных депо и тормозит передачу нервного импульса, тем самым снижая возбудимость нервной системы. Кроме психотропного действия литий обладает свойствами предупреждать склероз, болезни сердца, в какой-то степени диабет и гипертонию [8]. При проведении эксперимента было выявлено равнозначное содержание лития в сыворотке крови и ультрафильтруемого лития (порог отсека по молекулярной массе 10 кДа) во всех исследованных образцах и на всех сроках исследования (табл. 4). Условия эксперимента не оказали влияния на форму лития в сыворотке крови – на всех этапах исследования литий оставался в ионизированном состоянии. Так же как и натрий, литий циркулирует в крови, не связываясь с белками плазмы. Содержание лития в суточной моче находилось в интервале референтных значений и изменялось на этапах эксперимента синхронно для всех исследованных образцов.

Выводы

1. В условиях эксперимента уровень сывороточного железа находился в пределах физиологической нормы. На всех этапах эксперимента в сыворотке крови были выявлены только формы железа, связанные с белковыми носителями.

2. Содержание цинка в сыворотке крови, его экскреция с мочой и волосами имеют индивидуальные особенности.

3. Биологическим индикатором изменения гомеостаза стабильного стронция может быть его уровень выведения с суточной мочой.

4. Условия эксперимента не оказали влияния на форму лития в сыворотке крови – на всех этапах исследования литий оставался в ионизированном состоянии.

Список литературы

1. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteases // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. P. 21491–21494.
2. Zitka O., Krizkova S., Huska D. et al. Matrix metalloproteinases // Current Med. Chemistry. 2010. V. 17. P. 3751–3768.
3. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Лабораторные тесты у здоровых людей. Референтные пределы. М., 2004. Lifshits V.M., Sidelnikova V.I. Laboratory tests in healthy people. Reference limits. Moscow, 2004.
4. Оберлис Д., Харланд Б, Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб., 2008. Oberlis D., Harland B., Skalny A. Biological role of macro- and microelements in man and animals. Saint Petersburg, 2008.
5. Агуреев А.Н., Афонин Б.В. Состояние пищевого статуса в условиях, моделирующих пребывание человека на межпланетном космическом корабле // Междунар. симп. по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс («Марс-500»). 2012. С. 5. Agureev A.N., Afonin B.V. The state of nutritional status of human in conditions, simulating interplanetary spaceflight // International symposium on the results of the experiments simulating manned flight to Mars («Mars-500»). 2012. P. 5.
6. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека. М., 1991. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A. The microelementoses of human. Moscow, 1991.
7. Эмсли Дж. Элементы. М., 1993. Emsli Dzh. The elements. Moscow, 1993.
8. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М., 2003. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins and minerals. Moscow, 2003.

Поступила 14.07.2014

INVESTIGATION OF IRON, ZINC, STABLE STRONTIUM AND LITHIUM CONTENT IN BIOLOGICAL FLUIDS AND TISSUES DURING EXPERIMENTAL SPACE FLIGHT SIMULATION

Protasova O.V., Maksimova I.A., Morukov B.V., Protasov S.V., Ushakov I.B.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 3. P. 56–60

In an experiment with space flight simulation, atomic emission spectral analysis with inductively coupled argon plasma was employed to measure iron, zinc, stable strontium and lithium in blood serum and its ultrafiltered fraction, and excretion with daily urine and hair. Monitoring of serum iron and its ultraviolet fraction showed good balance of these parameters in all periods of the experiment. Blood serum was found to contain exclusively iron bound with protein carriers. In the experiment, serum zinc was distinctively dependent on the nutrient status. Stable strontium excretion with daily urine can be a biological indicator of its homeostasis.

The experiment factors had no effect on the lithium form in serum, i.e. lithium was invariably present in the ionized form and in quantities equal to ultrafiltered lithium in all blood samples in all periods of the experiment.

Key words: zinc, iron, stable strontium, lithium, experimental simulation of space flight.

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

6-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНА В КОСМОСЕ И ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ»

Белаковский М.С.

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

С 16 по 19 сентября 2014 г. в Берлине состоялся 6-й Международный конгресс «Медицина в космосе и экстремальных условиях» (ICMS), организованный при участии Немецкого аэрокосмического центра (DLR), Берлинского центра космической и экстремальной медицины (ZWMB), Европейского космического агентства (ESA), Европейского аэрокосмического и оборонного концерна (Airbus group), Министерства экономики и энергии Германии, клиники Шарите (Берлин) и ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН (ИМБП). В работе Международного конгресса приняли участие более 120 специалистов из 22 стран.

Подобные научно-практические форумы проводятся с 2001 г. по инициативе ИМБП с целью ознакомления широкой международной общественности с основными достижениями ИМБП, поиска перспективных партнеров для совместной научно-практической деятельности и продвижения разработок ИМБП за рубежом, а также пропаганды отечественной космической биологии и медицины. Конгресс занял свое место в международном календаре научно-практических мероприятий, отличаясь своей инновационной направленностью.

Об активной роли института в организации и проведении конгресса свидетельствует широкое участие сотрудников Института в руководящих органах: А.И. Григорьев – сопредседатель конгресса, в работе научного комитета принимали участие И.Б. Ушаков, О.И. Орлов, в организационном комитете – М.С. Белаковский, А.Р. Куссмауль. Сотрудниками ИМБП было представлено 37 докладов, 16 из которых в соавторстве с зарубежными коллегами.

Конгресс проводился в центре города в непосредственной близости от Потсдамской площади (Potsdamer Platz) – сердце старого и нового Берлина, в историческом месте, знакомом многим жителям города и приезжим в Meistersaal. Именно здесь более 100 лет назад начинающим свое дело ремесленникам давали лицензию на начало бизнеса в Германии. В настоящее время Meistersaal – культовое место встречи музыкантов, художников, писателей, ученых.

Конгресс был посвящен обсуждению последних новейших результатов и технологических разработок в космической биологии, авиакосмической медицине и других экстремальных условиях жизнедеятельности человека (различные климатогеографические зоны, спортивная медицина, изоляция, гипокинезия и т.д.).

Одной из важных задач конгресса явился обмен информацией между специалистами, работающими в области космической медицины и медицинской промышленности, а также возможность установления между ними полезных деловых и научных контактов.

С приветствием к конгрессу обратились: директор Института аэрокосмической медицины Немецкого аэрокосмического центра R. Gerzer, вице-президент Российской академии наук А.И. Григорьев, официальный представитель Европейского космического агентства M. Zell, директор Берлинского центра космической и экстремальной медицины H.-Ch. Gunga, вице-президент Airbus J. von Thadden, директор департамента исследований микрогравитации и наук о жизни DLR P. Preu.

Вице-президент РАН А.И. Григорьев вручил медали Федерации космонавтики России «Юрий Гагарин – первый космонавт планеты Земля» специалистам Германии P. Preu, G. Ruyters, R. Gerzer за успешное многолетнее сотрудничество с Россией в космической биологии и медицине. Участники конгресса с большим вниманием, интересом и доброжелательностью встретили награждение аплодисментами.

Научная программа заседаний была открыта докладом A. Minetti из Университета Милана (Италия) «Ходьба, бег и прыжки на двух ногах в условиях низкой гравитации», в котором обсуждались результаты исследований энергетического обмена с участием 13 добровольцев при моделировании различных уровней гравитации применительно к работе астронавтов на Марсе (0,37 g) и Луне (0,16 g). Имитация низкой гравитации создавалась системой подвески тела и амортизирующими тросами, способными растягиваться на 17 м. Как утверждает автор, метаболические и механические результаты исследования показывают, что подпрыгивание может использоваться в условиях пониженной гравитации.

В рамках секции «Вестибулярная система» группа специалистов из Бельгии, России, Франции и Австралии (Корнилова Л.Н. и др.) представила результаты исследований, проведенных в период с 2007 по 2013 г. с участием 12 космонавтов, по проверке гипотезы, что периодическая искусственная гравитация (ИГ) в космосе может служить средством профилактики отрицательных эффектов микрогравитации. До и после 6-месячного космического полета (КП) космонавтов вращали на мини-центрифуге VVIS, установленной в Звездном городке. При этом также исследовалась выраженность вестибуло-вегетативных рефлексов.

На секции «Нейронаука» немецкие ученые представили ряд докладов по результатам поисковых аналоговых исследований. Специалисты из Кельнского спортивного университета S. Dern, S. Schneider изучали возможное влияние ИГ на нейрокогнитивные и нейроаффективные показатели.

В работе приняли участие 16 мужчин-добровольцев. До, во время и после вращения на центрифуге короткого радиуса при различных режимах исследовались ЭЭГ. До и после ИГ оценивались когнитивная работоспособность и настроение. Авторы отмечают, что прерывистый режим вращения по пять 3-минутных интервалов по 2 Gz с краткими остановками на отдых не вызывал никаких психофизиологических изменений и, по их мнению, может представлять интерес как метод профилактики для дальнейших исследований.

Исследователи из Университета Фрайбурга (Ritzmann R. et al.) изучали влияние марсианской, лунной и гипергравитации на равновесие при нейромускулярной и кинематической оценке с целью выявить зависящие от гравитации модуляции в сенсорном контроле и исследовать, подходит ли тренировка равновесия в качестве меры профилактики в условиях ИГ. Основной вывод по результатам исследования – тренировка равновесия может быть рекомендована для условий космоса как мера противодействия постуральным нарушениям.

Группа бельгийских ученых (van Ombergen A. et al.) при участии Е.С. Томиловской (ИМБП РАН) представила результаты измерений с помощью магнитно-резонансной визуализации (MRI) пластичности мозга, вызванной параболическими полетами. Исследования, проведенные с участием 11 добровольцев, впервые принимавших участие в параболических полетах, показали, что изменение гравитации влияет на структуру мозга и, возможно, на области мозга, которые играют важную роль в интеграции нейросенсорной информации (вестибулярной, визуальной, проприоцептивной).

Ю.А. Бубеев (ИМБП), В. Johannes (DLR) и др. привели данные стабильности ЭЭГ в КП членов экипажей МКС-16–25. Проанализировано около 60 файлов с электрофизиологическими данными.

Авторы утверждают, что факторы КП вызывают подавление альфа-активности головного мозга.

На секции «Программирование» были заслушаны доклады, в известной мере определяющие стратегию развития космической медицины и биологии на ближайшие годы.

Директор ГНЦ РФ – ИМБП РАН И.Б. Ушаков говорил о неизбежности перехода от орбитальных космических полетов к межпланетным и необходимости в подготовительный период реализовать профилактическую роль медицины и биологии в продвижении амбициозных программ пилотируемой космонавтики. Докладчик указал на необходимость увеличения усилий по исследованию наиболее важных предполагаемых рисков:

- генетический и метаболический риски;
- риски неблагоприятной динамики физического состояния и расстройств работоспособности экипажа;
- риск заболеваний;
- физиологические и гигиенические риски длительного пребывания в изменяющейся газовой среде.

По мнению автора, от реализации превентивной стратегии космической медицины и биологии во многом зависит развитие космической индустрии в настоящем и будущем.

Представитель Европейского космического агентства M. Zell посвятил свое выступление изложению программы ЕКА ELIPS, планирующей исследование человека в длительных КП. Автор утверждает, что будущие цели космического исследования предполагают отправку человека и роботов за пределы околоземной орбиты и организацию постоянного доступа к объектам космического исследования, таким, как Луна, астероиды и Марс. Для достижения этой цели начато космическое исследование на Международной космической станции (МКС), которое призвано координировать человеческие и робототехнические исследования, приведя в будущем, помимо других целей за пределами околоземной орбиты, к полетам человека на Марс.

Достижение этих амбициозных исследовательских целей требует от исследователей развития скоординированных человеческих и робототехнических возможностей.

Для преодоления новых трудностей активно готовится Европейская программа по физическим наукам и наукам о жизни (ELIPS), которая выполняет роль куратора для финансируемых ЕКА медико-биологических исследований. ЕКА постоянно выполняет большую экспериментальную программу на борту МКС, в рамках которой исследуются последствия воздействия длительного КП на человека, фундаментальные механизмы наблюдаемых изменений и возможные меры профилактики. Это включает в себя также большое количество экспериментов в



6-й Международный конгресс «Медицина в космосе и экстремальных условиях» (Space Earth). Общий вид исторического зала Meistersaal (Большой зал)



В президиуме конгресса, справа налево: И.Б. Ушаков (директор ИМБП РАН), Л.М. Смирнова (переводчик), W. Paloski (Director HRP NASA) директор пилотируемых исследовательских программ



Вице-президент РАН академик А.И. Григорьев (справа) награждает dr. Peter Preu (Германия) медалью Ю.А. Гагарина Федерации космонавтики России (ФКА) за большой вклад в успешное развитие российско-немецкого сотрудничества в области космической медицины и биологии



В первом ряду, слева направо: космонавт Б.В. Моруков, астронавт Ш. Микай, космонавт С.Н. Рязанский с немецкими коллегами из организационного комитета

области иммунологии на клеточном уровне, а также исследования космической радиации средствами дозиметрических измерений и облучения органических образцов в открытом космосе. К тому же эксперименты выполняются и в разнообразных наземных комплексах, и параболических полетах.

Европейское космическое агентство также постоянно проводит исследования на «Конкордии» по длительной изоляции, а также участвовало вместе с международными партнерами в программе «Марс-500», проведенной в ИМБП.

Немецкая программа по космическим наукам о жизни (доложили G. Reyters et al.) управляется Немецким аэрокосмическим центром (DLR) как космическим агентством. Для выполнения этой программы DLR предоставляет инфраструктуру и необходимые полетные возможности. DLR имеет контракты с немецкой космической индустрией на разработку инновационных исследовательских комплексов и способов использования так называемых малых полетных возможностей, как, например, вертикальный стенд, звуковые ракеты и параболические полеты. МКС используется в рамках немецкого участия в программе ESA по микрогравитации или посредством сотрудничества с Россией. Также немецкому научному сообществу интересны возможности использования китайских космических аппаратов, таких, как Shenzhou, и планируемой китайской космической станции.

Научные достижения стали возможны благодаря исследованиям на МКС и наземным исследованиям, таким, как «Марс-500». Важным направлением деятельности является применение полученных знаний и разработок в клинической практике и реабилитации, а также в спорте и производственной медицине. Результаты последних опросов ученых еще раз доказали, что у немецкого научного сообщества есть интерес к космическим наукам о жизни, что открывает большие перспективы для немецкой программы по космическим наукам о жизни.

Комплексный и многосторонний доклад представили наши американские коллеги из Национального управления США по аэронавтике и исследованию космического пространства (NASA), посвятив его годовым полетам NASA/Роскосмос.

W. Paloski и J. Charles рассказали о программе NASA по исследованию человека (HRP), которая имеет целью разработку мер профилактики здоровья и работоспособности человека, обеспечение знаниями, технологиями и способами для безопасного, надежного и продуктивного исследования человеком космоса за пределами околоземной орбиты. Основным средством, по мнению авторов, является МКС, которая предоставляет ученым и врачам беспрецедентную возможность исследовать и оптимизировать безопасность, здоровье, работоспособность астронавтов во время длительного КП с большим количеством характеристик будущих полетов в глубокий космос.

J. Charles рассказал о текущих и будущих планах по исследованиям на МКС, представил текущий статус 1-й годовой экспедиции NASA/Роскосмос на МКС. M. Shelhamer от имени NASA предложил провести еще 6 годовых экспедиций на МКС, включая интеграцию исследований остальных партнеров. L. Leveton объяснила роль и значение размещенных на Земле аналогов для исследований, чтобы предусмотреть риски в более эффективной и своевременной манере, чем на МКС. Она рассказала об исследованиях с изоляцией в уже существующих комплексах, в том числе о возможностях нового комплекса в космическом центре Джонсона. R. Cromwell рассказала о недавних многосторонних усилиях по координации аналоговых исследований для сравнения их результатов вне зависимости от места нахождения.

P. Norsk рассказал о новых усилиях по оценке практической значимости ИГ в разработке будущих космических кораблей.

Американские специалисты представили краткий обзор текущей и планируемой работы по программе HRP и ее партнеров по использованию МКС и соответствующих наземных аналогов по сокращению медико-биологических рисков астронавтов в исследовательских миссиях за пределами околоземной орбиты. МКС, по их мнению, предоставляет уникальную площадку для таких исследований. Текущие планы по использованию МКС истекают в 2020 г., хотя NASA предполагает продлить работу на ней до 2024 г. Маловероятно, что какая-либо космическая станция будет обладать такой же доступностью и широкими возможностями, как МКС. Успех будущих космических исследований требует эффективной координации и международной эксплуатации МКС и наземных аналогов.

О.И. Орлов и соавт. считают международное сотрудничество фактором успеха в реализации глобальных космических проектов.

Активное развитие космической биологии и медицины представляет собой яркий пример объединения усилий многих стран для реализации одной общей задачи – освоения дальнего космоса. ИМБП на протяжении долгих лет успешно реализует международные проекты с космическими агентствами, научными учреждениями и фирмами около 50 стран мира.

Основными направлениями сотрудничества являются:

1. Совместная разработка научной аппаратуры.
2. Медицинское обеспечение полетов (при этом осуществляется медобеспечение как астронавтов, так и космических туристов), включая работу в международных медицинских органах.
3. Разработка и реализация программ совместных научных исследований на пилотируемых и беспилотных космических аппаратах.
4. Совместное проведение наземных модельных экспериментов.

Подобные исследования вносят значительный вклад в развитие работ по освоению дальнего космоса. Для наиболее эффективного решения вопросов, связанных с жизнью в космосе, с учетом планов долговременных пилотируемых дальних КП требуется консолидация усилий научного сообщества. Для эффективной координации и реализации подобных работ необходимо создание международных центров космических исследований на базе крупнейших научно-исследовательских организаций. Такие центры должны объединять ученых и специалистов, работающих в области космических наук о жизни и связанных с ними научных областях, как из научных организаций и университетов стран, которые являются членами космических программ, так и организаций из развивающихся стран, которые не имеют доступ к программам космических исследований. Центр будет также объединять ресурсы организаций и иметь наземную инфраструктуру для проведения согласованных экспериментальных программ. Такой центр позволит не только исследовать влияние факторов КП на организм, эффективность средств и методов профилактики действия этих факторов, отработать процедуру отбора и подготовки экипажей, организацию и координацию совместных действий менеджмента и ученых различных организаций и стран, но также должен использоваться для внедрения новейших космических технологических разработок в практику народного хозяйства на Земле.

Влиянию длительного КП на автоматическую регуляцию гемодинамической, респираторной и сердечной функций, а также выяснению механизмов адаптации сердечно-сосудистой и дыхательной систем отдельных космонавтов был посвящен доклад И.И. Фунтовой и соавт. на сессии «Кардиоваскулярная система». В рамках космического эксперимента «Пневмокард» на МКС учеными ИМБП при поддержке DLR были обследованы 25 российских космонавтов. Средняя продолжительность КП составляла $181,4 \pm 12$ дней. Авторы смогли показать постепенно увеличивающееся напряжение регуляторных систем вследствие сниженного функционального резерва, по данным частоты сердечных сокращений. Эти эффекты связаны физиологической регуляцией организма и были стабильными у космонавтов, которые летали повторно с интервалом в несколько лет. Результаты исследования показали также связь между предполетной регуляцией и послеполетной ортостатической устойчивостью, что может быть использовано для предотвращения послеполетных расстройств.

Е.В. Фомина и соавт. (ИМБП) в докладе на основании полученных данных утверждают, что алгоритмы локомоции и интенсивность опорной реакции являются основой для индивидуализации профилактических мер против негативного воздействия микрогравитации.

По мнению авторов из Мюнхенского университета (В. Yi et al.) и ИМБП РАН (М.П. Рыкова и соавт.), проект «Марс-500», моделирующий полет на Марс и обратно, представил редкий шанс исследовать вопрос реадaptации иммунной системы астронавтов после возвращения на Землю после длительной космической миссии: как иммунная система справляется с внешними трудностями и требованиями, смогут ли они и как быстро снова адаптироваться к обычной среде обитания? Решение этого вопроса, по мнению авторов, позволит предотвратить потенциально высокий риск заболеваний, связанных с иммунными функциями после длительных КП, как последствия раннего возвращения к нормальной жизни на Земле.

Результатам исследований нейроэндокринной и иммунной реакции организма 12 космонавтов во время и после космических миссий посвятили свой доклад А. Chouker (Университет Мюнхена) и Б.В. Моруков (ИМБП). Биологические маркеры стресса показали значительное повышение реакции на психонейроэндокринный стресс и показатели иммунологической защиты против бактерий и грибков. Иммунологическая защита против вирусных инфекций показала скрытую антивирусную адаптивную иммунную реакцию.

Новые подходы к экспериментам по космической клеточной физиологии предложили ученые ИМБП во главе с Л.Б. Буравковой. По их мнению, понимание влияния микрогравитации и других факторов КП на клетки – один из краеугольных камней для идентификации физиологических механизмов, которые вовлечены в адаптацию. Необходимым методом анализа функционального состояния множества клеточных процессов является флуориметрия. В условиях КП для проведения таких исследований следует иметь небольшой портативный прибор, нетоксичные долговременные датчики, корректную регистрацию измерений и возможность хранения данных. Всем этим требованиям, по мнению авторов, отвечает прибор FLUOR-K (высокоточный, небольшой, автономный, двухканальный программируемый флуориметр) с экспедиции № 39S. Помимо флуориметрических измерений, FLUOR-K позволяет регистрировать температуру и гравитационную нагрузку, которая является главным фактором, влияющим на анализируемые объекты в КП. Этим прибором можно проводить мониторинг дифференциального флуоресцентного сигнала из клеточного органоида, человеческих и животных клеток, одноклеточных водорослей, бактерий во время длительных экспериментов на борту пилотируемых космических кораблей и станций (космический корабль «Союз-ТМА», российский сегмент МКС) и биологических спутников («Бион», «Фотон»).

Разработке принципиально новых средств профилактики для межпланетных полетов, одним из которых может быть создание ИГ при помощи центрифуги короткого радиуса действия, посвятила

свое выступление М.И. Колотева в соавторстве с О.И. Орловым (ИМБП). Был проведен ретроспективный анализ данных наземных исследований (ИМБП, Россия, 1963–1992 гг.) по проблемам ИГ с длительным вращением мужчин в специальном комплексе.

Авторы пришли к заключению, что среди основных средств в системе профилактики может рассматриваться создание ИГ при помощи центрифуги короткого радиуса как на МКС, так и на пилотируемых объектах.

Российские (И.Б. Козловская с соавт.) и американские (V. Resche et al.) ученые провели пилотную версию совместного исследования «Полевой тест» по определению функциональных возможностей, уровня физической работоспособности и состояния основных физиологических систем 4 российских космонавтов впервые после завершения длительных КП. Предварительно полученные результаты исследования подтвердили осуществимость, полезность и безопасность проведения тестирования как можно раньше после приземления. Программа эксперимента будет продолжена и расширена.

К важной и весьма актуальной проблеме – нарушению зрения у американских астронавтов – стремились привлечь внимание присутствующих специалисты NSBRI (США) D. Donoviel, J. Sutton. Для выяснения вопроса, действительно ли внутричерепное давление повышается во время КП, американский институт поддерживает разработку и клиническую проверку ряда инновационных неинвазивных диагностических приборов, которые потенциально могут быть в дальнейшем использоваться в интенсивной терапии на Земле.

Международная команда из DLR, ИМБП, НПО «Энергия» привела результаты совместных исследований работоспособности и надежности работы российских космонавтов при ручной стыковке космических кораблей к орбитальным станциям («Мир», МКС). По мнению специалистов, в связи с увеличением тренировочных сессий, работоспособность на МКС значительно улучшилась, что повысило безопасность экспедиций.

На конгрессе был заслушан широкий круг докладов об исследованиях жизнедеятельности человека в различных экстремальных условиях и климатогеографических зонах, в том числе в тропиках, субтропиках, на Севере России и в Антарктике.

Так Т. Kjellstrom (Малайзия – Новая Зеландия) представил ключевой доклад о воздействии жары на здоровье, работоспособность человека, рисках сопровождающих этот процесс, – симптомы перегрева, тепловой удар; необходимости разработки профилактических мер.

Несколько докладов были посвящены исследованиям в области спортивной и гипербарической медицины.

Участники конгресса представили большое количество новых технологических разработок, которые могут широко применяться не только в КП, но и в других областях практической медицины.

Инновационному значению современных космических программ в области наук о жизни посвятили свой доклад А.И. Григорьев и О.И. Орлов. Авторы подчеркнули, что научные исследования в области космической медицины расширили знания о здоровом человеке, критериях нормы и резервных возможностях организма, о влиянии гипокинезии на состояние функциональных систем организма, о клинике, терапии кинетозов, остеопороза, двигательных и ортостатических расстройств и др.

Космическая медицина постоянно обогащает медицинскую практику и, в свою очередь, много получает от достижений медицинской науки и практики.

По мнению ученых, комплексные мультидисциплинарные исследования и международное сотрудничество позволяют вывести космические науки о жизни на инновационный уровень и способствуют более быстрому и эффективному решению главных научных задач.

Важной составной частью конгресса было проведение под эгидой Международной академии астронавтики и Международной астронавтической федерации (руководитель направления наук о жизни в обеих организациях О.И. Орлов) совещания рабочих исследовательских групп: SG2.12 – эффективность различных физиологических мер профилактики для дезадаптации в КП (J. Charles, И.Б. Козловская), HANA – координация аналоговых полетных исследований человека.

Представителю международной рабочей группы по наукам о жизни (ISLSWG) J. Charles (NASA) поручено подготовить проект соглашения о проведении совместных проектов. Присутствующие обсудили ход подготовки и участие в 20-м Международном симпозиуме «Человек в космосе» в Праге.

Участники конгресса высоко оценили уровень проведения встречи и представленных докладов, выразили надежду на дальнейшее успешное и плодотворное сотрудничество в области медицины в космосе и экстремальных условиях.

Поступила 27.01.2015

THE 6TH INTERNATIONAL CONGRESS «MEDICINE IN SPACE AND EXTREME ENVIRONMENTS»

Belakovsky M.S.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2015. V. 49. № 3. P. 61-67

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

Бадакву Анатолия Михайловича

Васильеву Оксану Николаевну

Добрые вам пожелания и плодотворного сотрудничества
с нашим журналом!