ABИAKOCMИЧЕСКАЯ 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 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 Сорокин О.Г., к.м.н. 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 АНРК (Казахстан) Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany) Gharib C., Ph.D., professor (France) Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

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», с 1991 г. по настоящее время – «Авиакосмическая и экологическая 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 21.09.2015.
Подписано в печать 19.10.2015.
Формат 60 × 84 1/8.
Гарнитура Таhoma.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 8,37.
Тираж 250 экз.
Заказ № 293.

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

Содержание Contents

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Котовская А.Р., Фомина Г.А., Сальников А.В. Изменение состояния вен нижних конечностей космонавтов в длительных космических полетах

5 Kotovskaya A.R., Fomina G.A., Salnikov A.V. Change in the condition of lower limb veins in cosmonauts on long-duration missions

Пастушкова Л.Х., Кусто М.-А. (Custaud M.-A.), **11** Кононихин А.С., Бржозовский А.Г., Дмитриева Л.Е., Доброхотов И.В., Тийс Е.С., Ларина И.М. Изменения протеома мочи здорового человека во время 21-суточной антиортостатической гипокинезии

11 Pastushkova L.Kh., Custaud M.-A., Kononikhin A.S., Brzhozovsky A.G., Dmitrieva L.E., Dobrokhotov I.V., Tiis E.S., Larina I.M. Modification of urine proteome in healthy human during 21-day bed rest

Давыдов Б.В, Степанова Г.П., Кривицина З.А., **17** Воронцов А.Л., Воронков Ю.И. Оценка биохимических показателей крови при велоэргометрии

17 Davydov B.V., Stepanova G.P., Krivitsyna Z.A., Vorontsov A.L., Voronkov Yu.I. Investigation of blood biochemical indices during bicycle ergometry

Пасекова О.Б., Степанова Г.П., Воронков Ю.И. **21** Межполушарные различия показателей спектральной мощности альфа-ритма энцефалограммы при велоэргометрии

21 Pasekova O.B., Stepanova G.P., Voronkov Yu.I. Interhemispheric differences between encephalography alpha spectral power indices during bicycle ergometry

Куликов В.П., Осипов И.С., Трегуб П.П. **25** Оптимальные параметры воздействия гиперкапнической гипоксии для увеличения резистентности к острой гипоксии

25 Kulikov V.P., Osipov I.S., Tregub P.P. Optimal hypercapnic hypoxia conditions for increasing resistance to acute hypoxia

Ездакова М.И., Андреева Е.Р., Гурьева Т.С., **29** Дадашева О.А., Орлова В.С., Буравкова Л.Б. Влияние гипоксии и ростовых факторов на ангиогенную активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток

Ezdakova M.I., Andreeva E.R., Gurieva T.S., Dadasheva O.A., Orlova V.S., Buravkova L.B. Effects of hypoxia and growth factors on the angiogenic activity of multipotent mesenchymal stromal cells

Иванов А.А., Молоканов А.Г., Шуршаков В.А., Булынина Т.М., Ляхова К.Н., Северюхин Ю.С., Абросимова А.Н., Ушаков И.Б. Модификация физических параметров и радиобиологических характеристик протонного пучка элементами радиационной защиты космического корабля

Ivanov A.A., Molokanov A.G., Shurshakov V.A., Bulynina T.M., Liakhova K.N., Severiukhin Yu.S., Abrosimova A.N., Ushakov I.B. Modification of the proton beam physical parameters and radiobiological characteristics by elements of spacecraft radiation protection

Яснецов В.В., Мотин В.Г., Яснецов Вик.В., **43** Карсанова С.К., Иванов Ю.В., Чельная Н.А. Исследование противогипоксического и антиамнестического действия мелатонина у животных

43 Yasnetsov V.V., Motin V.G., Yasnetsov Vik.V., Karsanova S.K., Ivanov Yu.V., Chelnaya N.A. Studies of the antihypoxic and antiamnestic effects of melatonin in animals

Клинические исследования

Clinical Investigations

Сухотерин А.Ф., Пащенко П.С., Плахов Н.Н., **49** Журавлев А.Г. Роль симпато-адреномедуллярной системы в формировании адаптации летчиков к летной нагрузке

Sukhoterin A.F., Pashchenko P.S., Plakhov N.N., Zhuravlev A.G. Role of the sympathoadrenomedullary system in formation of pilot's adaptation to flight loads

Кузьмина А.Ю. Скрининг-тестирование ишемической болезни сердца у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы

54 *Kuzmina A.Yu.* Screening-evaluation of the cardiac artery disease in civil pilots of the senior age group

Соловьева К.Б., Долбин И.В. Пороговые значения основных параметров суточного профиля артериального давления у мужчин Заполярья с изолированной клинической артериальной гипертензией

63 Solovieva K.B., Dolbin I.V. Threshold values of main parameters of the blood pressure diurnal profile in men with isolated clinical arterial hypertension living beyond the Arctic circle

Информация

Information

Боровик А.С., Прилуцкий Д.А., Попов Д.В., **69** Фадин В.Г., Шарова А.П., Виноградова О.Л. Аппаратно-пограммный комплекс для тестирования и тренировки мышц плечевого пояса в массовом спорте и восстановительной медицине

Borovik A.S., Prilutskii D.A., Popov D.V., Fadin V.G., Sharova A.P., Vinogradova O.L. Hardware-software complex for testing and training of the muscles of the shoulder girdle in mass sport and regenerative medicine

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 613.693.+611.14:611.98:001.8

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КОСМОНАВТОВ В ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

Котовская А.Р., Фомина Г.А., Сальников А.В.

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

В статье приведены изменения основных показателей состояния вен нижних конечностей у 35 космонавтов в ходе 6-месячных космических полетов (КП). Установлены достоверное уменьшение объема голени у всех космонавтов и значительное увеличение емкости и растяжимости вен. Изменения скорости наполнения вен голени имели различную направленность: у большинства космонавтов (26 человек, 74 %) она снижалась, у остальных (9 человек, 26 %) — увеличивалась. Повышение емкости, растяжимости вен, а также увеличение скорости их наполнения могут привести к снижению ортостатической устойчивости (ОУ). Установленные изменения состояния вен нижних конечностей являются одним из патофизиологических механизмов снижения ОУ человека в КП.

Ключевые слова: космический полет, невесомость, гемодинамика, вены, патофизиологические механизмы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 5-10.

Снижение ортостатической устойчивости (ОУ) человека после космических полетов (КП) является очевидным фактом для всех исследователей, работающих в области космической медицины. Вместе с тем патофизиологические механизмы снижения ОУ в КП до сих пор до конца не ясны. Еще в 1971 г. французские ученые R. Grandpierre et al. [1] впервые предположили, что первопричиной ухудшения ОУ является снижение тонуса и эластичности вен в сочетании с уменьшением тонуса периваскулярных тканей нижних конечностей человека. Эту точку зрения разделял и известный российский ученый Л.Л. Шик [2]. Российский ученый В.М. Хаютин и соавт. [3], не отвергая роли емкостных сосудов в снижении ОУ, полагали, что главная причина заключается в изменениях резистивных сосудов. Важно подчеркнуть, что практически все исследователи полагали, что в снижении ОУ важную роль играли изменения именно венозной гемодинамики [4-6]. Необходимость изучения влияния невесомости на венозную гемодинамику была очевидной, но не было необходимой для этого бортовой аппаратуры. Возможности для более точной оценки состояния венозного кровообращения в КП появились с созданием французской бортовой

аппаратуры Эхограф и Физиолаб, с помощью которых в условиях невесомости были выполнены эхографические исследования магистральных вен в различных областях тела человека (1982–1995), и начато изучение состояния вен нижних конечностей методом окклюзионной плетизмографии голени (1996-1999). Наиболее ярким проявлением изменений вен нижних конечностей в условиях невесомости было значительное и статистически достоверное увеличение максимальной венозной емкости [7]. Эти данные были получены при обследовании сравнительно небольшого количества космонавтов (11 человек). Необходимо было продолжить изучение влияния невесомости на состояние вен нижних конечностей в длительных КП на РС МКС. В 2000-2010 гг. Национальным центром космических исследований Франции (CNES) при участии российских специалистов был разработан бортовой комплекс медицинской аппаратуры Кардиомед, предназначенный для медицинского контроля российских космонавтов на российском сегменте (РС) Международной космической станции (МКС). Важной частью этого комплекса является прибор Плетизмограф. Исследования состояния вен нижних конечностей методом окклюзионной плетизмографии с помощью комплекса Кардиомед выполняются у российских космонавтов – членов экипажей МКС, начиная с июля 2010 г. по настоящее время. В связи с изложенным, было оправданным провести анализ многолетних исследований венозной гемодинамики нижних конечностей человека в КП, проведенных на орбитальной станции (ОС) «Мир» и РС МКС.

Цель исследования: определить изменения основных показателей состояния вен нижних конечностей космонавтов в ходе 6-месячных КП.

Задачи: определить индивидуальные и средние величины венозной емкости, растяжимости вен и скорости их наполнения у космонавтов на Земле до полета и в ходе длительного пребывания в невесомости; установить в ходе длительных КП сроки появления и динамику изменений со стороны каждого из основных показателей состояния вен нижних конечностей.

Методика

Исследования состояния вен нижних конечностей методом окклюзионной плетизмографии голени выполнены до, во время и после КП у 35 космонавтов в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст 43.9 ± 1.01 года, выполнивших полеты на ОС «Мир» (10 человек) и РС МКС (25 человек). Большинство космонавтов участвовали в КП длительностью около полугода. Средняя продолжительность пребывания в невесомости у них составила 166.7 ± 3.7 сут. Предполетные обследования всех космонавтов выполнялись дважды, за 60 и 30 сут до КП. Во время полета космонавтов на ОС «Мир» первые исследования состояния вен нижних конечностей выполнялись в течение первых 2 недель КП и далее повторялись с периодичностью 1,5-2 месяца. На РС МКС исследования выполнялись на 2-м и 5-м месяцах КП. После КП исследования выполнялись на 1-е сутки, а затем на 7 – 9-е сутки после посадки. Всего выполнено 207 исследований, из них 99 - в условиях невесомости.

На Земле, до и после полета, исследования проводили при горизонтальном положении тела обследуемого. Голень располагалась на уровне гидростатически индифферентной точки тела. В условиях невесомости исследования выполнялись при свободном положении тела обследуемого. Методика и схема окклюзионного теста подробно изложены в предыдущей публикации [8].

По плетизмограмме определялись 3 типа показателей, характеризующих состояние вен нижних конечностей, а именно:

Венозная емкость: абсолютная венозная емкость – изменение объема голени (ОГ) в мл на каждой ступени теста; относительная венозная емкость – изменение ОГ на каждой ступени теста в % к исходному ОГ перед началом теста (Δ OГ/ОГ·100).

Растяжимость вен при окклюзионном тесте обычно оценивается по отношению наполнения вен к окклюзионному давлению (ОД), а за ОД принимается давление в окклюзионной манжете. Это отношение ΔV голени / $P_{\text{оккл}}$ называется венозным комплаенсом. На самом же деле ОД, т.е. давлением, препятствующим оттоку крови и вызывающим ее депонирование в сосудах выше места окклюзии, является разница между давлением в манжете и исходным венозным давлением. Если речь идет о нескольких обследованиях одного и того же человека и все обследования выполняются в одинаковых условиях, то исходным венозным давлением, как правило, пренебрегают, так как имеет место одинаковая величина ошибки для всех обследований. Если же исследования выполняются в разных условиях, при которых венозное давление заведомо различно (например, одна часть исследований - в условиях гравитации, а другая - в условиях невесомости), величина исходного венозного давления должна учитываться. Поэтому был введен новый показатель, отражающий растяжимость вен в одинаковом для всех исследований диапазоне изменений ОД, — индекс растяжимости вен — отношение относительной венозной емкости при увеличении ОД от 20 до 60 мм рт. ст. к ΔОД (40 мм рт. ст.) — в % / мм рт. ст. [8].

Скорость наполнения вен — средняя скорость увеличения ОГ на каждой ступени теста от момента создания ОД до достижения максимального наполнения вен («плато» на кривой ОГ), в мл/мин; и скорость артериального притока — скорость увеличения ОГ в первые 20 с от момента создания ОД на каждой ступени теста, в мл/мин. Для определения относительной венозной емкости перед плетизмографическим обследованием вен у каждого обследуемого космонавта измерялся ОГ с помощью устройства ИЗОГ (ИЗмеритель Объема Голени). Более подробно методика измерения ОГ изложена в статье [8].

Для регистрации изменений ОГ при частичной дозированной окклюзии вен нижних конечностей на уровне нижней трети бедра использовался прибор Плетизмограф с пневматическими окклюзионной и измерительными манжетами, входивший на ОС «Мир» в состав комплекса Физиолаб, а на РС МКС — в состав комплекса Кардиомед (оба комплекса — Франция, CNES). Принцип работы прибора основан на регистрации изменений ОГ с помощью пневматической измерительной манжеты при создании дозированного ОД в области нижней трети бедра. Во время исследования кривая и цифровые значения изменений ОГ при окклюзионном воздействии выводились на экран компьютера и сохранялись на жестком диске.

Зарегистрированные во время исследований данные обрабатывались в электронном виде с помощью специализированной программы PhysioPost, разработанной специалистами CNES (Франция). Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с вычислением средних значений, стандартного отклонения и стандартной ошибки средних значений. Статистическая достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (t) и по вероятности ошибки «нулевой» гипотезы (p). Различия считались достоверными при р < 0,05.

Методика исследований была рассмотрена и одобрена Биоэтической комиссией Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем РАН. Все обследуемые были ознакомлены с методикой исследований и подписали Информированное согласие на участие в исследованиях.

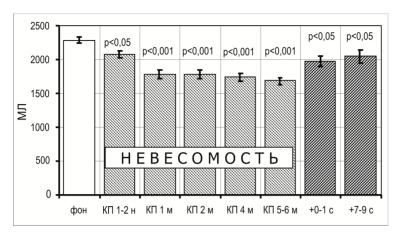
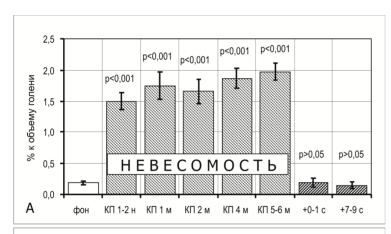


Рис. 1. Изменения объема голени космонавтов на протяжении 6-месячных космических полетов и в послеполетный период. *Условные обозначения:* КП — космический полет; 1-2 н — 1-2-я неделя полета, 1 м, 2 м, 4 м, 5-6 м — месяц полета; +0-1 с, +7-9 с — сутки после посадки; p < 0.001 — различие с фоновыми данными достоверно, вероятность ошибки менее 0.1 %; p < 0.05 — вероятность ошибки менее 5 %



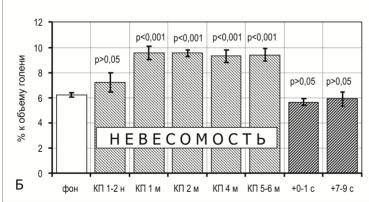


Рис. 2. Изменения относительной емкости вен голени у космонавтов на протяжении 6-месячных космических полетов и в послеполетный период А – при ОД = 10 мм рт.ст., Б – при ОД = 60 мм рт.ст. Условные обозначения: КП – космический полет; 1-2 н – 1-2-я неделя полета, 1 м, 2 м, 4 м, 5-6 м – месяц полета; +0-1 с, +7-9 с – сутки после посадки; ОД – окклюзионное давление; p < 0,001 – различие с фоновыми данными достоверно, вероятность ошибки менее 0,1 %; p < 0,05 – вероятность ошибки менее 5 %; p > 0,05 – различие статистически недостоверно

Результаты и обсуждение

Измерения ОГ, выполненные в первые 2 нед КП, показали, что ОГ уменьшился на 10–12 % от предполетной величины. Далее в ходе КП отмечено дальнейшее заметное уменьшение ОГ на 15–25 % по сравнению с данными до КП. Следует отметить, что в 1-ю неделю после окончания КП наблюдалась тенденция к восстановлению ОГ, однако до 7–9-го дня после полета этот показатель был статистически достоверно ниже предполетных величин (рис. 1).

Полагаем, что изменения ОГ являются в первую очередь следствием перераспределения жидких сред организма в верхнюю половину тела и гипогидратации тканей ног. Значительное уменьшение ОГ в невесомости обусловило особое внимание к изменениям относительной венозной емкости, т.е. параметру, в значительной степени зависящему от противодавления окружающих вены тканей [2].

Венозная емкость в невесомости увеличивалась у всех космонавтов. Изменения наполнения вен при ОД = 10 мм рт. ст. (А) и при ОД = 60 мм рт. ст. (Б) в динамике на протяжении 6-месячных КП представлены на рис. 2.

Как показано на рис. 2, А, наполнение вен при ОД = 10 мм рт. ст. в невесомости многократно возрастало, причем уже на первых 2 нед КП, и далее на всем протяжении КП оставалось на повышенном уровне. Это свидетельствует о том, что в невесомости, во-первых, снижается противодавление окружающих вены ног тканей, т.е. увеличивается так называемая зона свободной растяжимости вен. Во-вторых, это указывает на снижение давления в венах голени в условиях невесомости, что создает благоприятные условия для увеличения венозной емкости. На Земле венозное давление в сосудах ног человека в горизонтальном положении равно 7-9 мм рт. ст., значит, ОД = 10 мм рт. ст. практически равно венозному давлению и поэтому не может вызвать депонирования крови выше места окклюзии. Если в КП ОД = 10 мм рт. ст. оказалось достаточным для создания препятствия оттоку крови, то это означает, что венозное давление было существенно ниже этого уровня. Показательна также динамика наполнения вен при ОД = 60 мм рт. ст. (рис. 2, Б). Наполнение вен при ОД = 60 мм рт. ст. начинало повышаться уже в первые 2 нед КП, но максимальных

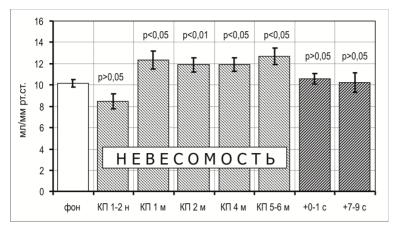
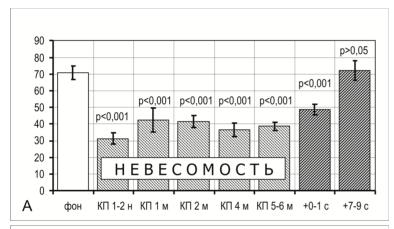


Рис. 3. Изменения растяжимости вен голени у космонавтов на протяжении 6-месячных космических полетов и в послеполетный период. Условные обозначения: КП — космический полет; 1-2 н — 1-2-я неделя полета, 1 м, 2 м, 4 м, 5-6 м — месяц полета; +0-1 с, +7-9 с — сутки после посадки; p < 0.01 — различие с фоновыми данными достоверно, вероятность ошибки менее 1 %; p < 0.05 — вероятность ошибки менее 5 %; p > 0.05 — различие статистически недостоверно



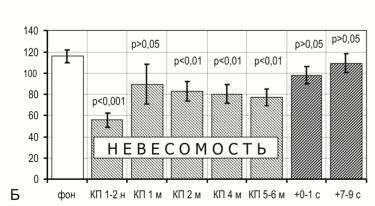


Рис. 4. Типичные изменения средней скорости наполнения вен голени (A) и скорости артериального притока (Б) у космонавтов на протяжении 6-месячных космических полетов и в послеполетный период. Условные обозначения: КП – космический полет; 1-2 н – 1-2-я неделя полета, 1 м, 2 м, 4 м, 5-6 м – месяц полета; +0-1 с, +7-9 с – сутки после посадки; p < 0.001 – различие с фоновыми данными достоверно, вероятность ошибки менее 0.1 %; p < 0.01 – вероятность ошибки менее 1 %; p > 0.05 – различие статистически недостоверно

значений достигало в период с 30-х по 60-е сутки пребывания в невесомости. Далее на протяжении 6-месячных КП этот показатель изменялся незначительно, т.е. происходила его стабилизация на новом, повышенном уровне. Увеличение венозной емкости наблюдалось у всех космонавтов, но выраженность изменений венозной емкости в невесомости была индивидуально различной. После возвращения космонавтов на Землю показатели венозной емкости при различных величинах ОД быстро возвращались к предполетному уровню. Это означало, что в условиях земной гравитации распределение жидких сред организма и давление в венах ног возвращались к первоначальному, предполетному состоянию.

Растяжимость вен. В первые 2 нед КП растяжимость вен, в отличие от относительной емкости, не увеличивалась. Повышение растяжимости возникало позже, начиная с 1-го месяца пребывания в невесомости, и далее сохранялось на всем протяжении КП (рис. 3). Обращает на себя внимание, что повышение растяжимости вен во время КП совпадало по времени с увеличением венозной емкости до максимальных величин для каждого космонавта. Повышение растяжимости венозных стенок приводило к дополнительному увеличению емкости венозного русла в области голени. После завершения КП растяжимость вен ног у большинства космонавтов в течение недели возвращалась к фоновым значениям и не имела статистически значимых отличий от предполетных данных. Выраженность изменений растяжимости вен у разных космонавтов во время КП и после его окончания была индивидуально различной.

Скорость наполнения вен. У большинства космонавтов (74 % обследованных) в условиях невесомости средняя скорость наполнения вен и скорость артериального притока показателя существенно снижались, что логично, так как при перераспределении крови в сосуды верхней половины тела скорость наполнения сосудов нижних конечностей уменьшалась (рис. 4). Таким образом, типичным для большинства космонавтов является снижение скорости наполнения вен нижних конечностей в невесомости.

Вместе с тем у 26 % космонавтов (9 человек) происходило повышение скорости наполнения вен в ходе КП. Время появления признаков увеличения скорости наполнения вен было индивидуально различным. Так, из этих 9 космонавтов у 3 повышение

скорости наполнения отмечено в первой половине полета (до 3 мес КП), а затем скорость наполнения снижалась, у 4 - во второй половине полета (3 и более мес КП), и только у двух космонавтов скорость наполнения вен была повышена на всем протяжении пребывания в невесомости. При этом ни у одного из этих 9 космонавтов повышение скорости наполнения вен не наблюдалось «изолированно», а только на фоне увеличения емкости и растяжимости вен. В 1-ю неделю после КП увеличение скорости наполнения вен наблюдалось гораздо чаще, чем во время КП (в 50 % обследований), причем даже у тех космонавтов, у которых во время полета повышения этого показателя не было отмечено. Иными словами, изменения скорости наполнения вен у космонавтов в невесомости имели различную направленность.

Таким образом, проведенные исследования позволили определить изменения основных показателей состояния вен нижних конечностей у 35 космонавтов в ходе 6-месячных КП. Установлено, что у всех космонавтов в невесомости происходило достоверное и значительнее снижение ОГ, увеличение венозной емкости и растяжимости вен голени. Изменения скорости наполнения вен имели различную направленность: у большинства космонавтов (26 человек, 74 %) скорость наполнения вен снижалась, а у меньшинства (9 человек, 26 %) – увеличивалась.

В целом изменения основных показателей состояния вен голени в невесомости приводили к ухудшению кровообращения в нижних конечностях космонавтов. Эти нарушения позволяют понять причину возникновения у многих космонавтов в ходе длительных КП ощущения «холода и зябкости в ногах, и особенно в ступнях». Поэтому космонавты в КП вынуждены носить теплые носки.

Если рассматривать полученные данные с точки зрения их возможного влияния на снижение ОУ человека вследствие длительного пребывания в невесомости, то увеличение емкости и растяжимости вен может оказывать прямое влияние на снижение ОУ. В этой ситуации важным и значительным фактором становится скорость наполнения вен. Снижение скорости наполнения вен является положительным фактом, так как это в какой-то мере компенсирует увеличение емкости и растяжимости вен. В этой ситуации организм человека получает дополнительное время для адаптации к ортостатическому воздействию. Но если скорость наполнения вен увеличивается, то одновременное включение 3 факторов: увеличения емкости, растяжимости и скорости наполнения вен ног - неминуемо приведет к значительному снижению ОУ космонавтов.

Выводы

- 1. В ходе 6-месячных КП у всех космонавтов происходило достоверное снижение ОГ, достоверное и значительное увеличение емкости и растяжимости вен.
- 2. Изменения скорости наполнения вен голени космонавтов имели различную направленность: у большинства космонавтов (26 человек, 74 %) она снижалась, а у остальных (9 человек, 26 %) увеличивалась.
- 3. В первые 2 нед пребывания в невесомости наблюдалось уменьшение ОГ, увеличение венозной емкости и, у большинства космонавтов, снижение скорости наполнения вен. После 1-го месяца пребывания в невесомости к этим изменениям присоединялось увеличение растяжимости вен.
- 4. Установленные значительные и достоверные изменения состояния вен нижних конечностей являются одним из патофизиологических механизмов снижения ОУ человека в КП.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН 65.1.

Список литературы

- 1. Grandpierre R., Colleu M., Hauttement J.L. et al. Intérêt et movens d'étude de la circulation sanguine périphérique an apesanteur // Proceedings of IV international symposium «Human in space» (Erevan, 1971). M., 1974. P. 125–141.
- 2. Шик Л.Л., Сергеева К.А., Моисеев В.А. Изучение причин ортостатической неустойчивости // Проблемы космической биологии. М., 1975. Т. 31. С. 157–164.
- Shik L.L., Sergeeva K.A., Moiseev V.A. Investigation of reasons of orthostatic instability // Problems of space biology. Moscow, 1975. V. 31. P. 157–164.
- 3. *Хаютин В.М., Шендеров С.М., Захаров А.Г., Рогоза А.Н.* Ортостатическая неустойчивость кровообращения: роль детренированности резистивных сосудов // Косм. биол и авиакосм. мед. 1984. Т. 18. № 4. С. 4–12.

Hayutin V.M., Shenderov S.M., Zakharov A.G., Rogoza A.N. Orthostatic instability of blood circulation: the role of resistive vessels detraining // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1984. V. 18. № 4. P. 4–12.

- 4. Buckey J.C., Lane L.D., Levine B.D. et al. Orthostatic intolerance after spaceflight // J. Appl. Physiol. 1996. V. 81. N° 1. P. 7–18.
- 5. Bungo H.W. The cardiopulmonary system // Space physiology and medicine. 2nd ed. / A.E. Nicogossian, C. Leach-Huntoon, S.L. Pool, eds. 1989. P. 179–201.
- 6. *Tyberg J.V., Hamilton V.R.* Orthostatic hypotension and the role of changes in venous capacitance // Med. Sci. Sport Exerc. 1996. V. 28. P. 29–32.

7. Фомина Г.А., Котовская А.Р., Талавринов В.А. и др. Состояние вен нижних конечностей в кратковременных и длительных космических полетах (по данным окклюзионной плетизмографии) // Орбитальная станция «Мир». 2002. Т. 2. Гл. 8. С. 510–519.

Fomina G.A., Kotovskaya A.R., Talavrinov V.A. et al. Condition of the lower limbs veins of in the short-term and long-term space flights (according to occlusive plethysmography data) // Orbital station «Mir». 2002. V. 2. Ch. 8. P. 510–519.

8. Котовская А.Р., Фомина Г.А., Сальников А.В., Ярманова Е.Н. Разработка методологии изучения вен нижних конечностей космонавтов в практике космической медицины // Авикосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 6. С. 5—9.

Kotovskaya A.R., Fomina G.A., Salnikov A.V., Yarmanova E.N. Development of methodology for the study of the lower limbs veins of cosmonauts as regards to the practice of space medicine // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. N_2 6. P. 5–9.

Поступила 05.02.2015

CHANGE IN THE CONDITION OF LOWER LIMB VEINS IN COSMONAUTS ON LONG-DURATION MISSIONS

Kotovskaya A.R., Fomina G.A., Salnikov A.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 5–10

The paper reports changes in the main parameters of the lower limb veins in 36 cosmonauts in the course of 6-month space missions. Major reduction in the leg volume was shown in all cosmonauts, as well as a significant increase of venous capacity and compliance. Rate of vein filling exhibited different trends, i.e. decreased in the majority of cosmonauts (n = 26, 74 %) and increased in the rest (n = 9, 26 %). Increases in venous capacity, compliance and filling rate may impact orthostatic stability (OS). These changes are among the pathophysiological mechanisms of the OS loss in space flight.

Key words: space mission, microgravity, hemodynamics, veins, pathophysiological mechanisms.

УДК 577.2

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОТЕОМА МОЧИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА ВО ВРЕМЯ 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Пастушкова Л.Х.¹, Кусто М.-А. (Custaud M.-A.)², Кононихин А.С.¹, Бржозовский А.Г.¹, Дмитриева Л.Е.¹, Доброхотов И.В.¹, Тийс Е.С.³, Ларина И.М.¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем PAH, Москва ²Angers University, Angers, France

³Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН,

г. Новосибирск

E-mail: barjik@mail.ru

Методом протеомики на основе масс-спектрометрии исследованы образцы мочи 8 здоровых добровольцев - участников 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ). При протеомном анализе проводили трипсинолиз в растворе с последующими жидкостной хроматографией и тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS), а также выполняли обработку спектров при помощи биоинформатических программ. На основе 221 IPI-индексов белков со значением Score от 24 до 1700 было выявлено 169 различных белков. Установление молекулярных функций, биологических процессов и клеточных компонентов как локусов функционирования определенных белков проводили с использованием базы данных UniProt-GOA. Сети ассоциативных взаимодействий были построены с помощью программы BiNGO. Были выявлены 14 белков, преимущественно осуществляющих свои функции в сердечно-сосудистой системе. Проведена их аннотация и рассмотрена динамика частоты выявления на протяжении эксперимента. На основе биологических функций данных белков сделаны предположения о возможной активизации различных биологических процессов в динамике АНОГ.

Ключевые слова: антиортостатическая гипокинезия, протеом мочи, сердечно-сосудистая система.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 11-16.

Одним из способов оценки состояния физиологических систем организма человека в условиях микрогравитации являются протеомные исследования биологических сред: мочи, крови и ее составляющих (плазма, сыворотка), конденсата выдыхаемого воздуха. Анализ протеома с помощью новейших технологических платформ и биоинформатических методов используется в диагностике различных заболеваний, для выявления закономерностей функционирования клеток, в том числе для выявления новых межбелковых взаимодействий.

Благодаря простоте получения образцов и их последующей подготовки к масс-спектрометрическому анализу моча представляет собой исключительно удобный биологический материал для использования в клинической диагностике, а также для теоретических исследований. Отмечают, что именно в области исследований протеома мочи, протеомика достигла наиболее впечатляющих успехов в плане практического использования ее достижений [1].

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) — это наземная модель, воспроизводящая основные физиологические эффекты продолжительного воздействия микрогравитации на организм. Этот строгий постельный режим, при котором устанавливается отрицательное положение продольной оси тела относительно горизонтального положения, можно использовать до года [2].

Основными воздействующими факторами в АНОГ являются гиподинамия и перераспределение жидких сред организма вдоль продольной оси тела [3], важными следствиями чего являются взаимообусловленные реакции со стороны различных систем организма. Так, например, было показано, что 8-часовая АНОГ вызывает увеличение кровенаполнения головы и области груди на 6-9 % (p < 0,05) по сравнению с исходным горизонтальным положением. Дальнейшее пребывание в условиях АНОГ сопровождается развитием компенсаторно-адаптивных реакций, характеризующихся главным образом уменьшением общего объема циркулирующей плазмы и перемещением объемов крови от живота и нижних конечностей [4]. Длительное воздействие АНОГ приводит к отрицательному балансу жидкости и электролитов, снижению содержания общего белка и альбумина [5]. В эксперименте с 20-суточной АНОГ отмечалось снижение концентрации С-реактивного белка. Снижение уровня α-2-глобулинов наблюдались во время 370-суточной АНОГ, эта тенденция отмечалась и в период восстановления. Вероятно, эти изменения связаны с нарушением синтеза плазматических белков в печени [6]. В ходе длительной гипокинезии наблюдали повышение базальных уровней адренокортикотропного гормона, β-эндоформина, антидиуретического гормона, активности ренина плазмы и активацию синтеза кортикостероидов, более выраженную для минералокортикоидов [7].

Поскольку помимо космических полетов гиподинамия характерна для современного образа жизни населения индустриально развитых стран, она является одним из факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), в том числе из-за того, что предоставляет благоприятные условия для развития резистентности к инсулину и дисфункции эндотелия, даже при относительно коротком периоде бездействия.

Задачей статьи явился анализ изменений белкового состава мочи, индуцированных условиями АНОГ, протеомными методами на основе масс-спектрометрии, а также определение значения этих изменений для функций сердечно-сосудистой системы.

Методика

21-суточная антиортостатическая гипокинезия

В эксперименте с 21-суточной АНОГ участвовали 8 здоровых молодых мужчин в возрасте от 20 до 44 лет. Обследуемые добровольно находились в течение 21 сут в антиортостатическом положении, с углом наклона продольной оси тела относительно горизонтального положения 6°. Исследования проведены в контролируемых условиях жизнедеятельности добровольцев и выполнены на базе исследовательского центра MEDES во Франции, Тулуза. Обследованная группа не подвергалась никаким дополнительным воздействиям, направленным на предупреждение развивающихся адаптивных сдвигов в физиологических системах, получала стандартный рацион питания с контролируемым содержанием всех нутриентов, пищевой состав рационов отвечал рекомендациям ВОЗ. Водопотребление учитывалось.

Объектом исследования служили образцы мочи 8 добровольцев. Моча для протеомных исследований собиралась ежедневно за 7 дней до начала эксперимента, на 5, 16, 21-е сутки АНОГ, а также на 1, 3 и 6-й день периода реадаптации.

Пробоподготовка образцов мочи и их анализ

После выделения фракции мочи и измерения ее объема из нее отбирали образец, который центрифугировали 10 мин при 4 °C, 2000 g с целью удаления загрязнений (крупных мертвых клеток, их фрагментов). Из обработанных таким образом проб отбирали надосадочную фракцию, которую замораживали при температуре -80 °C для длительного хранения. В дальнейшем замороженные образцы размораживали при комнатной температуре, после чего повторно центрифугировали 10 мин при 4 °C, 2000 g. Надосадочную жидкость отбирали и концентрировали с помощью ультрацентрифужных пробирок Amicon Ultra Ultracel 3 k до 20-кратного уменьшения объема супернатанта. Полученный

таким способом образец высушивали в вакуумном концентраторе.

Для проведения масс-спектрометрического анализа проводилась пробоподготовка, состоящая из стандартных этапов: восстановления, алкилирования, осаждения белка и протеолиза с использованием трипсина [8].

Полученную полипептидную смесь разделяли при помощи жидкостной хроматографии и затем анализировали на масс-спектрометре.

Анализ образцов проводили на системе, состоящей из хроматографа Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc., Санта-Клара, США) и гибридного масс-спектрометра LTQ-FT Ultra (Thermo, Бремен, Германия). Для хроматографии использовали колонку с обращенной фазой ReproSil-Pur C18 (диаметр частиц — 3 мкм, диаметр пор — $100\ \text{Å}$, Dr. Maisch GmbH, Аммербух-Энтринген, Германия), изготовленную с использованием капилляра-эмиттера (Pico-tip, New Objective Inc., США).

Масс-спектрометрический анализ фракций пептидов осуществлялся при помощи программы Xcalibur (Thermo Electron, Бремен, Германия) в 2-стадийном режиме автоматического измерения спектров.

Список из точных масс пептидов и масс их фрагментов использовали для поиска и идентификации белков по базе данных IPI-human (международные индексы белков, International Protein Indices) (version 3.65; 86 379 sequences; 34 740 770 residues) при помощи программы Mascot (Matrix Science, Лондон, Великобритания; version 2.0.04). Для определения молекулярных функций (МF), биологических процессов (ВР) и клеточных компонентов (СС) как источников/локусов функционирования определенных белков использовалась база данных UniProt-GOA. Построение сетей ассоциативных взаимодействий проводилось с помощью программы BiNGO.

Всего в образцах мочи 8 здоровых мужчин был выявлен 221 различный IPI индекс белков со значением Score от 24 до 1700. После идентификации белков, выполненной по базе данных UniProt KB, оказалось, что всего в образцах мочи 8 добровольцев было достоверно обнаружено 169 содержащих уникальные последовательности аминокислот, присущих только одному белку человека.

Постоянно присутствующие в моче белки

В динамике эксперимента в образцах, собранных на всех временных точках, было выявлено 6 постоянных белков: эпидермальный фактор роста, белок АМВР, остеопонтин, уромодулин, простагландин-Н2 D-изомераза, сывороточный альбумин. Как показано ранее, часть из этих белков выявлялась также и при других воздействиях: в длительной изоляции, до и после космических полетов, до и после «сухой» иммерсии [9]. Возможно, они формируют список

Таблица

Частота выявления в образцах мочи белков, преимущественно осуществляющих свои функции в ССС

Название белков		Сроки исследования						
		5	16	21	+1	+3	+6	
Альбумин* (ALB, MB 69,367 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Церулоплазмин* (CP, MB 122,205 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Эндотелиальный рецептор протеина С* (PROCR, MB 26,671 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Калликреин-1* (KLK1, MB 28,890 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Кининоген-1* (KNG1, MB 71,957)	+	+	+	+	+	+	+	
Остеопонтин* (SPPI, MB 35,423 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Простагландин-H2 D-изомераза* (PTGDS, MB 21,029 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Несекреторная рибонуклеаза* (RNASE2, MB 18,354 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Простат-специфический антиген* (KLK3, MB 28,741 Da)	+	+	+	+	+	+	+	
Кадгерин II (CDH2, MB 99,809 Da)	-	+	-	+	+	-	-	
Урокиназный активатор плазминогена (PLAU, MB 48,507 Da)	-	+	-	-	-	-	-	
Цистатин-С (CST3, MB 15,799 Da)		+	+	+	+	-	-	
Гамма-глутамилтранспептидаза 1 (GGT1, MB 61,41 Da 0)		-	-	-	-	+	+	
Тиоредоксин (TXN, MB 11,737 Da)	-	-	+	+	+	-	-	

Примечание. «-» – данный белок не выявляется в пробах мочи всех добровольцев; «+» – данный белок в них выявляется; * – постоянно выявляемые в моче белки.

постоянно присутствующих в моче белков, выявляемых при различных экстремальных воздействиях.

Для понимания значимости этих находок была выполнена ручная аннотация этих белков.

Так, оказалось, что остеопонтин может функционировать как регуляторный переключатель активации или ингибирования минерализации костной ткани [10]. Биологические функции уромодулина связывают с водно-электролитным балансом [11].

Связанные с функциями ССС белки и процессы

В данном эксперименте было выявлено 14 белков, осуществляющих свои функции в ССС и участвующих в 142 процессах. Построение ассоциативной сети молекулярных взаимодействий с помощью программы BiNGO позволило объединить белки в 13 групп.

Далее был проведен анализ частоты выявления данных белков в образцах, собранных в процессе эксперимента (табл.).

Постоянно присутствующих в моче белков, выполняющих свои функции в ССС во время АНОГ, было обнаружено 9 (альбумин, церулоплазмин, эндотелиальный рецептор протеина С, калликреин-1, кининоген-1, остеопонтин, простагландин-Н2 D-изомераза, несекреторная рибонуклеаза, простатспецифический антиген). У добровольцев, участников эксперимента, среди постоянных белков обнаруживался белок простатспецифический

антиген, представляющий собой калликреинподобную протеазу, которая секретируется преимущественно эпителиальными клетками предстательной железы. Среди белков мочи добровольцев в АНОГ, преимущественно осуществляющих свои функции в ССС, присутствует цистатин С, выявляемый во время эксперимента и в 1-е сутки периода восстановления. Цистатин С отмечен в качестве высокочувствительного маркера тяжести сердечно-сосудистых расстройств, выявляемый независимо от других кардиомаркеров, таких, как сердечные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок. Согласно данным, полученным Patel, высокие уровни цистатина С могут быть связаны с повышенной массой левого желудочка и концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка [12].

Во время эксперимента отмечался определенный дрейф частоты выявления кадгерина II: он выявлялся на 5-е сутки эксперимента, затем исчезал на 16-е и затем вновь появлялся в конце эксперимента, на 21-е сутки АНОГ и 1-е сутки восстановления. На 3-и и 6-е сутки восстановительного периода он не обнаруживался в моче. Кадгерины I и II групп представляют собой гликопротеиды, участвующие в Са⁺-зависимой межклеточной адгезии и взаимодействующие с актиновым цитоскелетом, а также принимающие участие во внутриклеточной сигнализации [13]. Гамма-глютамилтранспептидаза — микросомальный

фермент, который встречается во многих паренхиматозных органах, участвуя в обмене аминокислот. Он катализирует перенос гамма-глутамилового остатка с гамма-глутамилового пептида на аминокислоту или другой пептид, а также на иной субстрат [14]. Появление его на 3-и и 6-е сутки после эксперимента, возможно, связано с изменением рациона питания.

Интересна динамика частоты выявления в моче тиреодоксина. Он определялся в образцах мочи добровольцев в 1-е, а также на 16-е и 21-е сутки АНОГ, а затем исчезал. Отмечено, что данный белок является специфичным для 1-х суток после космического полета. TRXs экспрессируются почти во всех тканях организма, включая кардиомиоциты, они имеют важное значение для жизнеспособности клетки [15]. TRX является многофункциональным стресс-индуцируемым белком, который защищает клетки от различных видов повреждений. Считается. что при сердечно-сосудистой патологии уровень TRX1 в сыворотке крови значительно возрастает, причем не только при обострении ишемической болезни сердца [16]. TRXs обильно экспрессируются в эндотелии сосудов; в ответ на отклонение редокс-гомеостаза его уровень многократно увеличивается [17]. Кроме того, экспрессия TRX в эндотелии ив макрофагах возрастает у пациентов с атеросклерозом. Было показано, что TRX способен ингибировать медиаторы воспаления и снижать активность инфильтрации ткани макрофагами. Известно, что процессы перекисного окисления липидов имеют универсальный характер в патогенезе многих заболеваний и являются показателями стабильности гомеостаза. Эксперименты, проведенные на крысах при моделировании гравитационно-зависимого перераспределения жидких сред (вывешивание в антиортостатическом положении за хвост), показали, что через 28 сут в тканях головного мозга животных повышается уровень маркеров окислительного стресса [18]. Было также отмечено увеличение активности экспрессии генов, ответственных за синтез продуктов, подавляющих активные формы кислорода у мышей, которые были доставлены на Землю после 13-дневного полета шаттла (STS-118) [19]. По данным А.А. Маркина (2001), после длительных космических полетов в крови обнаруживаются признаки ингибирования процессов перекисного окисления липидов: снижаются концентрации диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, достоверно увеличиваются уровни липидного антиоксиданта токоферола. В 1-е сутки реабилитационного периода наблюдается также снижение общей антиоксидантной активности [20]. Установлено также, что в 0-е сутки периода восстановления в крови космонавтов, совершивших полеты продолжительностью до 196 сут на МКС, отмечается значительное угнетение процессов свободнорадикального окисления липидов на фоне существенного повышения

концентрации токоферола [21]. Тиоредоксин, как белок ССС, может индуцироваться стрессом, а также гипоксемией. Показано, что в моче космонавтов этот белок выявляется только в 1-е сутки восстановительного периода [22]. Возможно, он появляется в моче космонавтов и ранее, однако возможности исследовать белковую композицию мочи в образцах, полученных во время космического полета, пока нет.

Известно, что функциональная недогруженность организма человека в условиях микрогравитации приводит к снижению мышечного тонуса, сопровождающегося уменьшением энерготрат на локомоции. Уменьшение мышечной деятельности и устранение гидростатического компонента давления крови влияют на работу сердца и на функциональное состояние сосудистой стенки [23]. Адаптация организма к условиям невесомости или моделируемому на Земле характерному перераспределению жидкостных сред организма в значительной степени проявляется в реакциях ССС и ее регуляторных механизмов [24]. Исследования функциональной способности системы кровообращения, выполненные при проведении ортостатической пробы, показали снижение ударного (в среднем на 20-40 %) и минутного (в среднем на 8-22 %) объемов сердца, увеличение ЧСС (в среднем на 10-30 уд/мин), среднего систолического АД (на 12 мм рт. ст.) и увеличение диастолического АД (в среднем на 3-18 мм рт. ст.). Данные изменения направлены на поддержание определенного уровня системного давления крови в условиях функциональной нагрузки. G.C. Butleretal et al. регистрировали снижение ортостатической устойчивости уже после 4 ч пребывания добровольцев в АНОГ [25]. Р.М. Баевским (2003), обобщившим результаты многочисленных исследований, показано, что при 7-суточной АНОГ наблюдаются достоверные изменения показателей, отражающих электрофизиологические свойства миокарда, свидетельствующие о появлении начальных признаков электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков. Изменения амплитудных и временных характеристик зубца Р связаны с продолжительной нагрузкой объемом правых отделов сердца во время АНОГ на фоне изменений уровня активности симпатической нервной системы, а изменения комплекса QRS, по-видимому, отражают имевшее место во время АНОГ повышение рабочей нагрузки на левые отделы сердца, обусловленное увеличением периферического сосудистого сопротивления. Проведение активной ортостатической пробы после АНОГ позволило выявить значительное увеличение (в 2 раза) степени нарастания амплитуды QRS (TotQRS). Механизмы снижения ортостатической устойчивости в условиях гипокинезии, рассматривающиеся как многофакторный процесс, включают: уменьшение объема внеклеточной жидкости и циркулирующей крови; перераспределение сосудистого тонуса; снижение роли периферического мышечного сердца, снижение эффективности мышечной помпы в гемоциркуляции; повышение растяжимости вен голени и уменьшение градиента давления в венозной системе большого круга кровообращения; образование зоны свободной растяжимости, ослабление рефлекторных антигравитационных механизмов ССС; изменение нейроэндокринной регуляции циркуляторного гомеостаза [26]. По крайней мере, часть этих механизмов может действовать с участием белков, выявленных в нашем исследовании.

Выводы

- 1. Из 221 выявленных во время 21-суточной АНОГ белков, 14 принимают участие в осуществлении функций ССС.
- 2. Четырнадцать белков, преимущественное выполнение биологических функций которых связывается с ССС, участвуют в многочисленных биологических процессах, число которых в соответствии с базой данных UniProt-GOA для нашего списка белков составило 142. Из них наибольшее число процессов связано с регуляцией (30), гемостазом (22), ответом на различные стимулы (21).
- 3. Полученные данные пополняют объем знаний о молекулярных основах деятельности ССС в условиях гипогравитации.
- 4. Анализ биологических функций белков, преимущественно выполняющих свои биологические функции в ССС и выявленных в моче добровольцев в АНОГ, позволил предположить, что в начальный период эксперимента активизируются процессы свертывания крови, протеолиза, фибринолиза, регуляции клеточной адгезии, поддержания гомеостаза. В дальнейшем, возможно, становятся более активными процессы протеолиза, обмена олигосахаридов. В восстановительный период последовательно активизируются процессы, связанные с метаболизмом коллагена и затем - системы комплемента. Позднее усиливаются процессы, которые обеспечивают взаимодействие клеток сосудистой стенки друг с другом для поддержания ее целостности, процессы восстановления в местах адгезивных межклеточных контактов, связанные с актиновым цитоскелетом.

Работа частично поддержана грантом РФФИ №15-04-02463 и грантом НШ- 371.2014.4.

Список литературы

1. He J.C., Chuang P.Y., Ma'ayan A., Iyengar R. Systems biology of kidney diseases // Kidney Int. 2012. V. 81. \mathbb{N}^{0} 1. P. 22–39.

- 2. Lathers C.M., Charles J.B. Comparison of cardiovascular function during the early hours of bed rest and space flight // J. Clin. Pharmacol. 1994. V. 34. № 5. P. 489–499.
- 3. Ларина И.М., Попова И.А., Михайлов В.М. и др. Гормональные механизмы обеспечения мышечной работы во время длительной антиортостатической гипокинезии // Физиология человека. 1999. Т. 25. № 3. С. 117–124.

Larina I.M., Popova I.A., Mikhaylov V.M. et al. Hormonal mechanisms of ensuring muscular work during a long antiorthostatic hypokinesia // Fiziologiya cheloveka. 1999. V. 25. № 3. P. 117–124.

- 4. Lobachik V.I., Abrosimov V.V., Zhidkov D.K., Endeka S.V. Hemodynamic effects of microgravity and their ground-based simulations // Acta Astronaut. 1991. V. 23. P. 35–40.
- 5. Ларина И.М., Суханов Ю.В., Лакота Н.Г. Механизмы ранних реакций водно-электролитного обмена у человека в различных наземных моделях эффектов микрогравитации // Авиакосм. и экол. мед. 1999. Т. 33. \mathbb{N}^{9} 4. С.17–23.

Larina I.M., Sukhanov Yu.V., Lakota N.G. Mechanisms of early reactions of a water and electrolytic exchange at the person in various land models of effects of a microgravity // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 1999. V. 33. Nº 4. P. 17–23.

6. Ларина О.Н. Белковый состав плазмы крови человека и животных при космических полетах и моделировании воздействия невесомости: Автореф.дис. ... канд. биол. наук. М., 1992.

Larina O.N. The protein composition of human blood plasma and animals in space flight simulation and effects of weightlessness: Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk. Moscow, 1992.

7. Воробьев Д.В., Ларина И.М., Гончарова А.Г. Особенности реакций гипофизарно-надпочечниковой системы у мужчин и женщин в условиях длительной антиортостатической гипокинезии // Тез. Докл .ХІ конф. по косм. биологии и авиакосм. медицине (Москва, 22–26 июня 1998 г.). М., 1998. Т. 1. С. 174.

Vorobyev D.V., Larina I.M., Goncharova A.G. Features of reactions of the pituitary-adrenal system in men and women in conditions of prolonged antiorthostatic hypokinesia // Abstr. of XI Conference on Space Biology and Aerospace Medicine (Moscow, 22–26 June 1998). Moscow, 1998. V. 1. P. 174.

- 8. Fliser D., Wittke S., Mischak H. Capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for clinical diagnostic purposes // Electrophoresis. 2005. V. 26. № 14. P. 2708–2716.
- 9. Пастушкова Л.Х., Киреев К.С., Кононихин А.С. и др. Постоянные белки мочи здорового человека в эксперименте с 520-суточной изоляцией // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т.48. № 1. С. 48–54.

Pastushkova L. Kh., Kireev K.S., Kononikhin A.S. et al. Constant proteins of urine of the healthy person in experiment with 520-day isolation // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 1. P. 48–54.

- 10. Penescu M., Purcarea V.L., Sisu I., Sisu E. Mass spectrometry and renal calculi // J. Med. Life. 2010. V. 3. \mathbb{N}° 2. P. 128–136.
- 11. Rampoldi L., Scolari F., Amoroso A. et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease // Kidney Int. 2011. V. 80. № 4. P. 338–347.
- 12. Patel P.C., Ayers C.R., Murphy S.A. et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study // Circ. Heart Fail. 2009. V. 2. N° 2. P. 98–104.
- 13. *Махнева Н.В., Белецкая Л.В.* Экспрессия молекул клеточной адгезии кадгеринового комплекса и их роль в диагностике при аутоиммунных буллезных дерматозах // Фундамент. исследования. 2012. № 1. С. 59–63.

Mahneva N.V., Beletskaya L.V. Cell expression of adhesion molecules of cadherin complex and their role in the diagnosis of autoimmune bullous dermatosis // Fundamentalnye issledovaniya. 2012. Nº 1. P. 59–63.

14. *Северин Е.С.* Биохимия: Учеб. для вузов. 5-е изд., испр. и доп. / Е.С. Северин, ред. М., 2013.

Severin E.S. Biochemistry: Textbook for higher schools. 5th ed., rev. and add. / E.S.Severin, ed. Moscow, 2013.

- 15. Hashemy S.I. The Human Thioredoxin System: Modifications and Clinical Applications // Iran J. Basic Med. Sci. 2011. V. 14. N_2 3. P. 191–204.
- 16. Miyamoto S., Kawano H., Sakamoto T. et al. Increased plasma levels of thioredoxin in patients with coronary spastic angina // Antioxid Redox Signal. 2004. V. 6. No 1. P. 75–80.
- 17. Landmesser U., Drexler H. Endothelial function and hypertension // Cur. Opinion in Cardiol. 2007. V. 22. № 4. P. 316–320.
- 18. Chen H.L., Qu L.N., Li Q.D. et al. Simulated microgravity-induced oxidative stress in different areas of rat brain // Sheng Li Xue Bao. 2009. V. 61. № 2. P. 108–114.
- 19. Baqai F.P., Gridley D.S., Slater J.M. et al. Effects of spaceflight on innate immune function and antioxidant gene expression // J. Appl. Physiol. 2009. V. 106. № 6. P. 1935–1342.
- 20. *Маркин А.А., Журавлева О.А.* Биохимическое исследование крови. Послеполетные клинико-физиологические исследования // Орбитальная станция «Мир» М., 2001. Т. 1. С. 606–612.

Markin A.A., Zhuravleva O.A. Biochemical blood test. Postflight medicine and physiological researches // Space station «Mir». Moscow, 2001. V. 1. P. 606–612.

21. Журавлева О.А., Моруков Б.В., Маркин А.А. и др. Интенсивность перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты в реадаптационном периоде после длительных полетов на международной космической станции // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 3. С. 92–97.

Zhuravleva O.A., Morukov B.V., Markin A.A. et al. Intensionof lipidsperoxideoxidation of and a condition of antioxidant protection system in the readaptation period after long flights at the International space station // Fiziologiya cheloveka. 2011. V. 37. Nº 3. P. 92–97.

- 22. Pastushkova L.Kh., Valeeva O.A., Kononikhin A.S. et al. Changes in urine protein composition in human organism during long term space flights // Acta Astronaut. 2012. V. 81. P. 430–434.
- 23. *Михайлов В.М.* Гипокинезия как фактор риска в экстремальных условиях // Авиакосм. и экол. мед. 2001. T. 35. N 2. C. 26-31.

Mikhaylov V.M. Hypokinesia as a risk factor in extreme conditions // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2001. V. 35. № 2. P. 26–31.

24. Григорьев А.И., Баевский Р.М. Концепция здоровья и космическая медицина. М., 2007.

Grigoriev A.I., Bayevsky R.M. Concept of health and space medicine. Moscow, 2007.

- 25. Butler G.C., Xing H.C., Northey D.R., Hughson R.L. Reduced orthostatic tolerance following 4 h head-down tilt // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1991. V. 62. № 1. P. 26–33.
- 26. *Баевский Р.М.* Концепция физиологической нормы и критерии здоровья // Рос. физиол. журн. 2003. № 4. C. 473–487.

Bayevsky R.M. Concept of physiological norms and criteria of health // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal. 2003. № 4. P. 473–487.

Поступила 17.06.2015

MODIFICATION OF URINE PROTEOME IN HEALTHY HUMAN DURING 21-DAY BED REST

Pastushkova L.Kh., Custaud M.-A., Kononikhin A.S., Brzhozovsky A.G., Dmitrieva L.E., Dobrokhotov I.V., Tiis E.S., Larina I.M.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 11–16

Mass spectromy-based proteomics was employed to analyze urine from 8 normal volunteers for a 21-day bedrest study (BR). The analysis included trypsinolysis in solution prior to liquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), and spectra processing using the bioinformatics tools. Relying on 221 IPI-indices with Score from 24 to 1700, 169 different proteins were identified. Molecular functions, biological processes and cell components as the loci of certain protein functioning were determined with the help of UniProt-GOA. Associative interactions networks were constructed using BiNGO. There were 14 proteins identified that are functional in the cardiovascular system mostly. They were annotated and dynamics of their occurrence throughout the experiment was considered. Grounding on the biological functions of these proteins, an assumption of eligible activation of different biological processes during BR was made.

Key words: bed rest, urine proteome, cardiovascular system.

УДК 613.693+612.4

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ

Давыдов Б.В.^{1, 2}, Степанова Г.П.¹, Кривицина З.А.¹, Воронцов А.Л.¹, Воронков Ю.И.¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва ²НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва E-mail: gallog15@mail.ru

Проведенные исследования показали, что физическая работа (велоэргометрия) вызывала изменение биохимического статуса мужчин-добровольцев. На 5-й минуте после начала велоэргометрии в капиллярной крови наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы, повышение содержания магния, фосфора и особенно молочной кислоты. Активность креатинфосфокиназы и концентрация триглицеридов достоверно не отличались от исходных значений. Направленность изменений исследованных показателей была одинаковой как в положении лежа, так и в положении сидя. Полученные результаты показали, что для оценки адаптационных возможностей организма к физическим нагрузкам биохимические исследования могут существенно дополнять физиологические и нейрофизиологические исследования. Примененный в данной работе метод «сухой химии» может эффективно использоваться в условиях космического полета в качестве экспресс-метода оценки биохимических показателей организма.

Ключевые слова: велоэргометрия, физическая нагрузка, длительные орбитальные полеты, молочная кислота, лактат, глюкоза, магний, фосфор, креатинфосфокиназа, триглицериды, биохимический анализ, «сухая химия».

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 17—20.

Длительные орбитальные и в перспективе межпланетные полеты требуют всесторонней объективной оценки функционального состояния экипажа непосредственно членами экспедиции. Известно, что в основе физиологических реакций, в том числе на физическую нагрузку, лежат различные биохимические процессы, поэтому для оценки функциональной готовности желательно непосредственно на борту определять и биохимические параметры.

Вместе с тем во внеземных условиях определенную сложность представляет выполнение технических требований, предъявляемых к таким методам исследования. Для проведения биохимических исследований желательно использовать капиллярную кровь из пальца, чтобы минимизировать нанесение травмы обследуемому и упростить манипуляцию забора крови в экспедиционных условиях. При выполнении анализа должны соблюдаться следующие условия: максимальная портативность аппаратуры,

отсутствие жидких реагентов, минимальный объем и простота манипуляций, небольшое время проведения анализа.

Этим требованиям отвечает так называемая сухая химия [1], при которой химическая реакция между компонентами исследуемой биологической жидкости и компонентами химически активной зоны измерительной пластины (полоски) протекает в капиллярном слое, а капиллярные явления в условиях микрогравитации и в условиях Земли сопоставимы [2]. Масса аппаратуры для проведения таких исследований составляет 5,4 кг, реактивы представлены сухими полосками, масса которых малозначима (десятки граммов). Время выполнения анализа от забора крови до получения результата не превышает 15 мин. Капля капиллярной крови наносится на гигроскопичную реакционную поверхность полоски с последующим помещением ее в аппарат для считывания результата. Возможен сбор крови из пальца микропипеткой в закрытый микроконтейнер (размеры не превышают 1 см) с последующим помещением пробы в аппарат. Анализ и считывание результатов происходят автоматически. Простота проведения анализа делает его доступным для выполнения даже неспециалистом.

Цель работы: оценить методом «сухой химии» информативность биохимических показателей для оценки адаптационных возможностей организма при физической нагрузке.

Методика

Обследовано 26 мужчин-добровольцев в возрасте от 20 до 47 лет. Исследования проводили в положении лежа и сидя. С целью выявления возможных изменений метаболизма в организме в процессе физических нагрузок на велоэргометре определяли следующие биохимические показатели: субстраты ферментных реакций (молочная кислота, глюкоза, триглицериды), сами ферменты (креатинфосфокиназа), минеральные вещества (неорганический фосфор, магний). Молочную кислоту определяли в цельной капиллярной крови на приборе Ассиtrend Plus (РОШ, Германия), остальные показатели – в плазме капиллярной крови на биохимическом

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови у добровольцев до и после велоэргометрии (M \pm m) (положение лежа)

Показатель	Глюкоза, ммоль/л	КФК, U/L	Триглицериды, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Норма	4,45 ± 1,15	150 ± 94	1,02 ± 0,46	0.84 ± 0.07	1,13 ± 0,32	1,4 ± 0,4
До	5,9 ± 0,11	135 ± 20,7	1,23 ± 0,17	0.88 ± 0.01	0,90 ± 0,05	2,29 ± 0,16
После	5,2 ± 0,20*	149 ± 21,1	1,46 ± 0,16	0,93 ± 0,02*	1,05 ± 0,04*	7,26 ± 0,49*

Примечание. * – достоверность различий (p < 0,05) в группах до и после велоэргометрии.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у добровольцев до и после велоэргометрии (M \pm m) (положение сидя)

Показатель	Глюкоза, ммоль/л	КФК, U/L	Триглицериды, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Норма	4,45 ± 1,15	150 ± 94	1,02 ± 0,46	0,84 ± 0,07	1,13 ± 0,32	1,4 ± 0,4
До	6,05 ± 0,25	138 ± 30,7	1,11 ± 0,20	0.88 ± 0.01	0,82 ± 0,03	2,27 ± 0,18
После	5,77 ± 0,15	148 ± 31,1	1,04 ± 0,20	0,96 ± 0,01*	1,07 ± 0,05*	7,04 ± 0,61*

Примечание. * – достоверность различий (р < 0,05) в группах до и после велоэргометрии.

анализаторе SpotChem EZ (АРКРЕЙ, Япония). Забор крови из пальца проводили до и на 5-й минуте после физической работы на велоэргометре с непрерывной ступенчато возрастающей (на 25 Вт) нагрузкой [3]. Продолжительность ступени составляла 3 мин. Критериями прекращения нагрузки являлись достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений или наличие других общепринятых изменений показателей. Для расширенного биохимического анализа использовали «Рефлотрон-4».

Результаты и обсуждение

Детально анализируя состояние аэробного и анаэробного обменов при дозированной физической нагрузке, Д.В. Попов и соавт. [4] ввели понятие порога анаэробного обмена (ПАНО), или анаэробный порог, — это мощность циклической нагрузки, при которой регистрируется концентрация лактата в крови, равная 4 ммоль/л [5].

Ранее на борту МКС проводились биохимические исследования, при которых определяли лактат капиллярной крови на 1-й и 5-й минутах восстановления после физической нагрузки в тестах с возрастающей нагрузкой на TVIS (МО-3) и велоэргометре (МО-5) при помощи портативного анализатора «Аккуспорт» [6] для оценки эффективности режимов локомоторных тренировок. До полета уровень лактата капиллярной крови составил около 1,0 ± 0,1 ммоль/л, на 1-й минуте

восстановительного периода после выполнения локомоторного теста он достиг $8,4\pm0,1$ ммоль/л, а на 5-й минуте $-7,4\pm0,1$ ммоль/л [7].

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1. У мужчин-добровольцев к 5-й минуте после физической работы на велоэргометре в положении лежа наблюдалось достоверное (р < 0,01) снижение содержания глюкозы в плазме капиллярной крови на 13 % и достоверное (р < 0,05) повышение концентрации магния на 6 % и неорганического фосфора на 20 % по сравнению с их значениями до проведения нагрузочной пробы. Наибольшие изменения после проведения велоэргометрии отмечали в отношении молочной кислоты. Ее содержание достоверно (р < 0,001) возрастало на 317 % от исходного уровня.

Физическая нагрузка в указанном режиме в положении лежа не оказывала достоверного влияния на активность креатинфосфокиназы и концентрацию триглицеридов в плазме капиллярной крови, хотя проявлялась тенденция к их возрастанию. После проведения велоэргометрии содержание глюкозы, триглицеридов, магния, фосфора и активность креатинфосфокиназы не выходили за пределы значений нормы, а концентрация молочной кислоты в 5,2 раза (р < 0,001) превышала уровень нормы (табл. 1).

При исследовании влияния физической работы на велоэргометре на указанные показатели в положении сидя к 5-й минуте после окончания нагрузки

обнаружили увеличение концентрации магния на 9% (p < 0,001) и неорганического фосфора на 30% (p < 0,001) (табл. 2). При этом содержание молочной кислоты в плазме капиллярной крови увеличилось на 310% (p < 0,001) по сравнению с исходным значением и было выше нормы в 5 раз (p < 0,001). Физическая нагрузка в положении сидя не оказывала достоверного влияния на концентрацию глюкозы, триглицеридов и активность креатинфосфокиназы, наблюдалась лишь тенденция к снижению содержания глюкозы и увеличению активности креатинфосфокиназы. За исключением молочной кислоты, остальные показатели оставались в пределах нормы (см. табл. 2).

Сравнительный анализ влияния физической работы на биохимические показатели к 5-й минуте после окончания нагрузки в положении лежа и сидя показал, что вне зависимости от положения обследуемого наблюдались однотипные изменения субстратов ферментных реакций, креатинфосфокиназы и минеральных веществ: снижение содержания глюкозы, в большей степени в положении лежа, отсутствие достоверных изменений активности креатинфосфокиназы и концентрации триглицеридов, увеличение концентрации магния и фосфора в обоих положениях, сидя и лежа. Наиболее значимо физическая нагрузка на велоэргометре оказывает влияние на уровень молочной кислоты: он существенно повышается практически одинаково как в положении лежа, так и в положении сидя.

Выявленные изменения биохимических показателей при физической работе свидетельствуют о включении энергетического и минерального обменов в механизмы адаптации. Глюкоза является главным лабильным показателем экстренной адаптации. Ее снижение при кратковременной интенсивной физической нагрузке связано с затратами на поддержание энергетического обмена. Начальным этапом метаболизма глюкозы в организме является гликолиз. Этот процесс усиливается при интенсивной физической нагрузке, что связано со значительным возрастанием потребления кислорода мышечной тканью и развитием относительной гипоксии в мышцах [8]. В анаэробных условиях гликолиз заканчивается лактатдегидрогеназной реакцией с образованием молочной кислоты (лактата) и ее концентрация возрастает [9], что и показали проведенные исследования. Повышение содержания фосфора в плазме крови свидетельствует об интенсивном метаболизме АТФ, сопровождающемся высвобождением фосфора. Участие ферментов в осуществлении реакции гликолиза в качестве кофактора проявляется высвобождением магния, что приводит к увеличению его концентрации в крови. Изменения в энергетическом обмене при интенсивной физической нагрузке являются начальными физиологическими механизмами адаптации.

Применение метода «сухой химии» на МКС позволит контролировать не только состояние тренированности и функциональную способность мышечной системы космонавтов, но и своевременно определять возможные биохимические и метаболические нарушения, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы.

Выводы

- 1. У мужчин-добровольцев к 5-й минуте после физической работы на велоэргометре в положении лежа и сидя наблюдаются снижение содержания глюкозы в плазме капиллярной крови и повышение концентрации магния, неорганического фосфора и 3-кратное увеличение уровня молочной кислоты по сравнению с их значениями до проведения нагрузочной пробы.
- 2. При оценке адаптационных возможностей организма к физическим нагрузкам биохимические показатели могут значимо дополнять физиологические и нейрофизиологические исследования.
- 3. Метод «сухой химии» может явиться эффективным экспресс-методом биохимических исследований, которые отвечают требованиям космического полета.

Список литературы

1. *Шарф И.В.* Микрохимический анализ и отражательная фотометрия в клинической практике. М., 1987.

Sharf I.V. Microchemical analysis and reflective photometry in clinical practice. M., 1987.

2. Строгонова Л.Б., Аргунова А.М. Верификационные проблемы исследования биологических жидкостей человека в условиях микрогравитации // Тез. докл. III аэрокосмический конгресс IAC. М., 2000. С. 46.

Strogonova L.B., Argunova A.M. Verification problems of human biological fluids studies in microgravity // Abst. III Aerospace Congress IAC. Moscow, 2000. P. 46.

3. *Аксельрод А.С., Чомахидзе П.Ш., Сыркин А.П.* Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике: Учеб. пос. / А.Л. Сыркин, ред. М., 2008.

Akselrod A.S., Chomakhidze P.Sh., Syrkin A.P. Load ECGtests: 10 steps to practice: a Handbook / A.P. Syrkin, ed. Moscow, 2008.

4. Попов Д.В., Виноградова О.Л., Григорьев А.И. Аэробная работоспособность человека. М., 2012.

Popov D.V., Vinogradova O.L., Grigoriev A.I. Aerobic working capacity of a person. Moscow, 2012.

- 5. Faude O., Kindermann W., Meyer T. Laktate threshold concepts: how valid are they? // Sport. Med. 2009. V. 39. № 6. P. 469–490.
- 6. Ничипорук И.А., Моруков Б.В. Исследование биохимических показателей в ходе длительных космических полетов на Международной космической станции // Международная космическая станция. Космическая

биология и медицина: в 2 т. Т. 2. Медико-биологические исследования на российском сегменте МКС. М., 2011. С. 228–234.

Nichiporuk I.A., Morukov B.V. The study of biochemical parameters during long-term space flight at the international space station // International Space Station. Space biology and medicine: in 2 v. V. 2. Biomedical research made at the ISS Russian segment. M., 2011. P. 228–234.

7. Козловская И.Б., Ярманова Е.Н., Егоров А.Д. и др. Развитие российской системы профилактики неблагоприятных влияний невесомости в длительных полетах на МКС // Международная космическая станция. Космическая биология и медицина: в 2 т. Т. 1. Медицинское обеспечение экипажей МКС. М., 2011. С. 63–98.

Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N., Egorov A.D. et al. Development of Russian system preventing weightlessness adverse effects during long-term flights at the ISS // International Space Station. Space biology and medicine: in 2 v. V. 1. Medical support of the ISS crews. M., 2011. P. 63–98.

8. *Литвицкий П.Ф.* Патофизиология: Учеб. 4-е изд. 2009.

Litvitzky P.F. Pathophysiology: a Textbook. 4th ed. 2009.

9. *Березнякова А.И.* Патологическая физиология. Харьков, 2000.

Bereznyakova A.I. Pathophysiology. Kharkov, 2000.

Поступила 17.03.15

INVESTIGATION OF BLOOD BIOCHEMICAL INDICES DURING BICYCLE ERGOMETRY

Davydov B.V., Stepanova G.P., Krivitsyna Z.A., Vorontsov A.L., Voronkov Yu.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 17–20

Our investigations showed that physical work (bicycle ergometry) alters the biochemical status of male volunteers. On the 5th minute of bicycle endometry capillary blood looses significantly glucose and increases magnesium, phosphorus and particularly lactic acid. Creatine phosphokinase activity and trygliceride levels did not deviate much from baseline values. All the changes had a similar trend equally in the supine and sitting position. Therefore, biochemical investigations may complement essentially the physiological and neurophysiological tests of human adaptability to physical loads. The investigation utilized the dry chemistry technology of rapid biochemical diagnostics.

Kew words: bicycle ergometry, physical work, longduration orbital missions, lactic acid, lactate, glucose, magnesium, phosphorus, creatine phosphokinase, tryglycerides, biochemical analysis, dry chemistry. УДК 629.78+612.085.4

МЕЖПОЛУШАРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ АЛЬФА-РИТМА ЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ

Пасекова О.Б., Степанова Г.П., Воронков Ю.И.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва E-mail: obp1710@qmail.com

Проведено ЭЭГ-исследование при велоэргометрии в положении лежа с непрерывной ступенчато-возрастающей нагрузкой до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений у 30 добровольцев с целью изучения параметров спектра и межполушарных различий по альфа-активности энцефалограммы. Сравнительный анализ данных ЭЭГ показал статистически значимое увеличение показателей мощности альфа-ритма в обоих полушариях на конечной ступени аэробной нагрузки и в течение всего периода восстановления с регистрацией более высоких значений мощности в левом полушарии. Анализ межполушарных различий указывает на активацию правого полушария на протяжении всего периода исследования.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, альфа-ритм, межполушарная асимметрия, велоэргометрия.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 21–24.

Положительные эффекты воздействия физических упражнений на сердечно-сосудистую систему достаточно широко известны. В последнее время возрос интерес оценки действия физической нагрузки на центральную нервную систему. Существует ряд исследований, посвященных изучению спектральных характеристик кортикальной электрической активности под влиянием физических тренировок [1-4]. В связи с техническими сложностями применения таких современных методик нейровизуализации, как позитронно-эмиссионная или функциональная магнитно-резонансная томография, метод электроэнцефалографии по-прежнему считается преимущественным и достаточно информативным при исследовании изменений биоэлектрической активности в головном мозге при физической нагрузке. Большинство исследователей при анализе воздействия физических упражнений на функциональную активность головного мозга, регистрируемую при помощи метода ЭЭГ, отмечают повышение корковой активности в альфа-полосе частот [5].

Сходные результаты получены при использовании магнитоэлектротомографии низкого разрешения (sLORETA). Анализ электрокортикальных ответов на различные виды нагрузок умеренной

интенсивности указывает на увеличение альфа-активности в лобных и теменных отделах непосредственно сразу после прекращения нагрузки [1, 4]. Тренировки высокой интенсивности сопровождаются перераспределением корковой мозговой активности к областям головного мозга, которые участвуют в планировании и реализации моторных команд [6]. Однако до сих пор остается невыясненным, какие именно области коры заинтересованы в этом процессе и какой тип или какая интенсивность физических упражнений приводит к увеличению или снижению функциональной активности мозга [7], что подчеркивает важность исследования основных параметров биопотенциалов коры головного мозга при действии физических нагрузок различных типов и интенсивности.

Цель работы: изучение влияния субмаксимальной нагрузки на велоэргометре на спектральную мощность альфа-ритма и межполушарную асимметрию альфа-активности энцефалограммы.

Методика

В обследовании приняли участие 30 здоровых мужчин-добровольцев, все правши, в возрасте от 19 до 57 лет (медиана возраста 33 года), допущенных врачебно-экспертной комиссией к экспериментальным исследованиям.

Регистрацию и спектральный анализ ЭЭГ проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Энцефалан 131-01». Суммарную биоэлектрическую активность мозга регистрировали монополярно с расположением электродов на кожных покровах головы согласно международной системе «10-20» в 19 отведениях с симметричных лобных, височных, центральных, теменных и затылочных отделов коры головного мозга. Объединенный референтный электрод располагали на мочках ушей.

Проба проводилась на велоэргометре в положении лежа с непрерывной ступенчато-возрастающей (на 25 Вт) нагрузкой (продолжительность ступени составляла 3 мин) до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Во время пробы проводилось непрерывное мониторирование ЭЭГ с записью 30-секудных отрезков ЭЭГ до начала

нагрузки, на каждой ступени нагрузки, начиная с 75 Вт до достижения субмаксимальной ЧСС и на 1, 3, 5, 7 и 9-й минутах периода восстановления. В периоды записи ЭЭГ глаза испытуемых были закрыты.

При оформлении результатов учитывали показатели фоновой записи («фон»), данные при достижении уровня субмаксимальной ЧСС («субмаксимальная нагрузка»), показатели энцефалограммы непосредственно после снятия нагрузки («1-я минута периода восстановления») и данные 9-й минуты периода постнагрузки («9-я минута периода восстановления»).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом описательной статистики с использованием пакета STATISTICA (версия 10.0) для Windows (StatSoft, Inc.). Для сравнения значимости различий между средними значениями выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. На всех этапах пробы различия оценивались по сравнению с фоновыми значениями. Статистически значимыми считали различия при р < 0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ индивидуальных суммарных значений мощности альфа-ритма по полушариям и коэффициентов межполушарной асимметрии (КМПА) в «фоне» показал практически равное распределение превалирующей активности по полушариям с некоторым преобладанием (большей активацией) левого полушария – у 16 (53,3 %) испытуемых показатели мощности альфа-активности были ниже в левом полушарии и значения КМПА имели отрицательное значение; у 14 (46,7 %) испытуемых отмечены более низкие показатели мощности в правом полушарии и положительные значения КМПА. Начиная с первых ступеней нагрузки и до достижения субмаксимального ее уровня у большинства испытуемых (20 чел. – 66,7 %) более низкие показатели спектральной мощности альфа-ритма отмечаются в правом полушарии головного мозга. Непосредственно сразу после снятия нагрузки признаки превалирующей активности правого полушария отмечаются у 22 (73,3 %) испытуемых. В период восстановления происходит постепенное сглаживание межполушарной асимметрии с сохранением признаков активации правого полушария у 17 (56,7 %) испытуемых.

При анализе среднегрупповых показателей мощности альфа-ритма отмечается плавное увеличение мощности альфа-активности как в правом, так и в левом полушарии с каждой ступенью нагрузки. При достижении уровня субмаксимальной физической нагрузки отмечено значительное нарастание показателей мощности - на 48,8 % в правом (р < 0,05), и на 81,4 % в левом (р < 0,001) полушариях. Непосредственно сразу после снятия нагрузки мощность альфа-активности снижается, сохраняя, однако, показатели выше фоновых на 21,7 % в правом (р < 0,05) и на 47,5 % в левом (р < 0,05) полушариях. К концу периода восстановления достоверно значимое повышение мощности альфа-ритма (р < 0,05) сохраняется в обоих полушариях (на 25,3 % в правом и на 34,4 % в левом соответственно).

Коэффициент межполушарных различий, имевший в «фоне» низкоположительное значение, в процессе пробы увеличивается почти в 10 раз, достигая достоверно значимого увеличения на высоте нагрузки и непосредственно после ее прекращения (р < 0,05). Положительные значения КМПА сохраняются до окончания проведения пробы в период восстановления, отражая тем самым признаки доминирующей активности правого полушария (табл.).

При выполнении пробы испытуемыми были достигнуты следующие индивидуальные уровни мощности работы: $100~\rm Bt-2~(6,7~\%)$ чел., $125~\rm Bt-5~(16,7~\%)$ чел., $150~\rm Bt-7~(23,3~\%)$ чел., $175~\rm Bt-16~(53,3~\%)$ чел. В среднем по группе субмаксимальная ЧСС составила $149,7~\pm~2,6~\rm уд/мин$, при достигнутой нагрузке $155,8~\pm~4,4~\rm Bt$.

Электрокортикальная активность является результатом сложных взаимодействий неспецифических активирующих и синхронизирующих систем головного мозга. К этим структурам корково-подкоркового уровня относятся ассоциативные области коры больших полушарий, неспецифические и ассоциативные ядра таламуса, ядра гипоталамуса и ретикулярная формация ствола мозга. В частности, альфа-ритм генерируется структурами таламуса и является примером восходящих синхронизирующих таламокортикальных взаимодействий. Регистрация модулированного, с отчетливыми зональными различиями амплитудного альфа-ритма свидетельствует о сбалансированности активирующих и синхронизирующих влияний неспецифических мозговых структур. При повышении функциональной активности мозга наблюдается снижение амплитуды альфа-ритма или его полное исчезновение, так

Таблица

Средние по группе (n = 30) значения мощности альфа-ритма (мк B^2) и коэффициента межполушарной асимметрии (%) при выполнении нагрузочного теста на велоэргометре в положении лежа (M \pm m)

Показател	Ступени нагрузки и	Фон	Субмаксимальная нагрузка	1 мин периода восстановления	9 мин периода восстановления
Мощность а-ритма, мкВ²	Левое полушарие	38,7 ± 7,2	70,2 ± 9,6**	57,1 ± 10,4*	52,0 ± 9,2*
	Правое полушарие	39,1 ± 7,3	58,2 ± 8,4*	47,6 ± 9,6*	49,0 ± 8,9*
Коэффициент м асимметрии, %	иежполушарной	0,95 ± 3,4	9,4 ± 4,1*	9,8 ± 4,0*	3,8 ± 3,6

Примечание. * – достоверно значимые различия (р < 0,05); ** – достоверно значимые различия (р < 0,001).

называемая десинхронизация, отражающая влияние восходящих активирующих влияний структур лимбико-ретикулярного комплекса, тесно связанных с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы [8].

Функциональным состоянием диэнцефальных и стволовых структур и их неравнозначным взаимодействием с правым и левым полушариями мозга определяется, как установлено, также и преобладающая роль каждого из полушарий. Показано наибольшее влияние диэнцефальных образований на формирование организации ЭЭГ в пределах правой гемисферы, а стволовых – левой. В правом полушарии в большей степени, чем в левом, представлены центры вегетативной регуляции; такой нейромедиатор, как норадреналин, тесно связанный с эмоциональными и адаптационными реакциями, в большем количестве определяется в правом полушарии [9]. Вероятной связью структур левого полушария со стволовой ретикулярной формацией обусловлено то, что в состоянии спокойного, расслабленного бодрствования у испытуемых-правшей спектральная мощность альфа-ритма в левом полушарии несколько ниже, чем в правом. При функциональных нагрузках, значимых по длительности и интенсивности, происходит сдвиг фокуса активации из левого полушария в правое, что приводит к сглаживанию и возможному инвертированию исходных межполушарных различий энцефалограммы. По данным работы [10] развитие процесса утомления у операторов систем управления сопровождается снижением функциональной межполушарной асимметрии. При когнитивной деятельности, сопряженной с напряженным вниманием, мощность альфа-активности уменьшается, что отражается в нативной ЭЭГ

десинхронизацией альфа-ритма. Увеличение мощности альфа-ритма коры указывает на релаксацию и снижение уровня тревоги [11]. Для состояния релаксации характерно увеличение альфа-активности преимущественно в левом полушарии [12].

Электрофизиологические показатели функционального состояния центральной нервной системы и организма в целом коррелируют с развитием в организме общих неспецифических адаптационных реакций. Данные о преимущественной активации правого полушария при выполнении нагрузочной пробы на велоэргометре указывают на определенную физиологическую нагрузку с участием структур диэнцефального уровня. В процессе проведения пробы и по ее окончании, с учетом нейрофизиологических характеристик биоэлектрической активности головного мозга, можно предположить у испытуемых снижение уровня активного напряженного внимания с развитием состояния релаксации.

Выводы

- 1. В процессе выполнения аэробной физической нагрузки на велоэргометре в положении лежа отмечаются отчетливые изменения корковой мозговой активности, регистрируемой методом ЭЭГ.
- 2. Признаки превалирующей активности правого полушария на протяжении всего периода исследования подтверждают заинтересованность неспецифических диэнцефальных структур головного мозга на этапах адаптации к ступенчато возрастающей физической нагрузке.
- 3. Увеличение мощности альфа-ритма в обоих полушариях с регистрацией более высоких значений в левом полушарии при достижении

уровня субмаксимальной нагрузки и в течение периода восстановления указывает на снижение уровня активного напряженного внимания и состояние релаксации.

4. Изучение изменений показателей биоэлектрической активности коры при физической нагрузке позволит приблизиться к пониманию механизмов межполушарного взаимодействия мозговых структур корково-подкоркового уровня при различных экспериментальных воздействиях.

Список литературы

- 1. Brümmer V., Schneider S., Abel T. et al. Brain cortical activity is influenced by exercise mode and intensity // Med. Sci. Sports Exerc. 2011. V. 43. № 10. P. 1863–1872.
- 2. *Kubitz K.A., Mott A.A.* EEG power spectral densities during and after cycle ergometer exercise // Res. Q. Exerc. Sport. 1996. V. 67. № 1. P. 91–96.
- 3. *Moraes H., Ferreira C., Deslandes A. et al.* Beta and alpha electroencephalographic activity changes after acute exercise // Arq. Neuropsiquiatr. 2007. V. 65. № 3A. P. 637–641.
- 4. Schneider S., Brümmer V., Abel T. et al. Changes in brain cortical activity measured by EEG are related to individual exercise preferences // Physiol. Behav. 2009. V. 98. \mathbb{N}_2 4. P. 447–452.
- 5. *Crabbe J.B., Dishman R.K.* Brain electrocortical activity during and after exercise: a quantitative synthesis // Psychophysiol. 2004. V. 41. P. 563–574.
- 6. Floyer-Lea A., Matthews P.M. Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning // J. Neurophysiol. 2005. V. 94. P. 512–518.
- 7. Ekkekakis P., Petruzzello S.J. Acute aerobic exercise and affect: current status, problems and prospects regarding dose-response // Sport. Med. 1999. V. 28. P. 337–374.
- 8. *Болдырева Г.Н.* Участие структур лимбико-диэнцефального комплекса в формировании межполушарной асимметрии ЭЭГ человека // Функциональная межполушарная асимметрия: Хрестоматия. М., 2004. С. 558–577.

Boldyreva G.N. Participation the structures of limbicdiencephalic complex in the formation of EEG hemispheric asymmetry // Functional hemispheric asymmetry: Chrestomathy. Moscow, 2004.

9. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга. М., 1977.

Dobrokhotova T.A., Bragina N.N. Functional asymmetry and psychopathology of focal brain lesions. Moscow, 1977.

10. Аршавский В.В. Межполушарная асимметрия в системе поисковой активности (К проблеме адаптации человека в приполярных районах Северо-Востока СССР). Владивосток, 1988.

Arshavskiy V.V. Hemispheric asymmetry in the search activity (On the problem of human adaptation in the polar regions of the North-East of the USSR). Vladivostok, 1988.

- 11. Schneider S., Askew C.D., Diehl J. et al. EEG activity and mood in health orientated runners after different exercise intensities // Physiol. Behav. 2009. V. 96. P. 709–716.
- 12. Горев А.С. Влияние кратковременной релаксации на организацию электрической активности мозга в состоянии спокойного бодрствования у школьников 9–10 лет // Матер. Междунар. науч. конф. «Физиология развития человека». М., 2004. С. 131–132.

Gorev A.S. Effect of short-term relaxation on the organization of the brain electrical activity of 9–10-year-old schoolchildren in a state of quiet wakefulness // Proceedings of the International scientific conference «Physiology of Human Development». Moscow, 2004. P. 131–132.

Поступила 17.04.2015

INTERHEMISPHERIC DIFFERENCES BETWEEN ENCEPHALOGRAPHY ALPHA SPECTRAL POWER INDICES DURING BICYCLE ERGOMETRY

Pasekova O.B., Stepanova G.P., Voronkov Yu.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 21–24

The EEG recording from 30 supine volunterrs during bicycle ergometry with the load growing incrementally to a submaximal heart rate was made in order to study alpha spectra and their interhemispheric differences. Comparative analysis of EEG records demonstrated a statistical gain of the alpha-power in both hemispheres at the final step of aerobic work and throughout the period of recovery with power reaching the highest values in the left hemisphere. Analysis of interhemispheric differences points to activation of the right hemisphere over the whole period of the investigation.

Key words: electroencephalography, alpha-rhythm, interhemispheric asymmetry, bicycle ergometry.

УДК 616-092.9

ОПТИМАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Куликов В.П.^{1, 2}, Осипов И.С.¹, Трегуб П.П.^{1, 2}

¹Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул

²НИИ физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск E-mail: pfiza_asmu@mail.ru

Изучали оптимальную продолжительность сеансов гиперкапнически-гипоксических тренировок для повышения резистентности организма к острой гипоксии и их эффективность в зависимости от наличия периода реоксигенации и кратности применения в течение суток. Показано, что ежедневное 5-минутное гиперкапнически-гипоксическое воздействие в течение 3 сут значимо, а 30-минутное максимально увеличивает резистентность организма к острой гипоксии. Двукратные в течение суток сеансы тренировок не имеют преимуществ по сравнению с однократными. Гиперкапнически-гипоксические воздействия с периодами реоксигенации имеют наименьшую эффективность по сравнению с другими режимами воздействий.

Ключевые слова: оптимальный режим, гиперкапния, гипоксия, резистентность, реоксигенация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. T. 49. № 5. C. 25–28.

Гипоксия является эффективным средством увеличения резистентности органов и тканей к острому дефициту кислорода [1-3]. Подробно описана сравнительная эффективность гипоксических тренировок при различной продолжительности курса воздействий [4]. Многие исследования гипоксических тренировок посвящены интервальному воздействию с периодами реоксигенации [5-7]. Недостатком описанных воздействий является необходимость длительной экспозиции и большого количества сеансов в рамках одного курса, как правило, 1–15-часовое гипоксическое воздействие с кратностью сеансов не менее 7 раз [4, 5, 8, 9]. Поэтому актуальным является поиск и оптимизация альтернативных вариантов применения гипоксии с целью повышения резистентности организма к стрессовым факторам.

Нами показано, что гипоксия в сочетании с гиперкапнией дает более выраженное увеличение резистентности органов и тканей к ишемии/гипоксии по сравнению с их изолированным применением [10, 11]. При этом повышение резистентности к острой гипоксии наблюдается уже после 3-кратного гиперкапнически-гипоксического воздействия, а увеличение кратности воздействий сопровождается пропорциональным увеличением резистентности [11].

Однако несмотря на высокую эффективность сочетанного воздействия гиперкапнии и гипоксии, по сравнению с изолированной гипоксией остаются открытыми вопросы об оптимальной продолжительности тренировочной экспозиции, наличии зависимости эффекта от интервалов реоксигенации и кратности применения в течение суток. Поэтому целью данного исследования явилось сравнение эффективности различных вариантов коротких курсов гиперкапнически-гипоксических респираторных тренировок.

Методика

Исследование проводилось на 150 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой тела 274,5 ± 37 г, в возрасте 9–10 мес. Все животные были рандомизированы по методу случайных чисел. Крысы находились в клетках при комнатной температуре (~ 22 °C) и естественном освещении. У животных был свободный доступ к еде и воде. До и после экспериментов всех животных взвешивали. Все используемые экспериментальные процедуры были одобрены локальным Этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета и производились с соблюдением принципов, описанных в Европейской конвенции о защите экспериментальных животных.

Для моделирования газовых состояний у крыс подопытных групп использовалась специальная проточная камера, аналогичная описанной ранее [11]. Для создания в организме животных гипер-капнической гипоксии применялась газовая смесь с концентрацией $\rm O_2$ 13 % и $\rm CO_2$ 7 %. Контрольная группа крыс помещалась в камеру при аналогичных условиях, но вместо газовой смеси компрессором нагнетался атмосферный воздух. Контроль газового состава камеры проводился газоанализатором «Микон» (ЗАО «Ласпек», Новосибирск, Россия).

Перед началом гиперкапнически-гипоксических воздействий у всех групп животных проводилась исходная оценка резистентности к острой гипоксии в

барокамере объемом 7 л. Воздух из барокамеры откачивался вакуумным насосом в течение 1 мин. Уровень атмосферного давления в ходе эксперимента контролировался альтиметром. Атмосферное давление в барокамере соответствовало высоте 11 500 м над уровнем моря, при котором парциальное содержание кислорода составляет примерно 5 %. Для восстановления исходного уровня атмосферного давления барокамера имела впускной клапан. После выключения вакуумного насоса восстановление давления происходило в течение 1 мин [11]. При проведении исследования регистрировалось время потери позы (ВПП), оцениваемое по принятию животным бокового положения, и время жизни (ВЖ), определяемое по появлению 2-го агонального вдоха [4]. После завершения экспериментов все крысы выжили и восстанавливали активное поведение без видимых признаков патологии. Эксперимент проводился при внешней температуре 20-22 °C и влажности 40-50 %.

Исследование состояло из 3 экспериментальных серий:

- 1. Определение оптимальной продолжительности 1 сеанса тренировки: 60 животных были разделены на 4 равные группы, прошедшие впоследствии 3-дневный курс гиперкапнически-гипоксических тренировок продолжительностью сеанса 5 (ГГ5), 10 (ГГ10), 30 (ГГ30) и 60 (ГГ60) мин. Исходный уровень резистентности к острой гипоксии определялся для всей выборки животных данной серии (n = 60). После завершения серии определялась оптимальная продолжительность тренировочного сеанса, которая использовалась в последующих сериях эксперимента.
- 2. Определение зависимости эффекта от количества дней 30-минутных тренировок 1-дневный (ГГ1D), 2-дневный (ГГ2D) и 3-дневный (ГГ3D) курс гиперкапнически-гипоксических тренировок. Для этого использовали 45 животных, распределенных поровну в группы ГГ1D, ГГ2D и контроля, а показатели резистентности группы ГГ3D брали из результатов 1-й серии.
- 3. Определение зависимости эффекта от наличия периода реоксигенации и кратности применения в течение суток: 45 животных были разделены на 3 равные группы: 1-я группа проходила 3-дневный курс тренировок 2-кратно в 12.00 и 19.00 (ГГ × 2); 2-я группа 3-дневный курс тренировок с интервальной гиперкапнической гипоксией (ИГГ) сеансами, состоящими из 6 циклов общей длительностью 60 мин. Каждый из циклов включал 5 мин дыхания гиперкапнически-гипоксической газовой смесью и 5 мин дыхания атмосферным воздухом; 3-я группа контрольная.

На следующие сутки после окончания тренировок у всех животных проводилась оценка резистентности к острой гипоксии.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6,0. Гипотеза о

нормальности распределения проверялась по критерию Шапиро—Уилка. Часть данных не соответствовала закону нормального распределения, поэтому сравнение между группами производилось по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Достоверными считались различия, для которых уровень Р был меньше 0,05. Все показатели представлены в виде средних величин (медиана — Ме), нижнего и верхнего квартиля (25 %; 75 %).

Результаты и обсуждение

В контрольных группах уровень резистентности животных к экстремальной гипоксии в течение эксперимента не изменялся. Также при оценке исходной резистентности к гипоксии отсутствовали различия между группами во всех 3 экспериментальных сериях. При этом во всех подопытных группах тренировки приводили к увеличению показателей ВПП и ВЖ по сравнению с контролем и исходным уровнем. Способность дольше сохранять нормальную позу и двигательную активность в условиях критически низкой концентрации кислорода свидетельствует об увеличении устойчивости головного мозга и организма в целом к гипоксии, а увеличение времени жизни - об увеличении способности животного к максимальной мобилизации витальных функций организма в сублетальный период [4].

В 1-й серии экспериментов установили, что уже 5-минутное сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии в 3-суточном курсе увеличивало резистентность к острой гипоксии на 65 % по сравнению с исходным уровнем (рис. 1). В группе ГГ10 резистентность к гипоксии возросла практически в 2 раза, однако максимальные значения определяемых параметров (увеличение почти в 3 раза относительно исхода) было зафиксировано в группе животных, подвергнутых 30-минутному воздействию. Животные в группе ГГ60 показали самые низкие значения ВПП среди подопытных групп, в то время как ВЖ было ниже только по сравнению с группой ГГ30. Снижение эффективности продолжительных тренировок (60 мин) по сравнению с более короткими может свидетельствовать о возникновении «срыва» адаптации в результате длительного энергодефицита [12].

В соответствии с полученными данными во 2-й и 3-й сериях исследования использовались тренировочные сеансы продолжительностью 30 мин как наиболее эффективные. Показано, что резистентность к гипоксии после гиперкапнически-гипоксического воздействия формируется уже после однократного 30-минутного сеанса (рис. 2). При этом 2-кратное воздействие в течение суток не имело преимуществ перед однократным воздействием. Полученные данные свидетельствуют о том, что стойкая резистентность к острой гипоксии при гиперкапнически-гипоксическом воздействии

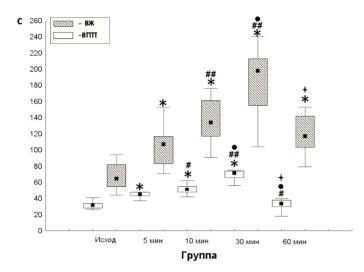


Рис. 1. Зависимость ВПП и ВЖ у крыс от продолжительности воздействия

* – р < 0,01 по сравнению с исходным уровнем; # – р < 0,05 по сравнению с ГГ5; ## – р < 0,01 по сравнению с ГГ5.; • – р < 0,01 по сравнению с ГГ30

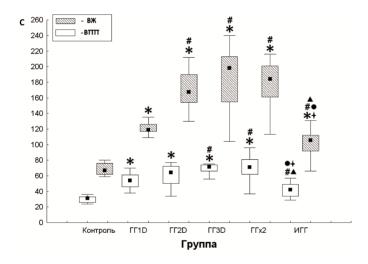


Рис. 2. ВПП и ВЖ крыс в зависимости от кратности воздействия и наличия периода реоксигенации.

- * p < 0.01 по сравнению с контролем; # p < 0.01 по сравнению с 1-дневным курсом;
- $^{\bullet}$ p < 0,01 по сравнению с 2-дневным курсом; $^{+}$ p < 0,01 по сравнению с 3-дневным курсом; $^{\blacktriangle}$ p < 0,01 по сравнению с 3-дневным курсом при 2-кратном воздействии

формируется в промежутке между 2-м и 3-м сеансами тренировок, а также об отсутствии зависимости эффекта от увеличения кратности сеансов в течение суток. Данный факт может быть связан с тем, что минимальное время, необходимое для формирования резистентности к острому дефициту кислорода, составляет около 24 ч [13].

Наименьшие значения показателей резистентности к острой гипоксии среди подопытных групп во время проведения 3-й серии исследования были зарегистрированы в группе ИГГ, подвергнутой интервальным гиперкапнически-гипоксическим воздействиям (см. рис. 2). Подобные результаты были получены Л.Д. Лукьяновой и соавт. при исследовании роли реоксигенации в ходе гипоксического воздействия [4]. В указанной работе было показано, что однократное воздействие интервальной гипоксией оказывает значительно меньший положительный эффект по сравнению с аналогичным воздействием безынтервальной гипоксией. Это можно объяснить тем, что периоды реоксигенации оказывают угнетающее действие на экспрессию HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), тем самым уменьшая эффективность гипоксического воздействия [14]. В условиях тяжелой гипоксии интервалы реоксигенации оказывают положительное действие, но в условиях умеренной гипоксии, которая применялась в нашем исследовании в качестве тренировочного воздействия, они, напротив, снижают адаптогенный эффект.

Выводы

- 1. Ежедневное 5-минутное воздействие умеренной гиперкапнической гипоксией в течение 3 дней приводит спустя сутки после окончания тренировок к значимому увеличению резистентности организма к острой гипоксии, а 30-минутное воздействие к максимальному росту резистентности.
- 2. Двукратные в течение суток 30-минутные сеансы тренировок с умеренной гиперкапнической гипоксией не имеют преимуществ по влиянию на резистентность к острой гипоксии перед однократными тренировками.
- 3. Интервальные тренировки с умеренной гиперкапнической гипоксией, включающие 5-минутные периоды реоксигенации, менее эффективны для повышения резистентности к острой гипоксии по сравнению с безынтервальными тренировками.

Список литературы

- 1. Agadzhanyan N.A., Bragin L.Kh., Davydov G.A., Spasskii Yu.A. Dynamics of external respiration and gas exchange during combined exposure to hypoxia and hypercapnia // Hum. Physiol. 1984. V. 10. № 4. P. 282–288.
- 2. Meerson F.Z., Ustinova E.E., Orlova E.H. Prevention and elimination of heart arrhythmias by adaptation to intermittent high altitude hypoxia // Clin. Cardiol. 1987. V. 10. \mathbb{N}° 12. P. 783–789.
- 3. Zhan L., Wang T., Li W. et al. Activation of Akt/FoxO signaling pathway contributes to induction of neuroprotection against transient global cerebral ischemia by hypoxic

preconditioning in adult rats // Neurochem. 2010. V. 114. N_{2} 3. P. 897–908.

4. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Копаладзе Р.А. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекондиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 2009. Т. 147. № 4. С. 380—384.

Lukyanova L.D., Germanova E.L., Kopaladze R.A. Regularities of the development of resistance of the body at different modes of hypoxic preconditioning: the role of hypoxia and reoxygenation period // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. 2009. V. 147. Nº 4. P. 380–384.

- 5. Neckar J., Papousek E., Novakova O. et al. Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischemic preconditioning are not additive // Basic Res. Cardiol. 2002. V. 97. \mathbb{N}° 2. P. 161–167.
- 6. Shatilo V.B., Korkushko O.V., Ischuk V.A. et al. Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men // High Alt. Med. Biol. 2008. V. 9. Nº 1. P. 43–52.
- 7. Goryacheva A.V., Kruglov S.V., Pshennikova M.G. et al. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain // Nitric Oxide. 2010. V. 23. Nº 4. P. 289–299.
- 8. Chen W.J., Chen H.W., Yu S.L. et al. Gene expression profiles in hypoxic preconditioning using cDNA microarray analysis: altered expression of an angiogenic factor, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 // Shock. 2005. V. 24 Nº 2. P. 124–131.
- 9. Yang C.C., Lin L.C., Wu M.S. et al. Repetitive hypoxic preconditioning attenuates renal ischemia/reperfusion induced oxidative injury via upregulating HIF-1 alphadependent bcl-2 signaling // Transplantation. 2009. V. 88 \mathbb{N}° 11. P. 1251–1260.
- 10. Трегуб П.П., Куликов В.П., Беспалов А.Г. и др. Нейропротективная эффективность тренировок с изолированным и сочетанным воздействием гипоксией и гиперкапнией в эксперименте // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2013. Т. 155. № 3. С. 302–304.

Tregub P.P., Kulikov V.P., Bespalov A.G. et al. Neuroprotective effects of individual or combined exposure to hypoxia and hypercapnia in the experiment // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. 2013. V. 155. \mathbb{N}° 3. P. 302–304.

- 11. *Tregub P.P., Kulikov V.P., Bespalov A.G.* Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats // Pathophysiol. 2013. V. 20. № 3. P. 165–170.
- 12. Althausen S., Mengesdorf T., Mies G. et al. Changes in the phosphorylation of initiation factor eIF-2alpha, elongation factor eEF-2 and p70 S6 kinase after transient focal cerebral ischemia in mice // Neurochem. 2001. Nº 78. P. 779–787.
- 13. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2011. Т. 1. С. 3–19.

- Lukyanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in the system of regulation // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2011. T. 1. P. 3–19.
- 14. Stroka D., Burkhardt T., Desbaillets I. et al. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia // FASEB J. 2001. № 15. P. 2445–2453.
- 15. Zhou Q., Cao B., Niu L. et al. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats // Anesthesiol. 2010. V. 112. № 2. P. 288–297.
- 16. Sun Y., Ouyang Y.B., Xu L. et al. The carboxylterminal domain of inducible Hsp70 protects from ischemic injury in vivo and in vitro // Cereb. Blood Flow Metab. 2006. V. 26. № 7. P. 937–950.
- 17. Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis // Stroke. 2007. V. 38. № 2. P. 680–685.
- 18. Lindauer U., Vogt J., Schuh-Hofer S. et al. Cerebrovascular vasodilation to extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and Ca2+-activated potassium channels // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2003. V. 23. № 10. P. 1227–1238.
- 19. Zakynthinos S., Katsaounou P., Karatza M. et al. Antioxidants increase the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2007. V. 175. N° 1. P. 62–68.

Поступила 25.03.2015

OPTIMAL HYPERCAPNIC HYPOXIA CONDITIONS FOR INCREASING RESISTANCE TO ACUTE HYPOXIA

Kulikov V.P., Osipov I.S., Tregub P.P.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 25–28

The study was focused on finding an optimal length of hypercapnia-hypoxia sessions of training resistance to acute hypoxia and looking for benefits from reoxygenation intervals and intermittent training over daytime. It turned out that 3 days of a 5-minute hypercapnia-hypoxia session per day improved resistance to acute hypoxia explicitly and that a 30-minute session increased resistance to the highest rate. Two training sessions per day are no better than one session. Hypercapnia-hypoxia training with reoxygenation intervals are the least effective in comparison to the other modes of training.

Key words: optimal regime, hypercapnia, hypoxia, resistance, reoxygenation.

УДК 576.12

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ И РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ НА АНГИОГЕННУЮ АКТИВНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Ездакова М.И. 1,2 , Андреева Е.Р. 1 , Гурьева Т.С. 1 , Дадашева О.А. 1 , Орлова В.С. 2 , Буравкова Л.Б. 1

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

²Российский университет дружбы народов, Москва

E-mail: ezdakova.mi@gmail.com

Изучено влияние концентрации ростовых факторов в фетальной телячьей сыворотки (ФТС) и фазы клеточного роста на продукцию ангиогенных медиаторов мезенхимальными стромальными клетками (МСК) при различном содержании O_2 (20 и 5 %). Для этого в кондиционированной среде (КС) от МСК измеряли содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и определяли количество сосудов, от которых отходят ветви, и количество ветвей в хориоаллантоисе яиц японского перепела (Coturnix coturnix japonica) после добавления КС от МСК.

При стандартных условиях культивирования (20 % О,; 10 % ФТС) прирост общего количества сосудов был в 1,6 раза больше, чем при гипоксии (5 % O₂; 10 % ФТС), причем развитие сосудистой сети происходило за счет увеличения количества ветвей, число основных сосудов не изменялось. Максимальное увеличение общего количества сосудов (в 2 раза) наблюдалось после добавления КС от МСК, культивируемых в гипоксии, в среде, обедненной факторами роста. При всех концентрациях ФТС содержание VEGF-A было выше при гипоксии, при этом наблюдалась линейная зависимость между увеличением концентрации сыворотки в среде и VEGF-A. Прямой зависимости между концентрацией VEGF-A и количеством новообразованных сосудов не выявлено, что указывает на возможность стимуляции в гипоксии синтеза дополнительных ангиогенных факторов, обеспечивающих максимальный прирост сосудов в условиях существенной депривации факторов роста. МСК в фазе экспоненциального роста при 20 % О, обладали наибольшей ангиогенной активностью, что сопровождалось увеличением количества ветвей в 1,6 раза. В зависимости от концентрации О. МСК продуцировали ангиогенные факторы, отвечающие за различные стадии сосудообразования. В частности, при стандартных условиях культивирования (20 % О2) накапливались медиаторы, отвечающие за увеличение количества ветвей, в то время как при гипоксии – факторы, стимулирующие рост основных сосудов.

Ключевые слова: ангиогенез, гипоксия, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, ростовые факторы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. T. 49. № 5. C. 29–35.

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в настоящее время привлекают внимание в связи с возможностью их использования в клеточной терапии и регенеративной медицине. Особый интерес представляет способность МСК активировать ангиогенез, что обусловлено продукцией различных ангиогенных факторов, таких, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), ангиопоэтин, ангиогенин, фактор роста гепатоцитов (HGF), высвобождаемый тромбоцитами ростовой фактор (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий ростовой фактор-В (TGFB), интерлейкин-6 и т.д. [1]. Функциональная активность МСК, в том числе и ангиогенная, напрямую зависит от функционального состояния клеток, а также факторов их микроокружения, среди которых важную роль играет содержание кислорода. Кислород является не только метаболическим субстратом, но и принимает участие в регуляции различных клеточных функций, таких, как пролиферация и дифференцировка, выступая в качестве сигнальной молекулы [2, 3]. Гипоксическое микроокружение модулирует свойства МСК, что, несомненно, отражается на их ангиогенной активности [4]. Кроме этого, функциональное состояние клеток также должно влиять на их ангиогенные свойства. В данной работе исследовано влияние количества ростовых факторов в среде и фаз клеточного роста на продукцию ангиогенных метаболитов МСК при различном содержании О, (20 % и 5 %) по эффектам на формирование сосудистой сети в хориоаллантоисе эмбриона японского перепела (Coturnix coturnix japonica).

Методика

Клетки

МСК выделяли из стромально-васкулярной фракции жировой ткани с использованием стандартной методики [5] с модификациями [6]. Образцы жировой ткани были предоставлены многопрофильной клиникой «Союз» в соответствии с договором о научном

сотрудничестве с ГНЦ РФ – ИМБП РАН. После выделения клетки культивировали в среде a-MEM (Gibco, США), содержащей 1 %-ный пенициллин-стрептомицин («Панэко», Россия), 10 % фетальной телячьей сыворотки (ФТС) (HyClone, США), в стандартных условиях - 5 % CO₂, +37 °C, 100 % влажности и атмосферной концентрации О, (20 %) (СО,-инкубатор Sanyo, Япония) и при пониженной концентрации кислорода – 5 % O₂ (мультигазовый инкубатор, Sanyo, Япония). Клетки рассаживали с плотностью 75·10³ клеток/см² и пассировали при достижении 70-80 % конфлюэнтности. Для проведения экспериментов использовали клетки 3-4-го пассажа. Для оценки ангиогенной активности МСК кондиционированную среду (КС) собирали в соответствии со схемами экспериментов, приведенных ниже.

Для определения влияния концентрации ростовых факторов ФТС на ангиогенную активность МСК сразу после пассирования клетки помещали в α -МЕМ с различной концентрацией ФТС (1, 2, 5, 10 %). КС собирали через 72 ч. Контролем служила среда α -МЕМ без ФТС.

Для оценки влияния фазы роста МСК в культуре на их ангиогенную активность клетки культивировали в среде α -МЕМ + 10 % ФТС. КС собирали на 3, 6 и 9-е сутки. Все эксперименты проводили в нормоксических (20 % $\rm O_2$) и гипоксических (5 % $\rm O_2$) условиях.

Собранную для анализа КС центрифугировали при 1700 об/мин для удаления клеток, отбирали супернатант, разливали на аликвоты, замораживали и хранили при температуре -30 °С. Перед экспериментами на хориоаллантоисе (ХА) эмбриона перепела среду размораживали, центрифугировали и добавляли по 30 мкл в 1 яйцо, как описано ниже.

Оценка ангиогенной активности

Для выявления ангиогенных эффектов растворимых метаболитов, продуцируемых МСК, была использована описанная нами ранее in ovo методика оценки роста сосудов в ХА яиц японского перепела (Coturnix coturnix japonica) 6-суточной инкубации [7]. В стерильных условиях с помощью стоматологического бура в тупом конце яйца проделывали отверстие, через которое с помощью шприца вводили исследуемые образцы. Для последующей визуализации места ввода образец предварительно окрашивали витальным красителем - метиленовым синим (концентрация 1:1000). Объем вводимого образца определялся из расчета 0,025 см³ на 1 г массы эмбриона вместе с его зародышевыми оболочками. После инокуляции отверстие в скорлупе яйца заклеивали клеем БФ-6. Ранее было показано, что среда без ФТС ангиогенными свойствами не обладает, поэтому в качестве негативного контроля служила α -МЕМ [7]. Затем яйца возвращали в инкубатор на 24 ч, после чего вскрывали с тупого конца,



Рис. 1. Фрагмент хориаллантоиса (ХА) эмбриона японского перепела (Coturnix coturnix japonica). 1- сосуды, от которых отходят ветви (основные сосуды); 2- терминальные окончания сосудов (ветви). Ув. \times 60

с помощью пипетки вносили 1,5 мл физраствора и удаляли подскорлуповую оболочку. На XA наслаивали 1 мл фиксатора (4 %-ный параформальдегид и 2 %-ный глютар в фосфатном буфере), через 2 мин надрезали скорлупу и переносили содержимое яйца в чашку Петри. С помощью пинцета отделяли XA и монтировали его на предметном стекле. Препарат просушивали в течение суток на воздухе при комнатной температуре для дальнейшего морфометрического анализа.

Определение содержания VEGF-A в КС

Концентрацию VEGF-A определяли в КС после культивирования клеток с различной концентрацией ФТС (1, 2, 5, 10 %), при 20 и 5 % $\rm O_2$ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора VEGF Human ELISA Kit (Abcam, США).

Построение кривых клеточного роста

Пролиферативную активность клеток оценивали как функцию их количества от времени. Для анализа изменения числа клеток в культуре использовали метод видеомикроскопии. Для этого МСК в ходе культивирования фотографировали в выбранных случайном образом фиксированных полях зрения на 1, 3, 6 и 9-й день эксперимента на микроскопе Nikon Eclipse Ti-U (Nikon, Япония), снабженном ССD-видеокамерой. На полученных фотографиях клетки подсчитывали с помощью программы анализа SigmaScan Pro 5.0 Image Analysis Software (SPSS Inc, США). В каждой чашке Петри было изучено по 7 полей (S = 1,55 мм²).

Подсчет прироста сосудов в ХА

Препараты XA изучали и фотографировали на стереомикроскопе Zeiss Stemi 2000-C (Zeiss,

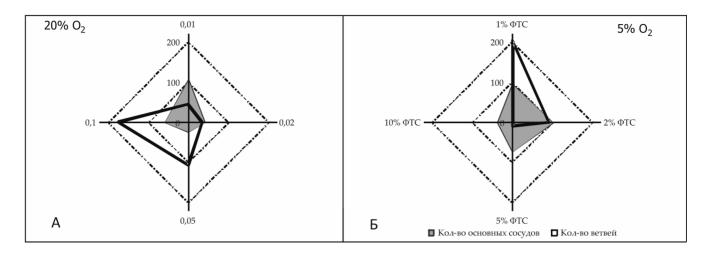


Рис. 2. Влияние концентрации Φ TC (1, 2, 5, 10 %) и кислорода (20, 5 %) в среде культивирования на ангиогенную активность МСК. Данные представлены как значения в опыте, за вычетом контроля. Сведения представлены как среднее \pm стандартное отклонение, n=8

Германия) с камерой для захвата изображения Canon G9 (Canon, Япония). Для морфометрического анализа полученные изображения анализировали с помощью программы AngioQuant (Antti Niemistö et al., 2005, www.cs.tut.fi), измеряя количество ветвей (ветвление) и количество сосудов, от которых отходят ветви (основные сосуды) (рис. 1). Общее количество сосудов всех порядков высчитывалось путем суммирования предыдущих показателей. Увеличение количества ветвей и количества основных сосудов представляет собой процессы формирования сосудистой сети, контролируемые различными ангиогенными факторами. В зависимости от того, какие факторы преобладают в КС, будет определяться характер развития сосудистой сети в ХА.

Результаты и обсуждение

Концентрация факторов роста в среде культивирования. Анализ макропрепаратов показал, что все эмбрионы как в контроле (α -MEM), так и после добавления исследуемых образцов (α -MEM + Φ TC 1, 2, 5, 10 %) были развиты без патологий, зародыш негиперемированный, неотечный, без точечных кровоизлияний.

После добавления кондиционированной среды от МСК, культивируемых как при 20 %, так и при 5 % O_2 , выявлена обратная зависимость между концентрацией ФТС в КС и числом основных сосудов. Прирост количества ветвей происходил с увеличением концентрации ФТС при 20 % O_2 и, напротив, уменьшался при 5 % O_2 (рис. 2, A, Б). Таким образом, динамика развития основных сосудов в зависимости от концентрации факторов роста одинакова как в условиях нормоксии, так и гипоксии, в отличие от разнонаправленных эффектов на увеличение ветвления. Можно предположить, что это связано с разным

спектром ангиогенных факторов в изучаемой КС. Ангиогенные факторы роста, такие, как VEGF, ангиогенин, FGF, TGFβ, в последние годы активно изучаются [8–10]. Показана их высокая избирательность. Так, например, FGF оказывает непосредственное влияние на развитие мелких сосудов (ветвление) [9], а TGF_β на развитие основных сосудов [10]. Эффекты VEGF зависят от его исходной концентрации: при низких концентрациях он влияет на образование мелких сосудов, а при высоких - на увеличение диаметра и проницаемости крупных сосудов [9]. Таким образом, FGF и TGF_β выступают в качестве мощного, но узконаправленного регулятора развития общей системы кровеносных сосудов, а VEGF в зависимости от концентрации осуществляет более тонкую регулировку направленности развития ангиогенеза.

Для того чтобы выяснить вклад VEGF-A в описанные эффекты, определили концентрацию этого фактора в КС. Концентрация VEGF-A возрастала прямо пропорционально увеличению содержания ФТС в среде (от 1 к 10 %) как в стандартных $(20 \% O_2)$, так и в условии гипоксии $(5 \% O_2)$ (рис. 3, А, Б). Причем при всех концентрациях ФТС содержание VEGF-A было существенно выше при гипоксии. В стандартных условиях (20 % О₂) выявлена прямая зависимость между приростом общего числа сосудов и концентрацией VEGF-A в КС (см. рис. 3, А). Напротив, при 5 % О, увеличение содержания VEGF-A было обратно пропорционально увеличению количества сосудов (см. рис. 3, Б). Возможно, увеличение концентрации ФТС при культивировании МСК в гипоксии приводит к изменению концентрации факторов, подавляющих рост кровеносных сосудов, что сдвигает баланс между активаторами и ингибиторами ангиогенеза в пользу последних. Максимальное увеличение общего количества сосудов после добавления КС от МСК,

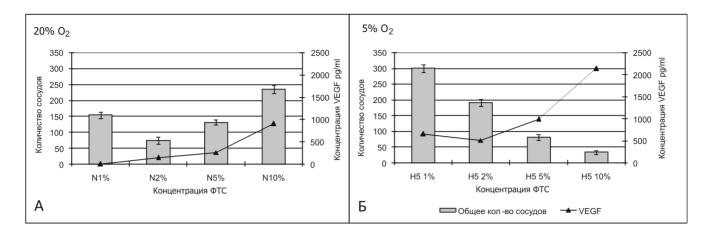


Рис. 3. Влияния концентрации ФТС и кислорода (20, 5 %) в среде культивирования на концентрацию VEGF в КС. Данные по количеству основных сосудов представлены как значения в опыте, за вычетом контроля (серые столбики), n = 8. На кривой показаны значения концентрации VEGF при различных концентрациях ФТС (приведены результаты репрезентативного эксперимента)

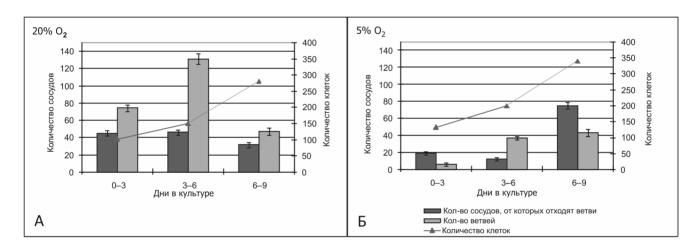


Рис. 4. Оценка ангиогенной активности МСК при различной плотности в культуре, при 20 и 5 % O_2 . Приведены кривые роста и данные по увеличению количества основных сосудов и ветвей как значения в опыте, за вычетом контроля. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, n = 8

культивируемых в гипоксии при 1 % ФТС и низком уровне VEGF-A (см. рис. 3, A, Б), дает основание предположить, что гипоксия стимулирует синтез дополнительных ангиогенных факторов роста, обеспечивающих максимальный прирост сосудов в условиях существенной депривации.

Фазы роста МСК в культуре. Влияние фаз роста МСК на их ангиогенную активность оценивали по эффектам КС, собранной от МСК на разных этапах культивирования. При сборе КС определяли количество МСК в фиксированных полях зрения, по методу, описанному выше. По результатам подсчета были построены кривые пролиферации для МСК при 20 и 5 % $\rm O_2$. Как видно из графиков, для всех клеток характерным является смена $\rm lag$ -фазы на фазу роста (рис. 4). По полученным данным пролиферативная активность гипоксических клеток была выше, чем у клеток культивируемых в

нормоксии (см. рис. 4, A, Б), что соответствует нашим и данным литературы [11, 12].

На макропрепаратах XA было видно, что как в контроле, так и после добавления исследуемых образцов все эмбрионы развиты без патологий (не наблюдается отставания в развитии), зародыши неотечные, без точечных кровоизлияний.

КС от МСК, культивируемых при 20 % O_2 , не оказывала влияния на рост основных сосудов. Увеличение количества ветвей имело колоколообразный характер с максимумом на 6-е сутки (см. рис. 4, A). Это позволяет сделать заключение, что МСК в фазе активного роста при 20 % O_2 обладают наибольшей ангиогенной активностью, причем этот эффект проявляется избирательно только на увеличение ветвления (см. рис. 4, A).

При 5 % O_2 увеличение плотности МСК в культуре сопровождалось увеличением ангиогенных

факторов в КС, что обеспечило прирост количества основных сосудов. Добавление КС от клеток со средней и высокой плотностью (фаза активного роста и предмонослой) обеспечило практически одинаковое увеличение ветвления (см. рис. 4, Б).

Таким образом, в зависимости от концентрации O_2 МСК продуцировали ангиогенные факторы, отвечающие за различные стадии сосудообразования. В частности, при стандартных условиях культивирования (20 % O_2) накапливались преимущественно медиаторы, отвечающие за увеличение количества ветвей, в то время как при гипоксии — факторы, стимулирующие рост основных сосудов (рис. 4, A, Б).

В настоящее время способность стимулировать рост сосудов рассматривается как одна из важнейших функций МСК [13]. Известно, что МСК продуцируют VEGF, ангиопоэтин, ангиогенин, HGF, PDGF, FGF, TGFB, стимулирующие рост кровеносных сосудов и индуцирующие миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток (ЭК) [1]. Эти данные получены in vitro в различных моделях, так как in vivo проанализировать паракринную активность МСК в отрыве от тканевого контекста не представляется возможным. Для анализа ангиогенной активности MCK in vitro изучают как изменение экспрессии генов ангиогенных факторов, так и кондиционированную среду (КС), в которой содержатся растворимые медиаторы, впоследствии влияющие на рост других клеток или сосудов. In vitro чаще всего оценивают влияние на пролиферацию, миграцию ЭК, их способность к образованию трехмерных структур в монокультуре, а также применяются органные культуры, позволяющие анализировать разрастание сосудов из эксплантатов. Кроме того, существуют методические подходы для оценки ангиогенной активности МСК in situ. Для этого используют введение различных биосовместимых носителей с МСК (например, матригель), в которые под действием факторов, продуцируемых МСК, происходит врастание сосудов из окружающей ткани [4]. Однако гораздо более физиологичным представляется метод, основанный на использовании ХА оболочки яиц птиц, чаще всего куриных. Этот метод по ряду показателей превосходит методики исследования эндотелия в культуре, так как позволяет непосредственно наблюдать за характером формирования сосудистой системы. В данной работе с помощью ранее отработанного метода оценки ангиогенной активности МСК с использованием ХА перепелиных яиц [7] изучено влияние ростовых факторов и фаз роста МСК на ангиогенную активность при стандартном содержании O_2 (20 %) и гипоксии (5 % O_2).

Проведенное исследование показало, что ангиогенная активность МСК может модулироваться как факторами локального микроокружения, так и их собственной функциональной активностью. Содержание кислорода в клеточном микроокружении является одним из важнейших факторов, определяющих

функциональное состояние стволовых и прогениторных клеток, в том числе их паракринную активность [2]. Было обнаружено, что КС, полученная от МСК при гипоксии (5 % О₂) при стандартном содержании сыворотки (10 %), оказывала меньшее влияние на сосудообразование, чем КС от МСК в нормоксии (20 % О₂). При снижении концентрации ростовых факторов в среде характер влияния диаметрально изменялся. По нашим данным, стимуляция ангиогенной активности МСК была наиболее выражена при гипоксии в условиях депривации, что хорошо согласуется с данными литературы [4]. Известно, что короткий гипоксический стимул индуцирует трофическую активность МСК, связанную с продукцией различных биологически активных молекул [14]. Однако здесь важно отметить, что КС для измерения концентрации растворимых медиаторов чаще всего собирают на фоне сывороточной депривации, т. е. в данном случае речь идет не только о гипоксическом воздействии, но и о влиянии изменения концентрации факторов роста в среде культивирования. Ранее было показано, что в результате действия гипоксии (на фоне депривации) стимулируется продукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), рецептора для VEGF - Flk-1, ангиопоэтина-1, тромбопоэтина (TPO) и его рецептора (TPOR) [15]. Помимо этого, в таких условиях снижается экспрессия антиангиогенных генов, таких, как ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) и ангиостатин [4]. В то же время, как нам удалось показать, на фоне избытка ростовых факторов ангиогенная активность МСК в гипоксии значительно ниже, чем при депривации. По-видимому, именно снижение ростовой стимуляции побуждает МСК вырабатывать дополнительные ангиогенные факторы. Действительно, снижение концентрации сыворотки приводит к апоптозу, из-за чего клетки начинают в большом количестве продуцировать ангиопоэтин, который не только подавляет апоптоз эндотелия сосудов и разрушение базальной мембраны, но и является сильным индуктором роста сосудов [16].

Известно, что МСК в зависимости от фазы роста могут обладать различной функциональной активностью [17, 18], что непосредственно должно оказывать влияние и на их ангиогенные свойства. Ранее при анализе продукции ИЛ-6 МСК в зависимости от фазы роста было показано, что большую концентрацию медиатора содержала кондиционированная среда МСК в lag-фазе, когда МСК еще активно не пролиферируют, причем при 20 % О, содержание ИЛ-6 было выше, чем при 5 % О₂. В lag-фазе и фазе плато содержание ИЛ-6 в среде было ниже, несмотря на то что из-за активного роста происходило увеличение количества клеток. Хорошо известно, что одной из функций ИЛ-6 является стимуляция пролиферации различных клеток [19]. Поскольку было обнаружено, что МСК в lag-фазе при 20 % О, проявляли более выраженную ангиогенную активность, чем при 5 % О₂, что коррелирует с данными по ИЛ-6, можно предположить, что высокая ангиогенная активность МСК в lag-фазе обусловлена и вкладом ИЛ-6. Наибольшей ангиогенной активностью обладали МСК в фазе активного роста при 20 % $\rm O_2$, причем этот эффект проявлялся избирательно только на увеличение ветвления. Возможно, более выраженная стимуляция ангиогенеза КС от МСК при 20 % $\rm O_2$ связана с тем, что в гипоксии клетки активнее пролиферируют, а их синтетическая активность понижается.

Как было указано выше, МСК продуцируют ряд проангиогенных факторов, отвечающих за различные процессы формирования сосудистой сети, среди которых VEGF-А выступает как основной фактор роста сосудов. При анализе связи между увеличением продукции VEGF-A MCK и стимуляцией роста сосудов в ХА обнаружено, что постоянная гипоксия стимулирует выработку VEGF-A, что хорошо согласуется с данными литературы [20]. При этом наблюдалась линейная зависимость между увеличением концентрации сыворотки в среде и концентрацией VEGF-A в КС. Однако прямой зависимости между концентрацией VEGF-A в КС МСК при гипоксии и увеличением сосудистой сети не обнаружено. Оказалось, что МСК в большей степени синтезируют VEGF-А в гипоксии при 10 % ФТС. Это дает основание предположить, что гипоксия стимулирует синтез дополнительных к VEGF-A факторов роста, обеспечивающих максимальный прирост сосудов в условиях существенной депривации.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ангиогенная активность МСК может существенным образом изменяться в зависимости от внешних факторов микроокружения и за счет их функциональной активности. Эти данные представляются интересными как с точки зрения фундаментальных механизмов участия МСК в ремоделировании тканей, так и возможности ех vivo модификации этих клеток.

Выводы

- 1. МСК продуцируют медиаторы, стимулирующие увеличение количества основных сосудов и ветвление в ХА. Степень выраженности ангиогенного эффекта зависит от концентрации и кислорода, и ростовых факторов. Прирост сосудов после добавления КС от МСК, культивируемых при стандартных условиях культивирования (20 % O_2 ; 10 % ФТС), был значительно больше, чем от МСК в гипоксии (5 % O_2 ; 10 % ФТС). Максимальные ангиогенные эффекты выявлены у МСК в условиях гипоксии с существенной депривацией (5 % O_2 ; 1 % ФТС). Ангиогенная активность зависит от функционального состояния МСК, определяемого стадией роста. При 20 % O_2 максимум приходится на log-фазу, а при 5 % O_2 на монослой.
- 2. Вне зависимости от концентрации ростовых факторов МСК в условиях гипоксии (5 % O_2) продуцируют больше VEGF-A, чем при 20 % O_2 .

В условиях существенной депривации в гипоксии продукция VEGF-A была минимальной, тогда как увеличение общего количества сосудов максимальным. Это дает основание предположить, что гипоксия стимулирует синтез дополнительных к VEGF-A ангиогенных факторов роста, обеспечивающих максимальный прирост сосудов в условиях дефицита нутриентов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (14-15-00693).

Список литературы

- 1. Bronckaers A. et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis // Pharmacol. & Therap. 2014. T. 143. N° 2. C. 181–196.
- 2. Буравкова Л.Б., Андреева Е.Р., Григорьев А.И. Роль кислорода как физиологического фактора в проявлении функциональных свойств мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 4. С. 1.

Buravkova L.B., Andreeva E.R., Grigorev A.I. The role of oxygen as a physiological factor in the manifestation of the functional properties of multipotent mesenchymal stromal cells of human // Fiziologiya cheloveka. 2012. T. 38. № 4. P. 1.

- 3. *Ma T., Grayson W.L., Frohlich M., Vunjak-Novakovic G.* Hypoxia and stem cell-based engineering of mesenchymal tissues // Biotechnol. Prog. 2009. V. 25. № 1. P. 32.
- 4. Ефименко А.Ю. и др. Влияние гипоксии и воспалительных факторов на жизнеспособность и ангиогенную активность мезенхимных стромальных клеток из жировой ткани и костного мозга // Цитология. 2010. Т. 52. № 2. С. 144-154.

Efimenko A.Yu. et al. Viability and angiogenic activity of mesenchymal stromal cells from adipose tissue and bone marrow under hypoxia and inflammation in vitro // Tsitologiya. 2010. V. 52. № 2. P. 144–154.

- 5. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // Tissue Eng. 2001. \mathbb{N}° 7. V. 2. P. 211–228.
- 6. Buravkova L.B. et al. Characteristics of human lipoaspirate-isolated mesenchymal stromal cells cultivated under lower oxygen tension // Cell and Tissue Biol. 2009. T. 3. \mathbb{N}^2 1. C. 23–28.
- 7. Ездакова М.И., Андреева Е.Р., Гурьева Т.С. и др. Отработка подходов для изучения ангиогенеза in ovo и ех ovo на хориоаллантоисной оболочке яиц японского перепела (Coturnix coturnix japonica) // Технология живых систем. 2014. Т. 11. \mathbb{N} 5. С. 60–65.

Ezdakova M.I., Andreeva E.R., Gur'eva T.S. et al. The development of in ovo and ex ovo models for studing angiogenesis on chorioallantoic membrane of Japanese quail's eggs (Coturnix coturnix japonica) // Tekhnologiya zhivykh sistem. 2014. T. 11. Nº 5. P. 60–65.

- 8. Fett J.W. et al. Isolation and characterization of angiogenin, an angiogenic protein from human carcinoma cells // Biochem. 1985. T. 24. № 20. C. 5480–5486.
- 9. Parsons-Wingerter P. et al. Fibroblast growth factor-2 selectively stimulates angiogenesis of small vessels in arterial tree // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol. 2000. T. 20. \mathbb{N}° 5. P. 1250–1256.
- 10. Yang E.Y., Moses H.L. Transforming growth factor beta 1-induced changes in cell migration, proliferation, and angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane // J. of Cell Biol. 1990. T. 111. Nº 2. P. 731–741.
- 11. Buravkova L.B. et al. Mesenchymal stem cells and hypoxia: Where are we? // Mitochondrion. 2014. V. 19. P. 105–112.
- 12. Haque N. et al. Hypoxic culture conditions as a solution for mesenchymal stem cell based regenerative therapy // The Scientific World J. 2013. V. P.
- 13. Zhang J., Zhang X. Z., Zhang Y. Role of mesenchymal stem cells in angiogenesis and clinical applications // J. of Exper. Hematol. Chinese Association of Pathophysiol. 2010. V. 18. \mathbb{N} 4. P. 1084–1087.
- 14. Caplan A.I., Correa D. The MSC: an injury drugstore // Cell Stem Cell. 2011. V. 9. № 1. P. 11.
- 15. Lee S.H., Lee Y.J., Song C.H. et al. Role of FAK phosphorylation in hypoxia-induced hMSCS migration: involvement of VEGF as well as MAPKS and eNOS pathways // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2010. V. 298. Nº 4. P. 847.
- 16. Zhu W. et al. Hypoxia and serum deprivation-induced apoptosis in mesenchymal stem cells // Stem cells. 2006. V. 24. \mathbb{N}° 2. P. 416–425.
- 17. Kim D.S. et al. Gene expression profiles of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are modified by cell culture density // PloS one. 2014. V. 9. \mathbb{N}° 1.
- 18. Lee M.W. et al. Effect of ex vivo culture conditions on immunosuppression by human mesenchymal stem cells // BioMed Research International. 2013. V.
- 19. *Naka T. et al.* The paradigm of IL-6: from basic science to medicine // Arthritis Res. 2002. V. 4. № 3 (Suppl.). P. S233–S242.
- 20. *Rehman J. et al.* Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells // Circulation. 2004. V. 109. № 10. P. 1292–1298.

Поступила 27.02.2015

EFFECTS OF HYPOXIA AND GROWTH FACTORS ON THE ANGIOGENIC ACTIVITY OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS

Ezdakova M.I., Andreeva E.R., Gurieva T.S., Dadasheva O.A., Orlova V.S., Buravkova L.B.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 29–35

The effects of fetal calf serum (FCS) growth factor concentration and cell growth phase on production of angiogenic mediators by mesenchymal stromal cells (MSCs) at different O_2 levels (20 and 5 %) was studied. For this purpose vascular endothelial growth factor (VEGF-A) production was measured in MSC-conditioned medium (CM); besides, branching vessels as well as vessel end points (ramification) in the chorioallantoic membrane of Japanese quail eggs (Coturnix coturnix japonica) were counted following MSC-CM application.

During the standard cultivation (20 % O_2 ; 10 % FCS) the total number of vessels was 1.6 times higher comparing with hypoxic condition (5 % O_2 ; 10 % FCS) due to increase in ramification, the number of branching vessels did not change. Maximal (double) increase in the total vessel number was observed when CM from MSCs after hypoxia plus serum deprivation was added.

VEGF-A synthesis linearly increased with concentration both at 20 % and 5 % O₂. In all cases VEGF-A level was higher at hypoxia. No direct correlation between the VEGF-A concentration and total number of vessels was noted indicating that hypoxia possibly stimulates synthesis of additional angiogenic factors to enhance vascular growth despite the drastic serum deprivation. At 20 % oxygen, exponentially growing MSCs showed the highest angiogenic activity and the ramification increased in 1.6 times. Depending on O₂, MSCs produced angiogenic factors required at different stages of vascularization. Specifically, mediators of ramification were accumulated in the standard conditions (20 % O₂) and factors stimulating growth of branching vessels - in hypoxia.

Key words: angiogenesis, hypoxia, multipotent mesenchymal stromal cells, growth factors. УДК 001.891.53+57.013

МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОТОННОГО ПУЧКА ЭЛЕМЕНТАМИ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ КОСМИЧЕСКОГО КОРАБЛЯ

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

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва ²Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Московская область

³Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

E-mail: taisiabulinina@mail.ru

Эксперимент выполнен на самках аутбредных мышей ICR (CD-1), SPF категории. Животные были облучены протонами с энергией 171 МэВ в дозе 20 сГр. В качестве элементов радиационной защиты космического корабля использовали изделие «Шторка защитная», изготовленное из влажных гигиенических салфеток, и стеклянную пластину, имитирующую иллюминатор Международной космической станции. Физическая преграда на пути протонов с энергией 171 МэВ увеличивает их линейную передачу энергии и приводит к увеличению поглощенной дозы и усилению радиобиологического эффекта. При совместном использовании 2 видов преграды – в виде стеклянной пластины и влажных гигиенических салфеток, поглощенная доза увеличилась с 20 до 23,2 сГр. Выявлены различия в модифицирующем действии материалов разного химического состава (стекла и воды в салфетках) по физическим и биологическим показателям после облучения протонами. Установлено отчетливое зависимое от дозы снижение показателя клеточности костного мозга в диапазоне доз от 20 до 23,2 сГр через 24 ч после облучения. Модифицирующего действия элементов радиационной защиты на спонтанную двигательную активность мышей по сравнению с протонами входа не выявлено. В группе с использованием стеклянной пластины отмечено нормальное значение ориентировочно-исследовательской реакции животных и сниженная сила захвата передних конечностей у мышей. При обосновании способов физической защиты экипажей космических кораблей целесообразно наряду с физической дозиметрией (ионизационные камеры, термолюминесцентные, трековые детекторы и др.) использовать радиобиологические критерии, установленные в экспериментах на животных.

Ключевые слова: протоны высоких энергий, физическая защита, дозиметрия, поглощенная доза, мыши, костный мозг, селезенка, лейкоциты, тимус, спонтанная двигательная активность, физическая работоспособность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 36–42.

При решении проблемы радиационной защиты экипажей космического корабля (КК) разработчики оптимизируют соотношение масса защиты эффективность для уменьшения стартовой массы КК. Определенные успехи для повышения радиационной безопасности экипажей МКС достигнуты с помощью укладок из водосодержащих штатных гигиенических материалов, получивших название «Шторка защитная» [1]. Защитная эффективность изделия была подтверждена с помощью расчетов и экспериментально в каюте служебного модуля Международной космической станции. Учитывая изменения характеристик космического излучения при переходе от орбитальных полетов к межпланетным, актуальным становится совершенствование радиационной защиты. В этой связи важным представляется проведение комплексной, с помощью физических и биологических экспериментов, оценки возможной модификации протонного пучка высоких энергий с помощью элементов радиационной защиты космического корабля. В качестве таковых мы применили стеклянную пластину, имитирующую иллюминатор, и укладку из штатных гигиенических салфеток - «Шторка защитная». Для сопоставления свойств различных веществ, применяемых для физической защиты от радиации, используются термин массовая толщина [2] и ее водный эквивалент [3]. Массовая толщина равна произведению толщины поглощающего слоя на его плотность [4] и выражается в r/cm^2 (g · cm⁻²). Для того чтобы сравнивать массовую толщину веществ различного химического состава по величине радиозащитного эффекта, используется понятие водного эквивалента массовой толщины, который определяют по таблицам U.S. National Institute of Standards and Technology [3]. В эксперименте [1] массовая толщина «Шторки защитной» составила в пересчете на водный эквивалент ~ 6,2 г/см². Она полностью поглощает протоны с энергией до 100 МэВ, но протоны с более высокими энергиями



Рис. 1. Глубинное распределение поглощенной дозы при облучении в протонном пучке 171 МэВ. *Примечание:* треугольниками указаны точки облучения, цифры около дозовой кривой показывают массовую толщину по водному эквиваленту, Γ/CM^2 ; O-исходный пучок, O-VC, O-

только замедляются и проходят через данную защиту. В связи с тем что протоны высоких энергий составляют до 85 % в структуре галактического космического излучения [5], представляется целесообразным дозиметрическое изучение указанных элементов физической противорадиационной защиты на протонах с энергией более 100 МэВ. При физических исследованиях модифицирующего влияния алюминия и полиэтилена на пучке протонов с энергией 160 МэВ установлены особенности изменения поглощенной дозы излучения [6].

Цель исследования: оценка радиобиологического эффекта протонов с энергией 171 МэВ и протонов, модифицированных элементами физической защиты КК, по комплексу показателей функционального состояния системы кроветворения и центральной нервной системы через 24 ч после облучения.

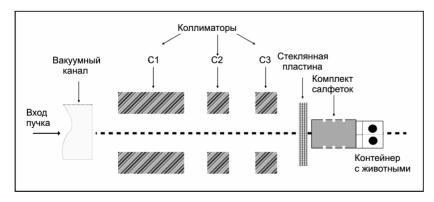


Рис. 2. Схема формирования пучка протонов при облучении животных. Примечание: $^{\circ}$ – условное обозначение расположения мышей

Методика

Эксперимент выполнен на самках аутбредных мышей ICR (CD-1), SPF категории в количестве 60 особей со средней массой 28 г. Животных содержали в конвенциональных условиях. Мыши получали стандартный корм и дистиллированную воду ad libitum.

Облучение проводили на фазотроне ОИЯИ протонами с энергией 171 МэВ в дозе 20 сГр (поперечное сечение пучка 8 х 8 см, мощность дозы на входе ~ 60 сГр/мин). Глубинное дозное распределение протонного пучка представлено на рис. 1, на котором указаны точки, соответствующие относительным величинам поглощенных доз при использовании элементов физической защиты.

Животных изолированно по 2 особи размещали на пути протонного пучка в специальной клетке из перфорированного термопластика перпендикулярно направлению пучка (рис. 2). Контрольная группа (1) животных была облучена протонами без дополнительных устройств на пути пучка, при облучении животных группы 2 на пути пучка была поставлена СП, для группы 3 – конструкция из ГС, для группы 4 – установленные на пути пучка СП и ГС. Ложнооблученные животные (биоконтроль) составляли группу 5.

Дозиметрию протонов осуществляли с помощью клинического дозиметра PTW Unidos E, помещая его на место клетки с животными (см. рис. 2).

Эксперименты были проведены с соблюдением правил биомедицинской этики, принятых в ГНЦ РФ – ИМБП РАН [7].

В качестве элемента радиационной защиты (имитатора стекла иллюминатора) использовали 7 стеклянных фотопластинок, сложенных в одну конструкцию размером $13 \times 18 \times 2$ см³, а суммарная массовая толщина конструкции из стекла 4,9 г/см², что эквивалентно 4 г/см² воды (далее стеклянная пластина — СП). Использовали также конструкцию из 4 слоев гигиенических салфеток (ГС) общим

размером 7,6 \times 7,8 \times 6,8 см 3 с суммарной массовой толщиной конструкции 5 г/см 2 (что эквивалентно 5 г/см 2 воды), применяющихся в изделии «Шторка защитная».

Через 20–22 ч после облучения на установке «Открытое поле» с диаметром арены 63 см (Ореп Science) оценивали спонтанную двигательную активность мышей за 3 мин наблюдения, используя для этого показатели ориентировочно-исследовательской поведенческой реакции (ОИР), включающие в себя количество заходов в сектора, центр, заглядывание в норки (круглое отверстие пола камеры

Таблица 1

Поиззатоли	BOSHMOTRIAL	BV////2 B	DOTOLIOD	COLLOBERON	171 MaD
Показатели	дозиметрии	пучка п	ротонов	с энергиеи	T/T M3P

Νō	Протоны	Массовая толщина, г/см²	Массовая толщина по водному эквиваленту, г/см²	Поглощенная доза, сГр	Линейная плотность энергии (ЛПЭ), кэВ/мкм
1	На входе	_	-	20	0,5
2	После прохождения через СП	4,9	4,0	20,29 – 20,60 (20,44*)	0,55
3	После прохождения через ГС	5,0	5,0	21,62 – 22,01 (21,82*)	0,55
4	После прохождения через СП + ГС	9,9	9,0	22,94 – 23,45 (23,20*)	0,6

Примечание: * - средняя по 2 экспериментам.

Таблица 2

Влияние физической защиты при облучении протонами с энергией 171 МэВ в дозе 20 сГр на спонтанную двигательную активность (ОИР и ЭС) и силу захвата передних лап (М \pm m) мышей самок CD-1 через 24 ч после облучения

Nο	Протоны	СДА, п		Сила захвата	
1/12	Протоны	ОИР	ЭС	абс, г	%
1	На входе	101,1 ± 9,4	7 ± 1	140,9 ± 4	108,1
2	После прохождения через СП	133 ± 11,5*	7,2 ± 1,7	110,2 ± 3,4*	84,6
3	После прохождения через ГС	109,9 ± 5,5"	7,9 ± 1	123,2 ± 5,6*,**	94,6
4	После прохождения через СП + ГС	117,8 ± 13,7	6 ± 1,4	120,9 ± 5*,**	92,8
5	БК	147,8 ± 11,6*	5,9 ± 0,8	130,3 ± 9,3	100

Примечание: статистически значимые отличия по сравнению: *-c группой 1, t=2,1-5,9; **-c группой 2, t=2; "-c группой 5, t=2,4; p<0,05. Количество животных в группах в этой и следующей таблицах - по 12 особей.

диметром 1 см), стойки с упором и без упора, а также показатели эмоционального статуса (ЭС) животных – груминг, замирания и движения на месте. Затем животных взвешивали на электронных весах Zelmer и определяли силу захвата передних конечностей в граммах.

Через 22–24 ч после облучения проводили эвтаназию животных методом цервикальной дислокации и осуществляли забор биоматериала.

Число лейкоцитов в периферической крови и число кариоцитов в бедренной кости определяли стандартными методами с подсчетом в камере Горяева [8]. Массу тимуса и селезенки определяли на электронных весах Ohaus с точностью измерения до 1 мг. Анализ полученных результатов проведен с помощью общепринятых методов статистической обработки: нахождение среднего значения с использованием ошибки среднего, критерия Стьюдента для расчета статистической достоверности на уровне р < 0,05.

Результаты и обсуждение

Данные физической дозиметрии после облучения протонами в дозе на входе пучка 20 сГр приведены в табл. 1. Как видно на таблице, оба вида физической преграды и их комбинация на пути протонов с энергией 171 МэВ увеличивают их ЛПЭ и поглощенную дозу.

Результаты влияния протонного пучка на спонтанную двигательную активность мышей и силу захвата передних конечностей представлены в табл. 2. Как видно на таблице, облучение протонами вызвало статистически достоверное снижение двигательной активности животных (ОИР). Модифицирующего действия ГС и комбинации ГС + СП по сравнению с протонами входа на этот показатель не выявлено, в то время как в группе с использованием СП отмечено нормальное значение ОИР. Статистически достоверного изменения показателя ЭС не отмечено ни в одной из экспериментальных групп.

Таблица 3

Влияние физической защиты при облучении протонами с энергией 171 МэВ в дозе 20 сГр на состояние
кроветворения и иммунитета (M ± m) мышей самок CD-1 через 24 ч после облучения

Nō	Группа	Масса тела, г	Масса тимуса, мг	Масса селезенки, мг	Число кариоцитов в костном мозге $(n \times 10^6/6$ едро)	Число лейкоцитов в периферической крови (n × 10°/л)
1	На входе	28,3 ± 0,3	71,8 ± 3,7	101,3 ± 5,7	16,7 ± 1,1**	2,9 ± 0,4
2	После прохождения через СП	27,5 ± 0,6	62,1 ± 3,6	101,6 ± 6,2	15,6 ± 1**	4,1 ± 0,5
3	После прохождения через ГС	27,4 ± 0,5	62,9 ± 4,2	94 ± 6,5**	15,1 ± 0,7**	5,2 ± 0,8*
4	После прохождения через СП + ГС	27,6 ± 0,3	54,7 ± 2,7*,**	94,2 ± 5,2**	13,9 ± 0,5*,**	4,6 ± 0,8*
5	БК	29,8 ± 0,5	65,7 ± 4	111,8 ± 5,3	21,2 ± 0,6	4,0 ± 0,4

Примечание: статистически значимые отличия по сравнению: * – с группой 1, t = 2-3.7; ** – с группой 5, t = 2-8.3; p < 0.05.

После облучения протонами входа (группа 1) у мышей не отмечено статистически достоверного изменения силы захвата передних конечностей (см. табл. 2). В то же время в группе животных, облученных модифицированными протонами, отмечена отчетливая тенденция снижения показателя — наиболее выраженная в группе 2 — животных, облученных протонами, модифицированными СП.

Результаты, демонстрирующие влияние облучения мышей протонами на массу тела, систему кроветворения и иммунитета, суммированы в табл. 3. На таблице видно, что через 22–24 ч после облучения не отмечено существенных различий по массе тела между экспериментальными группами.

Облучение протонами входа не оказало статистически достоверного влияния на массу тимуса. Снижение массы тимуса отмечено в группах 2, 3, 4, облученных модифицированными протонами, при этом максимальное снижение зарегистрировано в группе 4, животные которой были облучены при защите СП + ГС.

Масса селезенки после облучения протонами несколько понизилась, при этом в группах 3 и 4 снижение было статистически достоверным по отношению к биоконтролю. В группе 2 не отмечено достоверного снижения массы селезенки.

Облучение протонами входа (группа 1) достоверно понизило число лейкоцитов в периферической крови, тогда как в группах 2, 3, 4 снижение не отмечено, напротив, в группах 3 и 4 этот показатель несколько повысился.

После облучения протонами входа (группа 1) отмечено достоверное снижение числа ядросодержащих клеток в костном мозге, в группах 2 и 3 этот показатель имел тенденцию к еще большему снижению, а в группе 4 (модификация СП + Γ C) отмечено

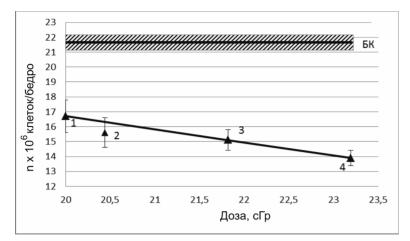
статистически достоверное понижение показателя по сравнению с группой 1.

Полученные данные по физической дозиметрии хорошо согласуются с данными группы авторов [6], исследовавших вклад частиц с высокими значениями ЛПЭ при прохождении 160 МэВ протонов через вещество.

Прохождение протонов через алюминий с массовой толщиной 16,2 г/см² и полиэтилен с массовой толщиной 13,7 г/см² обусловило увеличение поглощенной дозы частиц с высокими значениями ЛПЭ, определенной с помощью трековых детекторов с 0,11 до 0,21 мГр по алюминию и с 0,11 до 0,45 мГр по полиэтилену.

При анализе данных физической дозиметрии обращает на себя внимание соответствие различия данных о массовой толщине (по водному эквиваленту) для СП и блока ГС (4 и 5 г/с $м^2$) и данных, свидетельствующих о различиях по поглощенной дозе этих конструкций, - 20,44 и 21,82 сГр. Возможную причину этих различий, кроме массовой толщины, можно объяснить наличием в 1-м случае эффекта многократного рассеяния за счет взаимодействия протонов с атомами кремния, входящими в состав стекла. Атом кремния (z = 14) существенно превосходит атом водорода (z = 1), кислорода (z = 8), углерода (z = 6), входящих в состав ГС, что компенсирует увеличение дозы за счет повышения ЛПЭ. При этом следует отметить меньшую модифицирующую способность СП по сравнению с ГС, что согласуется с меньшей массовой толщиной по водному эквиваленту у СП -4 г/см², а у ГС -5 г/см². Для объяснения этого эффекта требуются дополнительные исследования.

Достаточно сложным оказался выбор биологического показателя, чувствительного и линейно



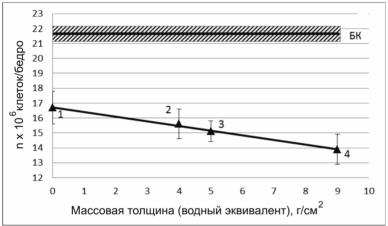


Рис. 3. Влияние дозы протонного облучения (171 МэВ) (A) и массовой толщины физической защиты по водному эквиваленту (Б) на число кариоцитов в костном мозге мышей через 24 ч после воздействия радиации (М \pm m). *Примечание*: 1 — протоны входа; 2 — протоны, модифицированные СП; 3 — протоны, модифицированные ГС; 4 — протоны, модифицированные СП + ГС

зависимого от дозы облучения, при построении зависимости доза — эффект в столь узком диапазоне доз, от 20 до 23,195 сГр.

Функционирование центральной нервной системы, мышечная сила, масса тела, масса тимуса и селезенки, число лейкоцитов в периферической крови являются интегральными показателями, зависящими от целого ряда, иногда противоположно направленных, эндогенных факторов. Этому вопросу посвящен ряд монографий [9–11].

Наиболее приемлемым, по мнению ряда исследователей [12], является показатель клеточности костного мозга, пострадиационное опустошение которого общеизвестно. В этой связи была проанализирована зависимость доза — эффект по этому показателю (рис. 3, A). На рисунке явно просматривается прямая зависимость доза — эффект, однако в эту зависимость не укладывается группа 2 — животные, облученные протонами, модифицированными СП. Отмеченное минимальное несоответствие

можно связать с особенностями вторичного излучения, образующегося после взаимодействия протонов с СП. Для подтверждения этого предположения необходимы углубленные ядерно-физические и дозиметрические исследования с включением дополнительных методов, используя трековые детекторы, детекторы нейтронов и вторичного излучения, создаваемого заряженными частицами, в том числе осколками ядер.

Отмеченные противоречия не просматриваются при анализе зависимости массовая толщина – эффект по водному эквиваленту (рис. 3, Б). Снижение клеточности костного мозга после облучения оказалось прямо пропорциональным массовой толшине физической преграды различной природы, определенной по водному эквиваленту, и очевидна суммация эффекта 2 конструкций из СП + ГС. Обращает внимание несоответствие между уровнями показателей ОИР и силы захвата передних конечностей, с одной стороны, и дозы облучения в группе СП - с другой: особенность физических и радиобиологических эффектов в этой группе мы обсуждали выше. Отмеченный факт требует постановки специальных нейрофизиологических [11] и физиологических (нагрузочных тестов) [13] экспериментов по оценке влияния модифицированных протонов на центральную нервную систему.

Число лейкоцитов через 24 ч после облучения оказалось повышенным в группах животных, облученных модифицированными протонами по сравнению с показа-

телями в группе животных, облученных протонами на входе. Первичный лейкоцитоз, отмечаемый в первые часы и сутки после облучения, общеизвестен [12] для больших доз облучения и связан с ускоренным выходом лейкоцитов из костного мозга. Это явление при малых дозах облучения изучено недостаточно и не может быть однозначно объяснено. Данные обстоятельства могут указывать на необходимость совершенствования методов дозиметрии, с одной стороны, и целесообразность проведения разносторонних радиобиологических исследований при оценке эффекта физической защиты — с другой.

Безусловно, полученные данные требуют дальнейшего экспериментального анализа и теоретического осмысления с учетом спектра протонов и тяжелых заряженных частиц космического излучения, с учетом характера его взаимодействия с веществами конструкции и конструктивных особенностей КК. На наш взгляд, данная проблема чрезвычайно

актуальна для космонавтики, от правильности решения которой во многом будет зависеть обеспечение радиационной безопасности космонавтов при перспективных полетах.

Выводы

- 1. Использование силикатного стекла и водосодержащих гигиенических салфеток в целях защиты от протонного пучка с энергией 171 МэВ может приводить к увеличению поглощенной дозы, создаваемой пучком, и модификации радиобиологических эффектов.
- 2. Модифицирующее действие стеклянной пластины и материала салфеток материалов различного химического состава, на физические и биологические показатели протонов с энергией 171 МэВ имеет сложный характер, при этом биологические эффекты определяются дозой облучения, массовой толщиной защиты и критериями радиобиологических оценок.
- 3. Число ядросодержащих клеток в костном мозге мышей через 24 ч после облучения в испытанных дозах может использоваться в качестве дозозависимого критерия.
- 4. Для оценки эффективности физической защиты космонавтов как при текущих, так и при будущих космических полетах необходим комплексный подход с учетом физического, биологического и конструкторского факторов.

Список литературы

1. Карташов Д.А., Толочек Р.В., Шуршаков В.А., Ярманова Е.Н. Расчет радиационных нагрузок в отсеке космической станции при использовании дополнительной защиты // Авиакосм. и экол. мед. 2013. Т. 46. № 6. С. 61–66.

Kartashov D.A., Tolochek R.V., Shurshakov V.A., Yarmanova E.N. Calculation of radiation loads in a space station compartment with a secondary shielding // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2013. V. 46. N_{\odot} 6. P. 61–66.

- 2. ICRP Publication 123 // Ann. ICRP. 2013. V. 42. № 4.
- 3. U.S. National Institute of Standards and Technology. [Электронный ресурс]. URL: http://www.nist.gov/pml/data/star/index.cfm (дата обращения: 14.05.15).
- 4. *Кнунянц И.Л.* Краткая химическая энциклопедия: в 5 т. Т. 4. М., 1965. С. 322.

Knunyants I.L. Short chemical encyclopedia: in 5 v. V. 4. Moscow, 1965. P. 322.

5. *Сокуров В.Ф.* Физика космических лучей: космическая радиация. Ростов-на-Дону, 2005.

Sokurov V.F. Physics of cosmic rays: space radiation. Rostov-on-Don, 2005.

- 6. Ambrožová I., Yasuda N., Kodaira S., Sihver L. Measurement of target fragments produced by 160 MeV proton beam in aluminum and polyethylene with CR-39 plastic nuclear track detectors // Rad. Measurements. 2014. V. 64. P. 29–34.
- 7. Генин А.М., Ильин Е.А., Капланский А.С. и др. Биоэтические правила проведения исследований на человеке и животных в авиационной, космической и морской медицине // Авиакосм. и экол. мед. 2001. Т. 35. № 4. С. 14—20.

Genin A.M., Ilyin E.A., Kaplansky A.S. et al. Bioethical regulations of conducting research on man and animals in aviation, space and sea medicine // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2001. V. 35. № 4. P. 14–20.

8. Иванов А.А., Молоканов А.Г., Ушаков И.Б. и др. Радиобиологические эффекты тотального облучения мышей протонами в области пика Брэгга // Там же. 2013. Т. 47. \mathbb{N}° 6. С. 49–54.

Ivanov A.A., Molokanov A.G., Ushakov I.B. et al. Radiobiological effects of total irradiation of mice by protons in the Bragg peak region // Ibid. 2013. V. 47. N_{\odot} 6. P. 49–54.

9. Даренская Н.Г. Радиационное поражение центральной нервной системы // Радиационная медицина: в 4 т. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. М., 2004. С. 315–326.

Darenskaya N.G. Radiation damage to the central nervous system // Radiation medicine: in 4 v. V. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. Moscow, 2004. P. 315–326.

10. *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. Evaluation methods of efficiency of laboratory animals in the experimental influence of pathogenic and extreme factors // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2012. V. 333. P. 42–47.

11. 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.

12. 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 v. V. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. Moscow, 2004. P. 295–307.

13. *Галеев И.Ш., Иванов И.В.* Сравнение способности белых крыс к выполнению условных навыков в «прыжковой» и «челночной» камерах после облучения в больших дозах // Бюл. радиационной медицины. 1987. № 2. С. 106—111.

Galeev I.Sh., Ivanov I.V. Comparison of the ability of white rats to perform conditional skills in «jump» and «shuttle» chambers after exposure to high doses // Byulleten radiatsionnoy meditsiny. 1987. № 2. P. 106–111.

Поступила 12.03.2015

MODIFICATION OF THE PROTON BEAM PHYSICAL PARAMETERS AND RADIOBIOLOGICAL CHARACTERISTICS BY ELEMENTS OF SPACECRAFT RADIATION PROTECTION

Ivanov A.A., Molokanov A.G., Shurshakov V.A., Bulynina T.M., Liakhova K.N., Severiukhin Yu.S., Abrosimova A.N., Ushakov I.B.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 36–42

The experiment was performed with outbred ICR (CD-1) female mice (SPF). The animals were irradiated by 171 MeV protons at a dose of 20 cGy. The spacecraft radiation protection elements used in the experiment were a construction of wet hygiene wipes called a «protective blind», and a glass plate imitating an ISS window. Physical obstacles on the path of 171 MeV protons increase their linear energy transfer

leading to the absorbed dose elevation and strengthening of the radiobiological effect. In the experiment, two types of obstacles together raised the absorbed dose from 20 to 23.2 cGy. Chemically different materials (glass and water in the wipes) were found to exert unequal modifying effects on physical and biological parameters of the proton-irradiated mice. There was a distinct dose-dependent reduction of bone marrow cellularity within the dose range from 20 cGy to 23.2 cGy in 24 hours after exposure. No modifying effect of the radiation protection elements on spontaneous motor activity was discovered when compared with entrance protons. The group of animals protected by the glass plate exhibited normal orientative-trying reactions and weakened grip with the forelimbs. Rationalization of physical methods of spacecrew protection should be based as on knowledge in physical dosimetry (ionizing chambers, thermoluminescent, track detectors etc.), so the radiobiological criteria established in experiments with animals.

Key words: high-energy protons, physical shielding, dosimetry, absorbed dose, mice, bone marrow, spleen, leukocytes, thymus, spontaneous motor activity, physical performance.

УДК 611.08:615.21:599.3/.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОГО И АНТИАМНЕСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА НА ЖИВОТНЫХ

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

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва ²Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва E-mail: vvy@lsn.ru

В экспериментах на мышах установлено, что мелатонин при однократном внутрибрюшинном (в/б) введении обладает выраженными противогипоксическими свойствами на различных моделях острой гипоксии (нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией, гипобарической, гемической и гистотоксической), превосходя по выраженности действия препарат сравнения эталонный антигипоксант амтизол. Мелатонин при однократном в/б введении оказывал выраженное антиамнестическое действие на разных моделях амнезии (вызванной скополамином, острой нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией и комплексным экстремальным воздействием) у мышей, превосходя по выраженности действия препарат сравнения известный ноотроп пирацетам. При увеличении дозы мелатонина от 1 до 20 мг/кг возрастал его как противогипоксический, так и антиамнестический эффект. На переживающих срезах гиппокампа крыс мелатонин угнетал ортодромные популяционные ответы (в концентрации 2 мМ - на 24 ± 3 %, а в 5 мМ - на 72 \pm 6 %), а на фоне действия блокатора мелатониновых МТ,- и МТ,-рецепторов лузиндола его угнетающий эффект практически полностью предупреждался. Следовательно, мелатонин угнетает синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа крыс за счет стимуляции мелатониновых МТ,- и МТ,-рецепторов; при этом увеличение концентрации мелатонина (от 0,5 до 5 мМ) приводит к возрастанию его эффекта.

Ключевые слова: мелатонин, противогипоксическое и антиамнестическое действие, поле CA1 гиппокампа.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. T. 49. № 5. C. 43–48.

Мелатонин (основной гормон шишковидной железы) обладает уникальным спектром биологической активности, в частности, оказывает антиоксидантное, адаптогенное и снотворное действие, нормализует циркадные ритмы, регулирует цикл сон — бодрствование, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, снижает стрессовые реакции, регулирует нейроэндокринные функции, проявляет иммуностимулирующие свойства и др. [1, 2]. Основная причина

универсальных защитных свойств мелатонина – ограничение окислительного стресса, при этом он в качестве лекарственного средства малотоксичен и относительно безопасен [3].

Как известно, мелатонин положительно влияет на кислородзависимые процессы [4]. Однако в эксперименте его противогипоксическое действие при однократном введении в разных дозах при различных видах острой гипоксии исследовано недостаточно.

Хорошо известно, что мелатонин способен корригировать нарушения обучения и памяти у человека и животных, особенно при курсовом применении [5–7]. Вместе с тем при однократном введении он может быть неэффективен как у человека, так и у животных [8, 9].

Цель работы: исследовать антиамнестическое и противогипоксическое действие мелатонина при однократном введении с установлением дозозависимости на разнообразных моделях амнезии у животных.

Для электрофизиологического исследования механизма действия мелатонина был выбран гиппокамп (центральная структура лимбической системы), поскольку хорошо известна его роль в процессах памяти и обучения у человека и животных [10, 11].

Методика

Противогипоксическое и антиамнестическое действие мелатонина и препаратов сравнения исследовали на 806 белых нелинейных мышах-самцах массой 20–24 г по общепринятым методикам, описанным в работе [12]. Моделировали 4 вида острой гипоксии: нормобарическую гипоксическую гипоксию с гиперкапнией (помещение животных поодиночке в гермокамеру объемом 250 см³), гипобарическую («подъем» мышей со скоростью 50 м/с до «высоты» 11 000 м в проточно-вытяжной барокамере), гемическую (подкожное (п/к) введение метгемоглобинообразователя натрия нитрита в дозе 300 мг/кг) и гистотоксическую (п/к введение натрия нитропруссида в дозе 20 мг/кг). Регистрировали

Таблица 1 Влияние мелатонина и препарата сравнения амтизола на продолжительность жизни мышей при разных видах острой гипоксии (M \pm m)

Вещество (доза, мг/кг)	Число мышей	Продолжительность жизни, мин
Острая нормобарическая	гипоксическая гипоксия с гипер	жапнией (в гермокамере)
0,9 %-ный раствор NaCl (контроль)	14	28,1 ± 0,8
Мелатонин (1)	10	6 ± 1,0
Мелатонин (5)	12	32,3 ± 1,3*,#
Мелатонин (10)	12	34,5 ± 1,9**,#
Мелатонин (20)	14	37,6 ± 2,2***,#
Амтизол (5)	12	28,4 ± 0,9
Амтизол (10)	12	30,3 ± 1,4
Амтизол (20)	14	33,4 ± 2,1*
(Острая гипобарическая гипоксия	1
0,9 %-ный раствор NaCl (контроль)	12	3,0 ± 0,3
Мелатонин (1)	10	3,1 ± 0,3
Мелатонин (5)	12	4,0 ± 0,3*,#
Мелатонин (10)	12	4,9 ± 0,4**,#
Мелатонин (20)	12	5,4 ± 0,5***,#
Амтизол (5)	12	3,2 ± 0,3
Амтизол (10)	12	3,8 ± 0,3
Амтизол (20)	12	4,3 ± 0,4*
	Острая гемическая гипоксия	
0,9 %-ный раствор NaCl (контроль)	14	21,9 ± 0,9
Мелатонин (1)	10	22,1 ± 1,0
Мелатонин (5)	12	23,7 ± 1,2
Мелатонин (10)	14	25,2 ± 1,3*,#
Мелатонин (20)	14	27,1 ± 1,6**,#
Амтизол (5)	12	21,7 ± 1,0
Амтизол (10)	14	22,3 ± 1,1
Амтизол (20)	14	$24,2 \pm 1,4$
0	страя гистотоксическая гипокси	Я
0,9 %-ный раствор NaCl (контроль)	12	16,7 ± 0,6
Мелатонин (1)	10	16,5 ± 0,6
Мелатонин (5)	12	17,9 ± 0,7
Мелатонин (10)	12	18,9 ± 0,8*,#
Мелатонин (20)	12	20,7 ± 0,9**,#
Амтизол (5)	12	16,8 ± 0,6
Амтизол (10)	12	17,5 ± 0,7
Амтизол (20)	12	18,9 ± 0,9

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с контролем: *-p < 0.05; **-p < 0.01; ***-p < 0.001 (критерий Стьюдента); *-p < 0.05 — значимость различий мелатонина с амтизолом в аналогичных дозах (критерий Уилкоксона — Манна — Уитни).

продолжительность жизни мышей (до остановки дыхания) в минутах (мин) (с точностью до 0,1 мин). Мелатонин, препарат сравнения эталонный антигипоксант амтизол и 0,9 %-ный раствор натрия хлорида (NaCl, контроль) вводили однократно внутрибрюшинно (в/б) за 30 (амтизол) или 60 мин (все остальные вещества) до регистрации показателей.

Антиамнестическое действие веществ у мышей исследовали, используя условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) электрокожного раздражения [12]. В качестве амнезирующих воздействий использовали

введение скополамина (1 мг/кг в/б), острую нормобарическую гипоксическую гипоксию с гиперкапнией (16—18-минутное пребывание мышей в гермокамере), комплексное экстремальное воздействие (КЭВ). Мелатонин, препарат сравнения ноотроп пирацетам и 0,9 %-ный раствор NaCl (контроль) вводили однократно в/б за 60 мин до регистрации показателей. Все вещества вводили с 12 до 18 ч. Более подробно методика описана в работе [13].

На переживающих поперечных срезах гиппокампа 15 белых нелинейных крыс-самцов массой 200–220 г

Таблица 2

Влияние мелатонина и препарата сравнения пирацетама на амнезию у мышей, вызванную различными воздействиями

Условия опытов и вещество (доза, мг/кг)	Общее число мышей	Число мышей, обучившихся УРПИ, %	Число мышей с амнезией УРПИ через 24 ч после амнезирующего воздействия, %
C	кополамин		·
0,9 %-ный раствор NaCl + 0,9 % раствор NaCl (контроль 1)	29	27 (93)	4 (15)
0,9 %-ный раствор NaCl + скополамин (контроль 2)	27	25 (93)	19 (76)°°°
Мелатонин (1) + скополамин	12	11 (92)	7 (64)
Мелатонин (5) + скополамин	12	11 (92)	6 (55)
Мелатонин (10) + скополамин	13	12 (92)	3 (25)**
Мелатонин (20) + скополамин	17	16 (94)	3 (19)***,#
Пирацетам (200) + скополамин	13	12 (92)	7 (58)
Пирацетам (800) + скополамин	14	13 (93)	2 (15)***
Острая нормобарическая гиг	поксическая г	ипоксия с гиперкапн	ией
0,9 %-ный раствор NaCl + ложная гипоксия (контроль 1)	25	23 (92)	4 (17)
0,9 %-ный раствор NaCl + гипоксия (контроль 2)	30	28 (93)	19 (68)°°°
Мелатонин (1) + гипоксия	11	10 (91)	5 (50)
Мелатонин (5) + гипоксия	14	13 (93)	4 (31)*
Мелатонин (10) + гипоксия	14	13 (93)	3 (23)**
Мелатонин (20) + гипоксия	14	13 (93)	2 (15)**,#
Пирацетам (200) + гипоксия	13	12 (92)	7 (58)
Пирацетам (800) + гипоксия	13	12 (92)	2 (17)**
Комплексное экстр	емальное возд	цействие (КЭВ)	
0,9 %-ный раствор NaCl + ложное КЭВ (контроль 1)	30	28 (93)	5 (18)
0,9 %-ный раствор NaCl + КЭВ (контроль 2)	30	28 (93)	18 (64)°°°
Мелатонин (1) + КЭВ	12	11 (92)	6 (55)
Мелатонин (5) + КЭВ	14	13 (93)	5 (38)
Мелатонин (10) + КЭВ	13	12 (92)	3 (25)*
Мелатонин (20) + КЭВ	18	17 (94)	3 (18)**,#
Пирацетам (200) + КЭВ	13	12 (92)	7 (58)°
Пирацетам (800) + КЭВ	13	12 (92)	2 (17)**

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с контролем 1 и контролем 2 соответственно: $^{\circ}$ или * – $^{\circ}$ – $^{\circ}$ или ** – $^{\circ}$ – $^{\circ}$ или $^{\circ}$ или $^{\circ}$ – $^{\circ}$ или $^{$

проводили электрофизиологическое исследование механизма действия мелатонина. В пирамидном слое поля СА1 регистрировали ортодромные популяционные ответы, что подробно представлено в работе [14].

В работе использовали мелатонин и специфический антагонист мелатониновых ${
m MT_{\tiny 2}}$ - рецепторов лузиндол (Sigma-Aldrich, США).

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

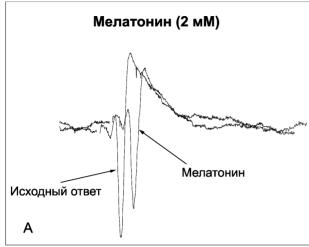
Эксперименты были выполнены с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными.

Результаты и обсуждение

На модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (в гермокамере)

мелатонин в дозе 1 мг/кг достоверно не влиял на продолжительность жизни мышей, а в дозах 5, 10 и 20 мг/кг значимо увеличивал ее на 15 % (р < 0,05), 23 % (р < 0,01) и 34 % (р < 0,001) соответственно (табл. 1). Препарат сравнения эталонный антигипоксант амтизол в дозах 5 и 10 мг/кг существенно не изменял, а в дозе 20 мг/кг увеличивал этот показатель на 19 % (р < 0,05). По выраженности действия мелатонин (5, 10 и 20 мг/кг) достоверно (р < 0,05) превосходил амтизол в аналогичных дозах в 1,1 раза.

На модели острой гипобарической гипоксии мелатонин в дозе 1 мг/кг существенно не изменял продолжительность жизни мышей, а в дозах 5, 10 и 20 мг/кг увеличивал этот показатель на 33 % (р < 0.05), 63 % (р < 0.01) и 80 % (р < 0.001) соответственно (см. табл. 1). Амтизол был эффективен только в дозе 20 мг/кг, увеличивая



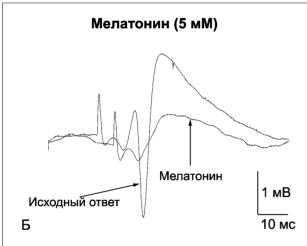


Рисунок. Влияние мелатонина в концентрации 2 (A) и 5 мМ (Б) на ортодромные популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс. Калибровка: по оси абсцисс – время, 10 мс; по оси ординат – амплитуда, 1 мВ

продолжительность жизни животных на 43 % (р < 0,05). По выраженности действия мелатонин (5, 10 и 20 мг/кг) значимо (р < 0,05) превосходил амтизол в аналогичных дозах в 1,3 раза.

На модели острой гемической гипоксии мелатонин в дозах 1 и 5 мг/кг достоверно не влиял на продолжительность жизни мышей, а в дозах 10 и 20 мг/кг увеличивал этот показатель на 15 % (р < 0,05) и 24 % (р < 0,01) соответственно. Амтизол в дозах 5, 10 и 20 мг/кг достоверно не изменял продолжительность жизни животных (см. табл. 1). По выраженности действия мелатонин (10 и 20 мг/кг) значимо (р < 0,05) превосходил амтизол в аналогичных дозах в 1,1 раза.

На модели острой гистотоксической гипоксии мелатонин в дозах 1 и 5 мг/кг достоверно не влиял на продолжительность жизни мышей, а в дозах 10 и 20 мг/кг увеличивал ее на 13 % (р < 0.05) и 24 % (р < 0.01) соответственно (см. табл. 1). Амтизол во

всех изученных дозах при острой гистотоксической гипоксии был неэффективен.

Таким образом, мелатонин при однократном введении обладает выраженными противогипоксическими свойствами на различных моделях острой гипоксии, превосходя по выраженности действия препарат сравнения амтизол. При этом при увеличении дозы мелатонина от 1 до 20 мг/кг его эффект возрастает.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы. Так, у крыс мелатонин (двукратно до введения метгемоглобинообразователя натрия нитрита) оказывал благоприятное влияние на течение острой гемической гипоксии [15]. Мелатонин (однократно в/б до моделирования острой гипоксии) снижал активацию перекисного окисления липидов в неокортексе и гиппокампе, вызванную подъемом крыс на «высоту» 12 000 м [16].

Установлено, что скополамин через 24 ч вызывал у большинства мышей (76 % животных, р < 0,001) ретроградную амнезию УРПИ (табл. 2). Мелатонин в дозах 1 и 5 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, в дозе 10 мг/кг значимо (р < 0,01) ослаблял амнестический эффект в 3 раза, а в дозе 20 мг/кг почти полностью предупреждал ее развитие. Препарат сравнения родоначальник ноотропов пирацетам в дозе 200 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, а в дозе 800 мг/кг полностью предупреждал ее развитие. По выраженности действия мелатонин (20 мг/кг) превосходил пирацетам (200 мг/кг) в 3,1 раза и не уступал ему в дозе 800 мг/кг.

Обнаружено, что 16—18-минутное пребывание мышей в гермокамере через 24 ч вызывало у большинства животных (68 %, р < 0,001) ретроградную амнезию УРПИ (см. табл. 2). Мелатонин в дозе 1 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, в дозах 5 и 10 мг/кг ослаблял амнестический эффект в 2,2 (р < 0,05) и 3 раза (р < 0,01) соответственно, а в дозе 20 мг/кг полностью предупреждал ее развитие. Пирацетам в дозе 200 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, а в дозе 800 мг/кг полностью предупреждал ее развитие. По выраженности действия мелатонин (20 мг/кг) превосходил пирацетам (200 мг/кг) в 3,9 раза и не уступал ему в дозе 800 мг/кг.

Показано, что КЭВ через 24 ч вызывало у большей части мышей (64 % животных, р < 0,001) ретроградную амнезию УРПИ (см. табл. 2). Мелатонин в дозах 1 и 5 мг/кг существенно не влиял на амнезию УРПИ, в дозе 10 мг/кг ослаблял амнестический эффект в 2,6 раза, а в дозе 20 мг/кг полностью предупреждал ее развитие. Пирацетам в дозе 200 мг/кг достоверно не влиял на амнезию УРПИ, а в дозе 800 мг/кг полностью предупреждал ее развитие. По выраженности действия мелатонин (20 мг/кг) превосходил пирацетам (200 мг/кг) в 3,2 раза и не уступал ему в дозе 800 мг/кг.

Итак, на разных моделях амнезии мелатонин (20 мг/кг) при однократном введении оказывал выраженное антиамнестическое действие, превосходя в этом отношении ноотроп пирацетам в дозе 200 мг/кг и не уступая ему в дозе 800 мг/кг. При увеличении дозы мелатонина от 1 до 20 мг/кг его эффект возрастает.

Полученные результаты хорошо подтверждаются данными литературы. Например, у животных (крыс и мышей) мелатонин при однократном или двукратном введении корригировал нарушения памяти, вызванные острой гипобарической гипоксией, стрептозоцином и скополамином [17–19]. Более того, и у человека мелатонин (при однократном приеме внутрь) способен оказывать антиамнестическое действие при стрессе [5].

Было обнаружено, что перфузия переживающих срезов гиппокампа крыс раствором, содержащим 0,5 мМ мелатонина (n = 6), существенно не изменяла популяционные ответы: латентный период, амплитуда и их форма практически не изменялись. Мелатонин в концентрации 2 мМ значимо угнетал ортодромные популяционные ответы на $24 \pm 3\%$ (n = 7, p < 0,05) (рисунок, A), а в концентрации 5 мМ – на $72 \pm 6\%$ (n = 8, p < 0,01) (рисунок, Б).

На фоне действия блокатора мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов лузиндола (0,1 мМ; n=7) угнетающий эффект мелатонина (5 мМ) практически полностью предупреждался, что свидетельствуют о вовлечении в его реализацию мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов. Следовательно, мелатонин способен угнетать синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера — пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа крыс за счет стимуляции мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов; при этом при увеличении концентрации мелатонина (от 0,5 до 5 мМ) его эффект возрастает.

Наши данные подтверждаются литературными. Например, мелатонин при микроинъекции в поле СА1 гиппокампа крыс может угнетать как популяционные ответы, так и длительную потенциацию (синаптическая модель памяти и обучения) [20].

Таким образом, можно заключить, что мелатонин при однократном в/б введении обладает выраженными противогипоксическими и антиамнестическими свойствами на различных моделях острой гипоксии и амнезии у мышей, превосходя по выраженности действия препараты сравнения эталонный антигипоксант амтизол и известный ноотроп пирацетам. При этом при увеличении дозы мелатонина (от 1 до 20 мг/кг) возрастает его эффект. Кроме того, на переживающих срезах гиппокампа крыс мелатонин способен угнетать синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля СА1 за счет стимуляции мелатониновых МТ,- и МТ,-рецепторов, при этом при увеличении концентрации мелатонина (от 0,5 до 5 мМ) его эффект возрастает.

Выводы

- 1. Мелатонин при однократном внутрибрюшинном введении обладает выраженными противогипоксическими свойствами на различных моделях острой гипоксии (нормобарическая гипоксическая гипоксия с гиперкапнией, гипобарическая, гемическая и гистотоксическая) у мышей, превосходя по выраженности действия препарат сравнения эталонный антигипоксант амтизол, при этом при увеличении дозы мелатонина от 1 до 20 мг/кг возрастает его эффект.
- 2. Мелатонин при однократном в/б введении оказывает выраженное антиамнестическое действие на разных моделях амнезии (вызванной скополамином, острой нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией и комплексным экстремальным воздействием) у мышей, превосходя по выраженности действия препарат сравнения ноотроп пирацетам. При этом при увеличении дозы мелатонина от 1 до 20 мг/кг возрастает его эффект.
- 3. На переживающих срезах гиппокампа крыс мелатонин угнетает ортодромные популяционные ответы (в концентрации 2 мМ на 24 \pm 3 %, а в 5 мМ на 72 \pm 6 %), а на фоне действия блокатора мелатониновых МТ $_{\scriptscriptstyle 1}$ и МТ $_{\scriptscriptstyle 2}$ -рецепторов лузиндола его угнетающий эффект практически полностью предупреждается.

Работа выполнена по Программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013—2020 годы.

Список литературы

1. *Арушанян Э.Б.* Роль ренин-ангиотензиновой системы в кардиоваскулярных эффектах мелатонина // Эксперим. и клин. фармакология. 2015. Т. 78. № 3. С. 40–43.

Arushanyan E.B. Role of renin-angiotensin system in cardiovascular effects of melatonin // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2015. V. 78. № 3. P. 40–43.

- 2. *Pechanova O., Paulis L., Simko F.* Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation // Int. J. Mol. Sci. 2014. V. 15. Nº 10. P. 17920–17937.
- 3. *Арушанян Э.Б.* Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина // Эксперим. и клин. фармакология. 2012. Т. 75. \mathbb{N}^2 5. С. 44–49.

Arushanyan E.B. Limitation of oxidative stress as the main factor of the universal protective properties of melatonin // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. V. 75. \mathbb{N} 5. P. 44–49.

4. *Зинчук В.В., Глуткин С.В., Шульга Е.В., Гуляй И.Э.* Влияние мелатонина на кислородзависимые процессы // Там же. 2013. Т. 76. № 2. С. 32–36.

Zinchuk V.V., Glutkin S.V., Shul'ga E.V., Gulyay I.E. Effects of melatonin on oxygen-dependent processes // Ibid. 2013. V. 76. \mathbb{N}° 2. P. 32–36.

- 5. *Rimmele U., Spillmann M., Bärtschi C. et al.* Melatonin improves memory acquisition under stress independent of stress hormone release // Psychopharmacol. (Berl.). 2009. V. 202. № 4. P. 663–672.
- 6. Mehta K.D., Mehta A.K., Halder S. et al. Protective effect of melatonin on propoxur-induced impairment of memory and oxidative stress in rats // Environ. Toxicol. 2014. V. 29. \mathbb{N}° 6. P. 705–713.
- 7. Onaolapo O.J., Onaolapo A.Y., Abiola A.A., Lillian E.A. Central depressant and nootropic effects of daytime melatonin in mice // Ann. Neurosci. 2014. V. 21. № 3. P. 90–96.
- 8. Gönenç S., Uysal N., Açikgöz O. et al. Effects of melatonin on oxidative stress and spatial memory impairment induced by acute ethanol treatment in rats // Physiol. Res. 2005. V. 54. \mathbb{N}° 3. P. 341–348.
- 9. *Patel T., Kurdi M.S.* A comparative study between oral melatonin and oral midazolam on preoperative anxiety, cognitive, and psychomotor functions // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2015. V. 31. № 1. P. 37–43.
- 10. Baldi E., Bucherelli C. Brain sites involved in fear memory reconsolidation and extinction of rodents // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. № 53. P. 160–190.
- 11. *Kang M.G., Byun K., Kim J.H. et al.* Proteogenomics of the human hippocampus: The road ahead // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V. 1854. № 7. P. 788–797.
- 12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М., 2012.

Guide for conducting preclinical studies of drugs. P. 1. Moscow, 2012.

13. Яснецов В.В., Карсанова С.К., Иванов Ю.В. и др. Исследование противогипоксического и антиамнестического действия мексикора у животных // Авиакосм. и экол. мед. 2009. Т. 43. № 6. С. 31–36.

Yasnetsov V.V., Karsanova S.K., Ivanov Yu.V. et al. Evaluation of antihypoxic and antiamnemonic effects of mexicor in animals // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2009. V. 43. \mathbb{N}° 6. P. 31–36.

14. Мотин В.Г., Яснецов Вик.В., Забозлаев А.А. и др. Электрофизиологическое исследование механизма действия мексидола // Эксперим. и клин. фармакология. 2012. Т. 75. \mathbb{N}^{9} 1. С. 3–7.

Motin V.G., Yasnetsov Vic.V., Zabozlaev A.A. et al. Electrophysiological study of the mechanism of mexidol effect // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. V. 75. № 1. P. 3–7.

- 15. Ali S.A., Aly H.F., Faddah L.M., Zaidi Z.F. Dietary supplementation of some antioxidants against hypoxia // World J. Gastroenterol. 2012. V. 18. Nº 44. P. 6379–6386.
- 16. Заморский И.И., Сопова И.Ю., Хавинсон В.Х. Влияние эпиталамина и мелатонина на содержание продуктов пероксидации в мозге крыс при острой гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 154. № 9. С. 299–301.

Zamorskiy I.I., Sopova I.Yu., Khavinson V.Kh. Effects of melatonin and epithalamin on the content of protein and lipid peroxidation products in rat cortex and hippocampus under

- conditions of acute hypoxia // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. 2012. V. 154. Nº 9. P. 299–301.
- 17. Agrawal R., Tyagi E., Shukla R., Nath C. Effect of insulin and melatonin on acetylcholinesterase activity in the brain of amnesic mice // Behav. Brain Res. 2008. V. 189. \mathbb{N}° 2. P. 381–386.
- 18. Agrawal R., Tyagi E., Shukla R., Nath C. Insulin receptor signaling in rat hippocampus: a study in STZ (ICV) induced memory deficit model // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011. V. 21. № 3. P. 261–273.
- 19. Vornicescu C., Boşca B., Crişan D. et al. Neuroprotective effect of melatonin in experimentally induced hypobaric hypoxia // Rom. J. Morphol. Embryol. 2013. V. 54. N^{o} 4. P. 1097–1106.
- 20. Feng Y., Zhang L.X., Chao D.M. Role of melatonin in spatial learning and memory in rats and its mechanism // Sheng Li Xue Bao. 2002. V. 54. № 1. P. 65–70.

Поступила 21.05.2015

STUDIES OF THE ANTIHYPOXIC AND ANTIAMNESTIC EFFECTS OF MELATONIN IN ANIMALS

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

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 43–48

Experiments with mice showed that in a multitude of acute hypoxia models (normobaric hypoxic hypoxia with hypercapnia, hypobaric, hemic and histotaxic) the antihypoxic action of a single intra-abdominal dose of melatonin surpasses greatly amtisol, the standard antihypoxic agent. Single melatonin injection produced a strong antiamnestic action on various amnestic models (scopolamine-induced, acute normobaric hypoxia with hypercapnia, and a combination of extreme factors) which was much better than of pyracetame, a well-known nootropic (mind-stimulating) drug. Increase of the melatonin dose from 1 mg/kg to 20 mg/kg amplified both the antihypoxic and antiamnestic effects. Melatonin inhibited orthodromal population responses in surviving sections of rat's hippocampus (by 24 ± 3 % at 2 mM; by 72 ± 6 % at 5 mM). Besides, the inhibiting action of lusindol, a blocker of melatonin receptors MT, and MT, - was virtually fully neutralized. Therefore, melatonin inhibits transmission within the Schaffer collateral - CA1 pyramidal neurons synapse by stimulation of melatonin receptors MT, and MT, higher melatonin concentrations (0.5 to 5 mM) enhance its effectiveness.

Key words: melatonin, antihypoxic and antiamnestic action, hippocampal CA1 field.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 613.6

РОЛЬ СИМПАТОАДРЕНОМЕДУЛЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ АДАПТАЦИИ ЛЕТЧИКОВ К ЛЕТНОЙ НАГРУЗКЕ

Сухотерин А.Ф.¹, Пащенко П.С.², Плахов Н.Н.³, Журавлев А.Г.⁴

¹Филиал №3 ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневского», г. Одинцово

E-mail: a.suhoterin@mail.ru

Целью работы явилась оценка функции симпатоадреномедуллярной системы и связанных с ней нейпсихофизиологических реакций у летчиков в зависимости от времени налета на высокоманевренных самолетах. В исследовании приняли добровольное участие 78 летчиков (41 пилот высокоманевренной авиации и 37 летчиков бомбардировочной и транспортной авиации). Комплекс методик был подобран с учетом возможности их использования по принципу всесторонней оценки функционального состояния организма при воздействии летной нагрузки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пилотирование высокоманевренных самолетов у летчиков вызывает существенную активацию симпатоадреномедуллярной системы по сравнению с летным составом бомбардировочно-транспортной авиации. В большей степени это характерно для молодых летчиков при общем налете менее 1000 ч. С возрастом и увеличением стажа налета отмечены адаптационные изменения к воздействию на организм факторов полетов.

Ключевые слова: симпатоадреномедуллярная система, перегрузки $+G_{77}$ функциональные резервы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 49–53.

Периодическое воздействие на организм летчика факторов полета способствует формированию со временем адаптации к летной нагрузке благодаря совершенствованию механизмов приспособления [1-3], пусковым моментом которого служит адаптация симпатоадреномедуллярной системы (САС) под воздействием разного рода нагрузок, прежде всего знакопеременных ускорений [4]. Ключевая роль в приспособлении организма принадлежит симпатическому отделу вегетативной нервной системы (ВНС), который запускает реакцию генетически и функционально связанных с ним гипофиз-адренокортикальной, сердечно-сосудистой систем и системы крови, а также участвует в регулировании психоэмоционального состояния пилота. Известно, что регулирующая роль САС в деятельности организма

проявляется с участием центрального и периферического отделов ЦНС, а также гуморальным путем посредством выброса катехоламинов в кровь из мозгового вещества надпочечников [5]. Особую нагрузку испытывает САС летчика, управляющего высокоманевренным летательным аппаратом в условиях напряженной деятельности [6]. Успешность адаптации и формирования навыков высокоманевренного пилотирования зависят от времени налета на летательных аппаратах и индивидуальных психофизиологических особенностей организма летчика [7–9].

Выполнение заданий на современных летательных аппаратах отличается высокой напряженностью деятельности при жестком лимите времени, возрастающем воздействии на организм экстремальных факторов полета и информационной перегруженностью зачастую в условиях недостаточной целевой информации. При этом ведущей формой ухудшения самочувствия пилота является выраженное психоэмоциональное напряжение, проявляющееся повышенной тревожностью и страхом [10, 11]. Органические и функциональные изменения со стороны органов и систем также являются причинами, отрицательно влияющими на деятельность летчика в полете, однако они в большей степени характерны для пилотов старше 40 лет.

Актуальность проблемы обусловлена вводом в строй нового поколения высокоманевренных летных аппаратов. Успешность освоения этой техники во многом зависит от функционального состояния организма летного состава, в частности, особенностей реагирования вегетативной нервной системы. Учитывая важную роль симпатоадреномедуллярной системы в адаптации организма, необходимо выявить и оценить ее реактивность у летчиков в зависимости от времени налета и особенностей их деятельности.

В связи с этим целью работы явилась оценка функции симпатоадреномедуллярной системы и связанных с ней психофизиологических реакций у

²Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

³Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

⁴Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

летчиков в зависимости от времени налета на высокоманевренных самолетах.

Методика

В исследовании приняли добровольное участие 78 летчиков. Возраст летчиков составлял от 25 до 43 лет, а время налета — от 350 до 1500 ч.

В 1-ю группу вошел 41 пилот истребительной и штурмовой авиации (группа ИША): из них 36 человек, пилотирующих самолеты МиГ-25, и 5 летчиков – Су-27. Для деятельности этих пилотов характерно выполнение пилотажных фигур на высоких скоростях, сопровождающихся воздействием на организм перегрузок с вектором «голова—ноги». В этой группе 23 летчика имели менее 1000 ч налета, у остальных 18 — от 1000 до 1500 ч налета.

Вторая группа (37 человек) была контрольной и комплектовалась летным составом, эксплуатирующим самолеты бомбардировочной и транспортной авиации — Б-12 и Ан-26 (группа БТА). Для их деятельности пилотажные перегрузки нехарактерны. Время налета 19 летчиков составило менее 1000 ч, более 1000 ч налетали 18 пилотов.

Исследования проводились в 2 этапа. Для получения исходных показателей на I этапе проводили обследования летчиков в утренние часы с 10.00 до 12.00 и в послеобеденное время с 14.00 до 16.00 часов, не ранее чем через 2 ч после приема пищи. Второй этап испытаний проводился в период выполнения полетов на протяжении 1-го часа после окончания летной смены (как правило, выполнялись 3 полета за 1 смену).

Комплекс методик был подобран с учетом возможности их использования по принципу всесторонней оценки функционального состояния организма летчиков при воздействии летной нагрузки. Субъективную оценку состояния организма летчика проводили по шкале опроса по тесту САН (самочувствие, активность, настроение) и шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина. Состояние центральной нервной системы и анализаторов оценивали по следующим показателям: простая сенсомоторная реакция (ПСМР), тремометрия (ТМ), реакция на движущийся объект (РДО), теппинг-тест (ТТ), критическая частота слияния световых мельканий (КЧСМ). Деятельность сердечно-сосудистой системы изучали по частоте сердечных сокращений (ЧСС), артериальному давлению (систолическое – САД, диастолическое – ДАД, пульсовое – ПАД), индексу Кердо (ИК), коэффициенту Квааса (КК), индексу степ-теста. Определение экскреции катехоламинов с мочой (ДОФА, дофамин, норадреналин, адреналин) характеризовало состояние симпатоадреномедуллярной системы.

Выбранные методики позволяют оценить работоспособность и прогнозировать качество

профессиональной деятельности летного состава. Всего проведено 390 обследований летчиков обеих групп. По результатам оценок рассчитывались индивидуальные среднеарифметические показатели и среднеквадратические отклонения от них. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATGRAF.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов оценки субъективного статуса испытуемых обеих групп позволил дифференцировать исследуемые показатели самочувствия в зависимости от специфики летной нагрузки и стажа профессиональной деятельности (табл. 1).

Как видно из результатов анализа показателей, приведенных в таблице, у всех испытуемых показатели самочувствия по тесту САН одинаково снизились после окончания летной смены по сравнению с исходными данными в межполетный период (р ≤ 0,05). Характерно, что показатели активности и настроения по тесту САН, а также уровень тревожности теста Спилбергера-Ханина у летного состава ИША после окончания полетов также ухудшились, тогда как в группе БТА они оставались стабильными. Независимо от времени налета у летчиков ИША по окончании задания наблюдались общая слабость, легкое головокружение, тремор пальцев рук, подташнивание. Свою роль играл и возраст обследуемых – у летчиков с налетом свыше 1000 ч в возрасте 37–45 лет указанные явления были более выражены.

Результаты исследований ответной реакции центральной нервной системы и анализаторов на летную нагрузку показали, что подвижность нервных процессов и условно-рефлекторной деятельности летчиков обеих групп достоверно не изменялась.

Деятельность органов кровообращения находится под непосредственным регуляторным влиянием САС. Летная нагрузка у летного состава БТА не приводила к достоверным изменениям исходных показателей функции системы кровообращения (ЧСС, САД, ДАД и ПАД). У летчиков из группы ИША сразу после окончания полетов наблюдалось достоверное увеличение значений указанных показателей. На основании их величин рассчитывались коэффициент выносливости Квааса, а также вегетативный индекс Кердо и индекс степ-теста. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что у летчиков в возрасте 25–35 лет, имеющих налет менее 1000 ч, выполнение полетов приводило к существенному увеличению вегетативного индекса Кердо, причем у летного состава группы ИША регистрировалось практически 2-кратное его повышение по сравнению с летчиками из группы БТА (р \leq 0,001). У лиц старшего возраста с налетом более 1000 ч в предполетный период наблюдалось

Таблица 1

Линамика г	TOVESTABLE CVI	Бъргтирилй л	ценки состояния	DOTUMNOD
дипаника і	IORASA I CITCH CY	O DCKI NBRON O	цепки состояния	JICIANKOB

По		2=	Вид летной		алет, ч
Показатели		Эпизоды деятельности деятельности		350-800	1000-1700
Тест САН	Camounyperpus	Исходные показатели	ИША БТА	5,6 ± 0,2 5,4 ± 0,1	5,5 ± 0,3 5,2 ± 0,1
	Самочувствие	После полетов	ИША БТА	5,1 ± 0,1* 5,0 ± 0,2*	5,0 ± 0,2* 4,8 ± 0,3**
	Augustia	Исходные показатели	ИША БТА	6,2 ± 0,2 5,7 ± 0,3	5,8 ± 0,2 5,5 ± 0,3
	Активность	После полетов	ИША БТА	5,6 ± 0,3* 5,5 ± 0,2	4,4 ± 0,4** 5,0 ± 0,3
	Настроение	Исходные показатели	ИША БТА	6,1 ± 0,2 5,8 ± 0,2	6,0 ± 0,2 4,9 ± 0,1
		После полетов	ИША БТА	5,0 ± 0,4* 5,4 ± 0,3	5,7 ± 0,3 4,8 ± 0,2
Тест Спилбергера–Ханина		Исходные показатели	ИША БТА	31,8 ± 2,7 32,2 ± 1,9	32,4 ± 2,1 29,7 ± 2,4
		После полетов	ИША БТА	36,7 ± 2,2* 33,7 ± 2,1	37,7 ± 2,1* 35,4 ± 2,0

Примечание. Здесь и табл. 2, 3: * – достоверные различия показателей по сравнению с исходными данными в межполетный период при р ≤ 0,05; ** – достоверные различия показателей при сравниваемой подгруппой общего налета в графах до и свыше 1000 ч.

 Таблица
 2

 Динамика расчетных показателей функциональных резервов системы кровообращения

Показатоли	Anusoni i nograni ilogra	Время налетов, ч		
Показатели	Эпизоды деятельности 350-800		1000-1700	
Коэффициент выносливости Квааса	Исходные показатели	13,9 ± 2,1 14,1 ± 2,5	13,3 ± 1,9 14,6 ± 2,1	
коэффициент выпосливости квааса	После полетов	14,2 ± 2,4 14,4 ± 1,7	13,6 ± 2,2 13,8 ± 2,4	
Вегетативный индекс Кердо	Исходные показатели	0,3 ± 0,02 0,8 ± 0,3	-7,1 ± 0,3 -0,1 ± 0,02	
вегетативный индекс кердо	После полетов	18,3 ± 1,2* 10,8 ± 0,3*	$4,4 \pm 0,2*$ $-3,2 \pm 0,2*$	
Munovo ctori tocto	Исходные показатели	79,6 ± 3,6 76,4 ± 3,1	72,1 ± 4,9 73,9 ± 3,2	
Индекс степ-теста	После полетов	71,3 ± 4,8* 70,3 ± 3,9	60,7 ± 3,3* 68,2 ± 4,1	

преобладание парасимпатического отдела ВНС как в группе ИША, так и БТА. После полетов у летчиков БТА тонус парасимпатического отдела достоверно увеличился, тогда как у летного состава ИША, наоборот, отмечено достоверное преобладание симпатического отдела ВНС. Однако показатели тонуса симпатического отдела у них оказались в 4 раза ниже по сравнению с таковыми у лиц группы ИША с налетом менее 1000 ч ($p \leq 0,001$).

При летной нагрузке у летчиков обеих групп коэффициент выносливости Квааса достоверно не изменялся.

Индекс степ-теста отчетливо снижался только у обследуемых группы ИША, что свидетельствует о высоком функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы под воздействием комплекса факторов полета на высокоманевренных самолетах.

Анализ результатов исследования экскреции катехоламинов с мочой позволил выявить характерные изменения реакции симпатоадреномедуллярной системы на летную нагрузку у пилотов высокоманевренных самолетов (табл. 3).

Как видно из анализа представленных результатов, факторы полета не оказывали влияния на

T	креции катехоламинов с мочой
динамика показателеи экс	креции катехоламинов с мочои

Marafaruru	2	Du	Время н	алета, ч	
Метаболиты	Эпизоды деятельности	Вид летной деятельности	350-800	1000-1700	
	Исходные показатели	ИША	298,4 ± 56,6	300,6 ± 49,5	
ДОФА	исходные показатели	БТА	302,7 ± 60,4	289,7 ± 65,6	
ДОФА	После полетов	ИША	312,7 ± 53,4	342,6 ± 48,3	
	После полетов	БТА	287,8 ± 65,3	332,5 ± 55,4	
	Исхолицо показатоли	ИША	62,1 ± 9,9	63,4 ± 7,0	
Пофамии	Исходные показатели	БТА	59,7 ± 11,9	1000–1700 300,6 ± 49,5 289,7 ± 65,6 342,6 ± 48,3 332,5 ± 55,4	
Дофамин	Посло полотов	ИША	80,3 ± 7,9*	73,4 ± 6,1	
	После полетов	БТА	$70,1 \pm 9,6$	73,2 ± 8,5	
	Исходные показатели	ИША	9,6 ± 0,6	9,9 ± 0,5	
Норадреналин	исходные показатели	БТА			
Порадреналин	После полетов	ИША	11,9 ± 0,5*	10,5 ± 0,8	
	После полетов	БТА	9,9 ± 0,6	10,2 ± 0,7	
Адреналин	Исходные показатели	ИША	$3,9 \pm 0,6$	3,6 ± 0,7	
	ислодные показатели	БТА	9,9 ± 0,7	$73,4 \pm 6,1$ $73,2 \pm 8,5$ $9,9 \pm 0,5$ $9,8 \pm 0,4$ $10,5 \pm 0,8$ $10,2 \pm 0,7$ $3,6 \pm 0,7$ $3,9 \pm 0,6$ $4,3 \pm 0,3$	
	После полетов	ИША	4,8 ± 0,5*	$4,3 \pm 0,3$	
	TIOCIE HOJIETOB	БТА	$4,0 \pm 0,6$	4,2 ± 0,5	

динамику показателей ДОФА у представителей обеих групп летчиков. Для остальных катехоламинов выявлено повышение уровня их секреции с мочой по сравнению с исходными величинами у летного состава ИША. Причем после окончания летной смены показатели концентрации норадреналина и адреналина в моче у летчиков ИША в группе лиц с налетом менее 1000 ч были достоверно выше, чем у летчиков из группы БТА. Обращает на себя внимание тот факт, что у летчиков ИША с летным стажем более 1000 ч уровень катехоламинов в моче после полетов достоверно не повышался и был одинаков с таковым в группе летного состава БТА.

Выводы

- 1. Пилотирование высокоманевренных самолетов у летчиков вызывает существенную активацию симпатоадреномедуллярной системы по сравнению с летным составом бомбардировочно-транспортной авиации, что приводит к понижению активности и настроения, а также повышению уровня тревожности и снижению индекса степ-теста.
- 2. Высокая функциональная активность симпатоадреномедуллярной системы в большей степени характерна для молодых летчиков при общем налете менее 1000 ч, что сопровождается напряжением защитно-приспособительных механизмов организма и приводит к развитию функциональных вегетативных нарушений.
- 3. С возрастом и увеличением стажа налета отмечены адаптационные изменения к воздействию на организм факторов полетов на высокоманевренных самолетах, что характеризуется отсутствием значимого снижения психофизиологических функций после полета, достоверным увеличением

концентрации адреналина и норадреналина в моче, а также преобладанием парасимпатических регуляторных влияний на функцию сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Бугров С.А., Лапаев Э.В., Пономаренко В.А., Ступаков Г.П. Проблема профессионального здоровья в авиационной медицине // Воен.-мед. журн. 1993. № 1. С. 61–64.

Bugrov S.A., Lapaev E.V., Ponomarenko V.A., Stupakov G.P. The problem of occupational health in aviation medicine // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 1993. Nº 1. P. 61–64.

2. *Буйнов Л.Г.* Бемитил повышает статокинетическую устойчивость человека // Психофармакология и биол. наркология. 2002. Т. 2. № 1–2. С. 225.

Buynov L.G. Bemythyl increases statokinetic stability of a person // Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2002. V. 2. \mathbb{N} 1–2. P. 225.

3. Соловьев А.В., Савчук О.В., Хартанович И.А. Влияние личностных особенностей эмоционально-волевой сферы человека на процессы адаптации к действию знакопеременных ускорений // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002. №4 (32). С. 16–19.

Soloviev A.V., Savchuk O.V., Khartanovich I.A. The Influence of personal characteristics in emotional-volitional sphere of a man on the processes of adaptation to the action of alternating accelerations // Novosti otorinolaringologii i logopatologii. 2002. № 4 (32). P. 16–19.

4. *Соловьев А.В., Савчук О.В., Хартанович И.А.* Психофизиологические аспекты профессионального отбора лиц, подвергающихся действию знакопеременных ускорений // Рос. оториноларингология. 2002. № 3. С. 57–60.

Soloviev A.V., Savchuk O.V., Khartanovich I.A. Physiological aspects of professional selection of persons exposed to alternating accelerations // Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2002. № 3. P. 57–60.

5. *Пащенко П.С.* Регуляторные системы организма в условиях гравитационного стресса. СПб., 2007.

Pashchenko P.S. Regulatory systems in organism under gravitational stress. St. Petersburg, 2007.

6. Хоменко М.Н., Вартбаронов Р.А., Бухтияров И.В. Медицинское обеспечение и психофизиологическая подготовка летчиков к полетам на высокоманевренных самолетах // Там же. 2000. № 10. С. 56–61.

Khomenko M.N., Vartbaronov R.A., Bukhtiyarov I.V. Medical supply and psycho-physiological training of pilots to flights on highly maneuverable aircrafts // Ibid. 2000. N^{o} 10. P. 56–61.

7. Буйнов Л.Г. Патогенетический подход к разработке средств и методов повышения статокинетической устойчивости операторов авиакосмического профиля // Вестн. оториноларингологии. 2012. \mathbb{N}° 4. С. 33–36.

Buynov L.G. Pathogenetic approach to the development of means and methods of improving statokinetic sustainability operators aerospace profile // Vestnik otorinolaringologii. 2012. № 4. P. 33–36.

8. Зорилэ В.И., Ушаков И.Б. Функциональноадаптивная система управления летательным аппаратом – новый уровень обеспечения безопасности полетов // Человеческий фактор: новые подходы в профилактике авиационной аварийности / В.В. Козлов ред. М., 2000. С. 36–58.

Zorile V.I., Ushakov I.B. Functional-adaptive control system of the aircraft – a new level of safety // Human factor: new approaches in the prevention of aviation accidents / V.V. Kozlov, ed. Moscow, 2000. P. 36–58.

9. Пономаренко В.А. Пути совершенствования профилактической работы в авиационной медицине // Воен.мед. журн. 1999. № 8. С. 50-53.

Ponomarenko V.A. Ways to improve preventive work in aviation medicine // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 1999. N_{\odot} 8. P. 50–53.

10. Бондаренко Р.А., Бухтияров И.В., Вартбаронов Р.А., Хоменко М.Н. Эколого-эргономические требования к средствам и способам противоперегрузочной защиты: Энцикл. справ. по авиационной эргономике и экологии. М., 1997. С. 207–228.

Bondarenko R.A., Bukhtiyarov I.V., Vartbaronov R.A., Khomenko M.N. Eco-ergonomic requirements for the tools and methods anti-g protection: Encyclopedic handbook of aviation ergonomics and ecology. Moscow, 1997. P. 207–228.

11. Ушаков И.Б., Зорилэ В.И. Медицинское обоснование системы активного обеспечения безопасности полетов на современных летательных аппаратах // Воен.-мед. журн. 2001. \mathbb{N}° 2. С. 62–70.

Ushakov I.B., Zorile V.I. Medical substantiation for the system of active safety on modern aircrafts // Voennomeditsinskiyzhurnal. 2001. № 2. P. 62–70.

Поступила 12.01.2015

ROLE OF THE SYMPATHOADRENOMEDULLARY SYSTEM IN FORMATION OF PILOT'S ADAPTATION TO FLIGHT LOADS

Sukhoterin A.F., Pashchenko P.S., Plakhov N.N., Zhuravlev A.G.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 49–53

Purpose of the work was evaluate to sympathoadrenomedullary functions and associated psychophysiological reactions of pilots as a function of flight hours on highly maneuverable aircraft. Volunteers to the investigation were 78 pilots (41 pilots of maneuverable aircraft and 37 pilots of bombers and transporters). Selected methods were to enable comprehensive evaluation of the body functioning against flight loads. Our results evidence that piloting of high maneuverable aircraft but not of bombing and transporting aircrafts activates the sympathoadrenomedullary system significantly. This is particularly common to young pilots with the total flying time less than 1000 hours. Adaptive changes to flight factors were noted to develop with age and experience.

Key words: sympathoadrenomedullary system, $+G_{z'}$ functional reserves.

УДК 613.693:616.1+614.29

СКРИНИНГ-ТЕСТИРОВАНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПИЛОТОВ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

Кузьмина А.Ю.

Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва E-mail: au kuzmina@mail.ru

При оценке годности пилотов к выполнению полетов большое значение имеет ранняя диагностика ишемической болезни сердца (ИБС). Цель исследования: скрининг-оценка ЭКГ-критериев ишемии при выполнении субмаксимальной велоэргометрической пробы (ВЭП) у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы.

В исследование были включены 1 189 пилотов гражданской авиации по достижении возраста 55 лет и старше в 2009—2010 гг. ЭКГ-проба с физической нагрузкой была выполнена у 976 (82,1%) из 1189 обследуемых лиц.

Результат ВЭП был расценен как отрицательный в отношении ИБС у 909 (93,1 %) обследуемых, как положительный — у 9 (0,9 %) и сомнительный — у 53 (5,5 %), из них у 40 (4,1 %) — по критериям оценки сегмента ST и 13 (1,4 %) — по критериям аритмии. Проба оценке не подлежала в 5 (0,5 %) случаях. После уточнения результатов скрининга клинически значимый атеросклероз коронарных артерий был диагностирован у 17 (1,75 %) человек.

Ключевые слова: врачебно-летная экспертиза, авиационная кардиология.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 54-62.

Сердечно-сосудистые заболевания имеют существенное значение для медицинского обеспечения безопасности полетов. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что сердечно-сосудистая патология наиболее частая причина не только угрозы годности к летной работе, но и несостоятельности летчика во время полета [1-3]. Особенно значима эта проблема для лиц старшей возрастной группы, поскольку возраст – один из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС). По данным литературы у мужчин с 40 лет отмечается снижение эластических свойств сосудистой стенки, даже в отсутствие ее атеросклеротического поражения, а критическим возрастом для развития атеросклероза является 40-50 лет и старше [4]. Ряд авторов указывает на более раннее возникновение и большую частоту атеросклероза у летного состава по сравнению с другими профессиональными группами [5].

Выявление ранних форм атеросклероза с нестенозирующими или умеренно выраженными

проявлениями представляет наибольшую сложность. У 35–40 % летчиков ИБС протекает бессимптомно [5]. По данным Б.Л. Гельмана и соавт. [6] перед развитием инфаркта миокарда половина пилотов гражданской авиации (ГА) считались здоровыми. Атипичное течение инфаркта миокарда определялось почти у каждого 4-го пилота, причем абдоминальная форма диагностировалась у 10,8 %, а бессимптомная — у 15,3 %.

При оценке годности пилотов к выполнению полетов большое значение имеет ранняя диагностика ИБС. В мировой практике ГА существует 2 подхода в скрининг-стратегиях ИБС у пилотов. В 1-м случае (в США и большинстве стран Европы) исследование проводится у группы высокого риска после оценки факторов риска ИБС – выборочный (селективный) скрининг. Другой подход (Россия и ряд стран СНГ) включает проведение массового обследования у лиц при достижении определенного возраста – массовый (универсальный, сплошной) скрининг для диагностики ранних форм ИБС. В России первый скрининг осуществляется при достижении возраста 40 лет, в последующем – через каждые 2 года на 3-й, а с 50 лет – ежегодно [7]. В ГА для этих целей чаще всего используют ЭКГ-пробу с физической нагрузкой. Существует разница и в методических подходах. Наиболее часто в российской практике используют велоэргометрическую пробу (ВЭП) с субмаксимальной нагрузкой, в зарубежной – тредмилметрию, как правило, с максимальной нагрузкой. В многочисленных публикациях обсуждается эффективность и целесообразность скрининга ЭКГпробы с физической нагрузкой у лиц без клинических признаков ИБС [8, 9].

Цель исследования: скрининг-оценка ЭКГкритериев ишемии при выполнении ВЭП у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы.

Методика

В исследование были включены 1189 пилотов ГА, последовательно поступавшие в отделение экспертизы и восстановительного лечения Центральной клинической больницы гражданской авиации (ЦКБ ГА) по достижении возраста 55 лет и старше с последующим освидетельствованием в

Таблица 1

Сравнительная характеристика группы лиц, выполнивших и не выполнивших	
ЭКГ-пробу с физической нагрузкой	

Параметр	Группа лиц, выполнивших ЭКГ-пробу с физической нагрузкой (n = 976)	Группа лиц, не выполнивших ЭКГ-пробу с физической нагрузкой (n = 213)	Различия между группами
Возраст, лет	56,69 ± 0,07	57,03 ± 0,18	NS
Курение, %	18,1	28,4	p < 0,001
Стаж, лет	32,98 ± 0,24	34,21 ± 0,39	NS
Полетное время, ч	14 760,65 ± 125,35	15 218,71 ± 244,67	NS
ИМТ, кг/м²	27,64 ± 0,1	28,33 ± 0,22	p < 0,01
САД исходное, мм рт. ст.	123,28 ± 0,28	131,92 ± 0,72	p < 0,0001
ДАД исходное, мм рт. ст.	80,93 ± 0,17	83,30 ± 0,43	p < 0,0001
ПАД исходное, мм рт. ст.	42,6 ± 0,21	49,0 ± 0,5	p < 0,0001
ЧСС исходная, уд/мин	77,10 ± 0,39	72,55 ± 0,67	p < 0,0001
Индекс напряжения в покое, %	95,12 ± 0,54	95,9 ± 1,1	NS
SCORE	3,67 ± 0,05	4,84 ± 0,16	p < 0,0001
Число лиц с медицинским заключением о годности / непригодности к профессиональной деятельности	871 / 61	16 / 164	p < 0,0001

Центральной врачебно-летной экспертной комиссии гражданской авиации (ЦВЛЭК ГА) за 2009-2010 гг. Критерием включения в группу исследования служил возраст обследуемых от 54 лет и старше. При достижении 55-летнего возраста пилоты, штурманы, бортинженеры/бортмеханики воздушных судов 1-го и 2-го классов с 2002 г. проходят обязательное стационарное обследование в ЦКБ ГА с последующим медицинским освидетельствованием в ЦВЛЭК ГА независимо от показаний. При отсутствии показаний следующие 2 года медицинское освидетельствование во ВЛЭК ГА (ЦВЛЭК ГА) данного контингента летного состава проводится амбулаторно. Последующее (очередное) стационарное обследование в ЦКБ ГА проводится через 2 года на 3-й. С 2015 г. обязательное стационарное обследование проводится в 55 и 60 лет [7]. Таким образом, за 2009-2010 гг. была сформирована репрезентативная выборка пилотов старшей возрастной группы. Дизайн исследования - кросс-секционное эпидемиологическое исследование. Работа выполнена на кафедре авиационной и космической медицины Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, на базе ЦКБ ГА и ЦВЛЭК ГА.

Большинство обследуемых жалоб не предъявляли -1187 (99,8 %). Только в 2 случаях диагноз ИБС был установлен клинически (без проведения ВЭП) при наличии проявлений стенокардии II ФК на фоне гипертонической болезни у пилота 55 лет и стенокардии напряжения I ФК, XCH I у 59-летнего пилота с впервые диагностированным при ЭхоКГ атеросклеротическим сочетанным аортальным пороком сердца.

По профессиональной принадлежности: 48,1 % – командиры воздушных судов (n = 572); вторые пилоты (n = 136) – 11,4 %; пилоты-инструкторы (n = 77) – 6,5 %; бортинженеры (n = 126)

- 10,6 %; бортмеханики (n = 152) - 12,8 %; штурманы (n = 106) - 8,9 %; летные директора и их заместители (n = 20) - 1,7 %. Средний возраст освидетельствуемых составил 56,75 \pm 0,07 года. Стаж работы в гражданской авиации - от 1 до 45 лет, в среднем - 33,2 \pm 0,21 года; полетное время - 14841,94 \pm 111,95 ч (от 1070 до 29 771).

Нормальную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) = 18,5 - 24,9 кг/м2) имели 30,4 % обследуемых. Практически у каждого 2-го пилота старшей возрастной группы имелась избыточная масса тела $(ИМТ = 25 - 29,9 \, кг/м^2) - 50,1 \, \%$. Распространенность ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) составила 19,4 %: І степени (ИМТ = $30 - 34.9 \text{ кг/м}^2$) – 18 %; II (ИМТ = 35 -39,9 $\kappa \Gamma/M^2$) – 1,3 %, III (MMT > 40 $\kappa \Gamma/M^2$) – 0,1 %. У 1 пилота зафиксирована пониженная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м2), что составило 0,1 %. Изменения в липидном профиле крови были выявлены у 60,3 % пилотов. Большинство обследуемых были некурящими - 948 (79,7 %). К курящим отнесли себя 237 (19,9 %) пилотов и прекратили курить в течение последних 3-9 мес - 4 (0,3 %) человека. У 6 (0,5 %) освидетельствуемых признаков сердечно-сосудистой патологии не было выявлено. Атеросклероз аорты был диагностирован у 1166 (98,1 %) человек. Диагноз гипертонической болезни был установлен у 26,7 % пилотов. Антигипертензивную терапию получали 219 пилотов. Величина сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE в среднем составила $3,88 \pm 0,05$ балла (минимальное значение -1,63, максимальное – 14,44); медиана – 3,38; мода – 2,75; SD - 1,77.

ЭКГ-проба с физической нагрузкой была выполнена у 976 (82,1 %) пилотов из 1189 обследуемых лиц. Основной причиной для прекращения дальнейшего обследования, включая проведение ЭКГ-пробы с

физической нагрузкой, являлось выявление патологии, препятствующей продолжению летной работы, в связи с чем принималось решение либо о негодности к летной деятельности, либо о необходимости проведения лечебно-оздоровительных мероприятий. Среди группы лиц, которым не проводилась ЭКГпроба с физической нагрузкой, преобладали лица, негодные к летной работе с более высоким уровнем основных факторов риска: САД, ДАД, ПАД, ИМТ, курение и величина суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) при меньшей исходной ЧСС (табл. 1). Таким образом, лица, не подвергшиеся выполнению ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, имели достоверно более высокий сердечно-сосудистый риск.

Наиболее частым видом ЭКГ-пробы с физической нагрузкой является ВЭП, которая была выполнена у 965 пилотов (99,5 % от всех ЭКГ-проб с нагрузкой). ВЭП проводилась по общепринятой в ГА методике обследования [10] — непрерывная ступенеобразно повышающаяся нагрузка с продолжительностью каждой ступени 3 мин до достижения субмаксимальной ЧСС.

Использовались 2 основных протокола дозирования нагрузки: протокол № 1-50-100-150 Вт (n = 371) и протокол № 2-90-120-150 Вт (n = 589). Если при достижении 150 Вт в течение 3 мин не достигалась субмаксимальная ЧСС, проводились дополнительные ступени нагрузки 170—180 Вт, затем 200—210 Вт. В 18 случаях выполнялись альтернативные протоколы: протокол № 3-80-120-160 Вт -3 человека, протокол № 4-80-110-160 Вт -6 человек, протокол № 5-100-125-150 Вт -2 человека, протокол № 6-60-90-120 Вт -1 человек, протокол № 7-80-110-150 Вт -1 человек. У 5 пилотов была выполнена тредмилметрия по протоколу 4,6-7,0-10,2 МЕТs.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета SPSS (версия 11.5). Полученные данные представлены в виде средних величин (M \pm m). Значимость различий между группами для количественных и порядковых переменных оценивалась с помощью U-критерия Манна—Уитни.

Диагностически значимым изменением считали горизонтальное и косонисходящее смещение сегмента ST в точке ј относительно исходного состояния не менее чем на 1 мм. К положительной пробе также относили появление во время нагрузки полной блокады ножек пучка Гиса, выраженных нарушений ритма сердца (частая желудочковая экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий). К сомнительным результатам пробы относили косовосходящее снижение ST более 2 мм в точке ј, а также появление более 5 желудочковых экстрасистол или частой суправентрикулярной экстрасистолии [10].

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы определялся индекс функциональных изменений (ИФИ), который рассчитывался согласно рекомендациям работы [11] по формуле:

$$ИФИ = 0.11 \cdot ЧСС + 0.014 \cdot САД + 0.08 \cdot ДАД + 0.009 \cdot Масса тела - 0.009 \cdot Рост - 0.27$$
 (1)

Индекс инотропного резерва (ИИР) определяли как прирост в процентах САД в ответ на нагрузку [5]. Данный показатель прямо пропорционален сердечному выбросу и отражает инотропный резерв сердца. Наряду с этим определяли индекс хронотропного резерва (ИХР) — прирост ЧСС на нагрузку, выраженный в процентах [5]. Для косвенной оценки потребления кислорода миокардом использовали двойное произведение (ДП) или индекс Робинсона: ДП = (ЧСС · САД) / 100.

Результаты и обсуждение

При сравнении группы лиц, выполнивших 2 основных протокола нагрузки, не было выявлено достоверных отличий по основным клиническим характеристикам (возраст, налет, стаж, курение, ИМТ, САД, ДАД, ПАД, SCORE), за исключением индекса инотропного резерва, который был снижен у лиц, выполнявших протокол 1. Выбор данной методики, по-видимому, можно объяснить более щадящим режимом дозирования нагрузки (мощность нагрузки на 1-й и 2-й ступенях меньше).

У лиц, которым не проводилась ЭКГ-проба с нагрузкой, отмечен более низкий уровень САД, ДАД, ПАД, ЧСС в покое, ИФИ и общий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE по сравнению с обследуемыми по протоколам 1 и 2 (табл. 2).

Средняя продолжительность нагрузки у обследуемых пилотов (n = 976) составила $8,57\pm0,03$ мин, мощность — $154,53\pm0,38$ Вт. У лиц, выполнявших протокол 1, продолжительность и мощность нагрузки были ниже.

Во время выполнения ЭКГ-пробы с физической нагрузкой ни у одного из освидетельствуемых не было зарегистрировано болевого синдрома. В 1 случае у 58-летнего пилота исследование было прекращено из-за умеренной одышки, отмечалась замедленная пульсовая реакция. Изменений сегмента ST не было выявлено. Со слов обследуемого перед ВЭП самостоятельно принял медикаменты, название которых не помнит. Проба оценке не подлежала, рекомендовано повторное исследование. Во 2-м случае у 59-летнего пилота воздействие нагрузки прекратили из-за усталости ног при достижении мощности нагрузки 150 Вт и продолжительности нагрузки 8 мин 54 с, отмечалась избыточная реакция ЧСС и АД на нагрузку. Таким образом, значимость субъективных клинических симптомов во время проведения ЭКГ-пробы с физической нагрузкой была невелика. Наибольшее значение имела

Таблица 2

Сравнительная характеристика лиц, выполнявших протокол 1 и 2 ВЭП
и не подвергшихся выполнению ЭКГ-пробы с нагрузкой

Параметр	Протокол 1 (50–100–150 Вт) n = 371	Протокол 2 (90–120–150 Вт) n = 589	ЭКГ пробы с нагрузкой не проводилась n = 213
Исходный уровень САД, мм рт. ст.	123,36 ± 0,48###	123,21 ± 0,34###	131,92 ± 0,72
Исходный уровень ДАД, мм рт. ст.	80,97 ± 0,3##	80,9 ± 0,19###	83,30 ± 0,43
Исходная величина ПАД, мм рт. ст.	42,64 ± 0,33###	42,54 ± 0,27##	49,0 ± 0,5
Исходный уровень ЧСС, уд/мин	77,48 ± 0,62##	76,9 ± 0,51###	72,55 ± 0,67
SCORE, баллы	3,69 ± 0,08###	3,66 ± 0,06###	4,84 ± 0,16
Индекс функциональных изменений, баллы	8,76 ± 0,03###	8,76 ± 0,02###	9,04 ± 0,05
Индекс хронотропного резерва, %	93,87 ± 1,52	97,61 ± 1,28	-
Индекс инотропного резерва, %	56,29 ± 0,64*	58,24 ± 0,46	-
Индекс напряжения в покое, %	95,78 ± 0,92	94,76 ± 0,69	95,9 ± 1,1
Продолжительность нагрузки, мин	8,07 ± 0,05***	8,87 ± 0,04	-
Мощность нагрузки, Вт	152,04 ± 0,51***	156,41 ± 0,52	-

Примечание. *-p < 0.01; ***-p < 0.0001 — по сравнению с группой лиц, выполнявшей протокол 2; *-p < 0.05; **-p < 0.001; ***-p < 0.0001 — по сравнению с группой лиц, не выполнявших нагрузочное тестирование.

оценка ЭКГ-критериев ишемии.

Исходное смещение сегмента ST отмечали в 12 (1,2 %) случаях, в 3 случаях оно носило горизонтальный вид, в 2 — седловидный, в остальных — косовосходящий. Величина исходного смещения сегмента ST составила до 0,5—0,6 мм у 8 человек и до 1,1—1,2 мм — у 4, что учитывалось при оценке величины смещения сегмента ST во время выполнения нагрузки. В 2 случаях регистрировались изменения сегмента ST и зубца Т позиционного характера. Исходно имели место блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) — по 1 случаю.

У лиц с отрицательными результатами ВЭП в 65 случаях было выявлено смещение сегмента ST при выполнении физической нагрузки, в 63 — косовосходящего и 2 — горизонтального типа. Чаще всего изменения регистрировались в отведениях V_4 - V_6 — у 46 обследуемых, что соответствует общепринятым данным. В отведениях V_2 - V_3 , V_2 - V_6 , V_4 - V_5 — у 1 обследуемого, V_3 - V_6 — у 2; V_5 - V_6 — у 8; II, III, aVF — у 3. Изменения были выявлены только в 1 отведении у 3 человек — V_2 , V_4 , V_5 .

В период восстановления (6–7 мин) у лиц с отрицательным заключением ВЭП наблюдали небольшую депрессию сегмента ST до 0,5 мм у 3 человек, двухфазный зубец Т – у 1 обследуемого. Еще в 1 случае регистрировали частые наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) с эпизодами бигеминии, а на исходной ЭКГ впервые зарегистрировали полную блокаду правой ножки пучка Гиса. При сцинтиграфии миокарда с нагрузкой данных об ишемии миокарда не было получено.

У лиц с отрицательными результатами ВЭП в качестве уточняющих методов обследования были

выполнены сцинтиграфия миокарда с нагрузкой – в 6 случаях, коронарная ангиография (КАГ) и чреспищеводная электростимуляция сердца - в 1 случае. Только у 1 пилота 58 лет с некорректной трактовкой заключения (косовосходящая депрессия сегмента ST до 2,5 мм расценена как неишемическая на фоне проявлений атипичного феномена WPW) была диагностирована ИБС, безболевая ишемия миокарда. По данным КАГ были выявлены стенозы передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) на 25 % (с мышечным мостиком, сужающим просвет ПМЖВ на 50 %), а также диагональной ветви – 40-50 % и заднебоковой ветви до 90 %. У данного пилота были выявлены атеросклеротические бляшки в брюшном отделе аорты, правой общей сонной артерии и внутренней сонной артерии до 20-30 %. Освидетельствуемый был признан негодным к летной работе.

Положительное заключение ВЭП в отношении ИБС установили у 9 обследуемых на основании горизонтального смещения сегмента ST на 1,5 мм - в 3 случаях, до 2 мм – 4, более 2 мм – 2 случаях. В 2 случаях изменения сочетались с единичной НЖЭ, в 1 случае нельзя было исключить атипичный феномен WPW. Смещение сегмента ST отмечали в отведениях V_4 - V_6 у 7 обследуемых (у одного из них изменения также регистрировались в отведениях II, III, aVF), V_3 - V_6 — у 2. Для верификации 3 лицам были назначены КАГ и сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, 2 – КАГ, 3 – сцинтиграфия миокарда. В 2 случаях выявили безболевую ишемию миокарда, в 5 случаях диагноз ИБС не подтвердился, в 1 случае был установлен предварительный диагноз, обследование прекращено (рекомендовано проведение КАГ), еще у 1 обследуемого выявили обструктивный коронарный атеросклероз, несовместимый с летной работой.

По критериям оценки сегмента ST результат ВЭП был расценен как сомнительный в 40 случаях. Чаще всего регистрировалась косовосходящая депрессия сегмента ST – у 20 человек: до 1 мм – у 3, до 1,5 мм – у 5, до 2 мм – у 12 из них. Смещение сегмента ST горизонтального типа до 1 мм отмечено у 7 обследуемых, до 1,5 мм – у 5. Сочетание горизонтальной депрессии до 1–1,2 мм и косовосходящей до 1,6–1,8 мм отмечено в 7 случаях. В 1 случае зафиксирована приподнятость сегмента ST в сочетании с инверсией зубца Т. Также наиболее часто изменения сегмента ST регистрировались в отведениях V_4 - V_6 – у 22 человек, V_5 - V_6 – у 6; II, III, aVF; V_6 ; V_5 - V_6 ; II, III, aVF – в 2 случаях, V_2 ; aVL; V_3 - V_6 ; V_2 - V_5 ; II, V_5 - V_6 ; V_4 - V_6 , II, III, aVF – по 1 случаю.

В качестве дополнительных методов обследования были выполнены сцинтиграфия миокарда с нагрузкой в 38 случаях (в 2 из них в сочетании с мультиспиральной томографией коронарных артерий и 5 – с КАГ), в 2 случаях только КАГ. Диагноз ИБС был установлен у 6 пилотов с сомнительным результатом ВЭП. У 1 из пилотов при отсутствии признаков ишемии при сцинтиграфии миокарда с нагрузкой по данным КАГ выявлены стенозы ПМЖВ до 55 %, диагональной ветви – 40-60 %, задняя боковая ветвь огибающей артерии - 30 %. Указанный стенозирующий процесс в коронарных артериях является препятствием для продолжения летной деятельности [1], в том числе при отсутствии признаков ишемии. В 3 случаях окончательный диагноз ИБС был не уточнен (обследование прекращено).

ВЭП была расценена как сомнительная у 13 пилотов с частой экстрасистолией, чаще всего желудочковой — 9, наджелудочковой — 3, их сочетанием — в 1 случае. Для уточнения проводилась сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, в 11 случаях признаков ишемии миокарда не было выявлено (в 2 случаях рекомендованное обследование не завершено) и чреспищеводная электрокардиостиуляция левого предсердия в 1 случае, пароксизмальных нарушений сердечного ритма не было выявлено.

У 1 из пилотов зарегистрирована преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса при выполнении нагрузки 100 и 150 Вт, в связи с чем результаты ВЭП расценили как сомнительные. При сцинтиграфии миокарда с нагрузкой признаков ишемии не было выявлено, при КАГ обнаружили мелкие плоские атеросклеротические бляшки без признаков стенозирования сосудов. Данных об ИБС получено не было, установлен диагноз «атеросклероз аорты и коронарных артерий, тахизависимая полная блокада левой ножки пучка Гиса».

Проба не подлежала оценке в 5 (0,5 %) случаях: у пилотов с нарушениями проведения — из них в 3 случаях полная блокада правой ножки пучка Гиса (в 2 — преходящая) и в 2 — левой ножки пучка Гиса (в 1 — преходящая). Для уточнения диагноза и

прогноза были выполнены сцинтиграфия и КАГ — в 1 случае, только сцинтиграфия и КАГ — в 2. Диагноз ИБС установили у 2 обследуемых. В остальных случаях блокада ножек пучка Гиса была расценена как идиопатическая.

У 1 из пилотов во время ВЭП зарегистрировали эпизод наджелудочковой тахикардии. При проведении чреспищеводной электрокардиостимуляции был индуцирован пароксизм мерцательной аритмии. При КАГ патологии не выявили. В другом случае у пилота с исходными признаками АВ-блокады I степени при нагрузке и ЧСС 123-139 уд/мин отмечали укорочение АВ-проведения, в восстановительный период ЭКГ была подобна исходной, ВЭП расценена как отрицательная. Для уточнения выявленных особенностей были проведены КАГ, суточное мониторирование ЭКГ и чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца. Признаков атеросклероза в коронарных артериях не выявили, регистрировалась постоянная АВблокада I степени, преходящая AB-блокада II степени, Мобитц I–II, данные о синдроме слабости синусового узла отсутствовали, имелись признаки вегетативной дисфункции.

У 1 из пилотов регистрировалась частая НЖЭ как на ЭКГ покоя, так при суточном мониторировании ЭКГ, в связи с чем ВЭП не проводилась. При проведении КАГ имелись признаки стенозирующего коронарного атеросклероза (ПМЖВ – 30 %, огибающей ветви – 20 %, правой коронарной артерии – 35 %), пилота признали негодным к продолжению профессиональной деятельности, диагноз ИБС не был установлен.

Таким образом, при выполнении пробы с физической нагрузкой чаще всего регистрировалась косовосходящая депрессия сегмента ST, которая была отмечена в 86 (8,9 %) случаях, реже горизонтальная — в 28 (2,9 %) случаях. Ни у одного обследуемого не выявили косонисходящей депрессии сегмента ST, типичной для ишемии. Результат ВЭП был расценен как отрицательный в отношении ИБС у 909 (93,1 %) обследуемых, как положительный — у 9 (0,9 %) и сомнительный — у 53 (5,5 %), из них у 40 (4,1 %) — по критериям оценки сегмента ST и 13 (1,4 %) — по критериям аритмии. Проба не подлежала оценке в 5 (0,5 %) случаях.

После уточнения результатов скрининга (табл. 3) в большинстве случаев был установлен безболевой вариант ишемии миокарда — у 11 (1,1 %) человек: у 6 человек с сомнительным результатом ВЭП, у 2-c положительным и у 1-c отрицательным результатами ВЭП, еще у 2 с блокадой правой ножки пучка Гиса (тест не подлежал оценке). Окончательный диагноз ИБС не был уточнен у 4 (0,4 %) пилотов (обследование было прекращено). Признаки обструктивного коронарного атеросклероза, препятствующие продолжению летной деятельности,

 Таблица 3

 Окончательный диагноз ИБС в зависимости от результатов ВЭП и суммарного общего риска сердечно-сосудистых заболеваний

Суммарный общий риск ССЗ по шкале SCORE, %	Отрицательная ВЭП (n = 909)	Положительная ВЭП (n = 9)	Сомнительная ВЭП (n = 53)	Проба оценке не подлежит (n = 5)	Всего с результатами ВЭП, n = 976 (100 %)	ВЭП не проводилась (n = 213)
< 1 (низкий риск), n = 0	0	0	0	0	0	0
≥ 1, но < 5 (умеренный риск), n = 950	765	8	42	4	819 (83,9 %)	129
Верифицированная ИБС, n = 8	0	1	4	2	7	1 (клинически)
Другие проявления коронарного атеросклероза (n = 7):	0	4	2		4	
 ИБС неуточненная Обструктивный коронарный атеросклероз 	0	1	3	0	2	0
≥ 5, но < 10 (высокий риск), n = 220	136	1	9	1	147 (15,1 %)	73
Верифицированная ИБС, n = 4	0	1	2	0	3	1 (клинически)
≥ 10 (очень высокий риск), n = 19	8	0	2	0	10 (1 %)	9
Верифицированная ИБС, n = 1	1	0	0	0	1	0
Всего случаев ИБС/ обструктивного коронарного атеросклероза	1/0	3/1	9/1	2/0	15/2	2/0

были выявлены в 3 случаях: 2 (0,2 %) случаях после проведения ВЭП и 1 — после уточнения характера экстрасистолической аритмии. В 2 случаях диагноз ИБС был установлен клинически, без проведения ВЭП на основании клиники стабильной стенокардии. Таким образом, клинически значимый атеросклероз коронарных артерий был диагностирован у 17 (1,75 %) человек. Однако можно предположить, что истинная распространенность ИБС среди пилотов ГА старшей возрастной группы может оказаться несколько выше, с учетом того, что лица, не выполнившие ВЭП, имели более высокий общий сердечно-сосудистый риск, распространенность кардиоваскулярных факторов риска и чаще признавались негодными к летной работе.

Считается, что для потенциального снижения риска сердечного приступа пилоты должны иметь риск сердечно-сосудистых заболеваний ниже популяционного [12]. При сравнении полученных нами данных с результатами популяционного исследования [4], в котором был проведен скрининг 6500 человек в возрасте 20–69 лет, из них 4500 – мужчины. ЭКГ-проба с нагрузкой выполнялась по протоколу 75–100–150–175–200 Вт. Частота ИБС у мужчин в возрасте 50–59 лет составила – 18 %, 60–69 лет – 28,3 %, что существенно ниже полученных нами данных для пилотов в возрасте 54 лет и старше.

При популяционном исследовании лиц летного состава различных возрастных групп [13] частота положительных проб по результатам ВЭП составила 4,2 %, сомнительных — 4,7 %, что ниже, чем в популяции. У лиц с пролапсом митрального клапана в 100 % был ложноположительный тест. С возрастом частота положительных проб увеличивалась и в старшей возрастной группе составила 8,1 %. Около 40 % положительных проб, по данным авторов, было связано с выраженными нарушениями сердечного ритма. В нашей работе частота сомнительных результатов ВЭП была практически сопоставима (5,5 %), положительных результатов — существенно ниже (0,9 %) и значительно меньше было положительных заключений ВЭП на основании аритмии.

В другой эпидемиологической работе [14] при обследовании 733 человек летного состава в возрасте 23—56 лет (средний возраст 38 ± 8,5 года) у 8 % были выявлены изменения сегмента ST. Положительный критерий в отношении ишемии составил 2,4 %. Распространенность положительного результата ВЭП увеличивается с возрастом и до 30 лет составляет 0,7 % и в возрасте 50 лет и старше — 6 %, что сопоставимо с полученным нами данными (5,5 %) для старшей возрастной группы. Только у 32 % лиц с положительным результатом ВЭП были отмечены преходящие нарушения перфузии по данным

сцинтиграфии миокарда с таллием-201. В остальных случаях тест считался ложноположительным. Частота верифицированной ИБС, по нашим данным, составила 1,75 %. Другие авторы также указывают на то, что использование ЭКГ-пробы с физической нагрузкой в целях скрининга дает большое число ложноположительных результатов [15].

При анализе результатов ВЭП 1441 человека в возрасте 20–59 лет в ЦКБП ГА за период 1986—1987 гг. [16] патологические нарушения сердечного ритма сердца и проводимости сердца были отмечены в 6,5 % случаев, патологическая депрессия сегмента ST – в 6,3 % случаев.

По данным зарубежных авторов, при оценке 4914 результатов ЭКГ-пробы с субмаксимальной физической нагрузкой при выполнении 3 ступеней нагрузки в 365 (7,4 %) случаях выявили изменения ST сегмента [17]. В 1969-1977 гг. была изучена прогностическая значимость ЭКГ-пробы с субмаксильной (85 % от максимальной) физической нагрузкой у 548 летчиков ВМФ [18]. В 4,2 % случаев (23 человека) было выявлено достоверное снижение сегмента ST при проведении ЭКГ-пробы с физической нагрузкой в 1969 г. Клинические проявления коронарной патологии были обнаружены в 1977 г. у 38 из 548 летчиков. Чувствительность ЭКГ-пробы с нагрузкой составила 15,7 %; прогностическая значимость - 26 %. Авторы сделали вывод, что этот метод не позволяет полностью исключить латентную форму ИБС, так же как и отклонения, выявленные при однократной регистрации ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, не могут быть основанием для дисквалификации.

В ходе регулярных периодических медицинских осмотров летчиков ВВС США [15] был проведен анализ 6000 тредмил-тестов с максимальной нагрузкой. ЭКГ-изменения были зарегистрированы у 3 % пилотов. Как правило, у военных летчиков существуют более строгие критерии медицинского отбора и более молодой состав, что и определяет меньшую частоту (почти в 2 раза) положительных результатов ЭКГ-пробы с нагрузкой у этого контингента. У 40 % лиц с исходными ЭКГ-изменениями реполяризации отмечались ЭКГ-изменения при тредмил-тесте с максимальной нагрузкой. Коронарная ангиография была выполнена 76 пилотам, у 43 % обследуемых были выявлены признаки стеноза 50 % и более. Минимальные изменения (стенозы менее 50%) были обнаружены у 9 %. Авторы делают выводы, что тредмил-тест с максимальной нагрузкой обладает большей чувствительностью по сравнению с ЭКГ-покоя. Но специфичность, выявленных при нагрузке ЭКГ-изменений, недостаточна для диагностики коронарной патологии и уступает, в частности, коронарной ангиографии.

При обследовании 1970 практически здоровых лиц среднего возраста [19] с ежегодным проведением субмаксимального тредмил-теста и наблюдении

в течение 14 лет было показано, что депрессия сегмента ST имеет отчетливую корреляцию с повышенной вероятностью последующего развития ИБС. Чувствительность составила 7 %, специфичность — 99 %. Авторы делают выводы, что у 29 550 пилотов с нормальными результатами ЭКГ-пробы с нагрузкой вероятность развития ИБС составляет 10,7 %, в 20 % случаях диагноз не будет выявлен в ходе обследования. У 6,3 % существует вероятность развития острой потери работоспособности в полете. Применение максимальной пробы по сравнению с субмаксимальной нагрузкой увеличивает число положительных проб, но существенно не меняет перспективную оценку и прогноз при ИБС.

В течение 1979—1983 гг. [20] был проведен анализ 920 результатов ЭКГ-пробы с нагрузкой. Для уточнения характера выявленных изменений была проведена КАГ в 33 случаях. У 16 человек была верифицирована ИБС, у 5 человек диагноз ИБС не подтвердился, в 10 случаях также был ложноположительный результат (ИБС не подтвердилась), в 2 случаях — ложноотрицательный (в анамнезе инфаркт миокарда, на ЭКГ-покоя изменений не было выявлено). Заболеваемость ИБС у пилотов находилась на уровне 1–2 %.

Выводы

- 1. За последние 20 лет частота выявления ЭКГкритериев ишемии при ВЭП у пилотов существенно не изменилась, несмотря на то, что с 2004 г. в ГА был изменен протокол ВЭП и произошло увеличение среднего возраста дисквалифицированных лиц летного состава.
- 2. Учитывая, что среди обследованных пилотов старшей возрастной группы преобладали лица с умеренным суммарным общим риском сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE, а средняя продолжительность жизни мужчин в России в 2009 г., по данным Росстата, составляла 62,8 года, более целесообразным является проведение массового скрининга у пилотов старшей возрастной группы. Использование такого подхода позволит сохранить качество диагностики ИБС и обеспечить безопасность полетов в медицинском отношении на приемлемом уровне.

Список литературы

1. Быстрова А.Г. Врачебно-летная экспертиза гражданской авиации на современном этапе // Матер. VII Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы медицинского обеспечения полетов в гражданской авиации Российской Федерации», посвященной 100-летию авиационной медицины в России и 70-летию кафедры авиационной и космической медицины РМАПО Росздрава (23—24 сентября 2010 г.). М., С. 25—29.

Bystrova A.G. Medical examination in civil aviation in modern period // Materialy VII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy meditsinskogo obespecheniya poletov v grazhdanskoy aviatsii Rossiyskoy Federatsii», posvyashchennoy 100-letiyu aviatsionnoy meditsiny v Rossii i 70-letiyu kafedry aviatsionnoy i kosmicheskoy meditsiny RMAPO Roszdrava (23–24 Sept. 2010). Moskow, P. 25–29.

- 2. Dark S.J. Medically disqualified airline pilots // STAR. 1987. V. 25. № 10. P. 1395
- 3. Gormley W.T. Coronary artery disease in aircraft accident victims // Aviat. Space Environ. Med. 1986. V. 57. \mathbb{N}° 5. P. 494.
- 4. Липовецкий Б.М., Плавинская С.И., Ильина Г.Н. Возраст и функция сердечно-сосудистой системы человека. Л., 1988.

Lipovetsky B.M., Plavinskaya S.I. Ilina G.N. Age and function of the human cardiovascular system. Leningrad, 1988.

5. *Кондраков В.М.* Безболевые и малосимптомные формы ишемической болезни сердца у лиц летного состава (клинико-функциональное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1979.

Kondrakov V.M. Painless and low-symptoms variants of ischemic heart disease in flight personnel (clinical and functional research): Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk. Moskow, 1979.

6. Гельман Б.Л., Кузнецова Л.И., Стронгин Г.Л., Шишова А.А. Методические указания по ранней диагностике и врачебной экспертизе атеросклероза у летного состава гражданской авиации. М, 1969.

Gelman B.L., Kuznetsova L.I., Strongin G.L., Shishova A.A. Methodological guidelines for early diagnosis and medical examination of atherosclerosis in civil aviation aircrew. Moskow, 1969.

7. Федеральные авиационные правила. Медицинское освидетельствование летного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации (ФАП МО ГА-02). М., 2002.

Federal Aviation Regulations. Medical examination of the pilots, air traffic controllers, flight attendants, students and candidates entering the educational institutions of civil aviation (FAP MO GA-02). Moscow, 2002.

- 8. Lauer M., Froelicher E.S., Williams M., Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults. A statement for professionals from the American Heart Association Council on clinical cardiology, subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention // Circulation. 2005. August 2. P. 771–776.
- 9. Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. December 8, 2003. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/chdser. pdf (дата обращения: 10.02.2015).
- 10. Методы освидетельствования авиационного персонала гражданской авиации: Метод. пос. для

врачебно-летных экспертных комиссий гражданской авиации. М., 2004.

Methods of examination of civil aviation personnel: Methodical manual for medical expertise commissions of civil aviation. Moscow, 2004.

11. Григорьев А.И., Баевский Р.М. Концепция здоровья и космическая медицина. М., 2007.

Grigoriev A.I., Baevsky R.M. The concept of health and space medicine. Moscow, 2007.

- 12. *Tunstall-Pedoe H.* Risk of a coronary heart attack in the normal population and how it might be modified in flyers // Eur. Heart J. 1984. V. 5. P. 43–49.
- 13. Турецкая А.С., Стронгин Г.Л., Макарова Н.Б. и др. Результаты нагрузочного тестирования при популяционном обследовании лиц летного состава // Матер. Четвертой науч.-практ. конф. Медицинской службы МАП СССР «Медицинские проблемы безопасности полетов и врачебно-летная экспертиза». М., 1991. С. 140–141

Turetskaya A.S., Strongin G.L., Makarova N.B. et al. The results of stress testing in a population survey of the flight personnel // Materialy chetvertoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Meditsinskoy sluzhby MAP USSR «Meditsinskie problemy bezopasnosti poletov i vrachebno-letnaya ekspertiza». Moskow, 1991. P. 140–141.

14. *Родионов О.Н.* Неспецифические изменения фазы реполяризации ЭКГ у летного состава (эпидемиология, дифференциальная диагностика и прогноз): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991.

Rodionov O.N. Nonspecific changes of the ECG repolarization in flight personnel (epidemiology, differential diagnosis and prognosis): Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. Moskow, 1991.

- 15. Froelicher V.F., Yanowitz F.G., Thompson A.J., Lancaster M.C. The correlation of coronary angiography and the electrocardiographic response to maximal treadmill testing in 76 asymptomatic men // Circulation. 1973. V. 48. N_2 3. P. 597–604.
- 16. Олесюк Л.И., Подолян Т.Я., Скачкова Н.И. Велоэргометрическая проба при врачебно-летной экспертизе в ГА // Вопросы клинической медицины в гражданской авиации: Матер. науч.-практ. конф. М., 1988. С. 88–91.

Olesyuk L.I., Podolyan T.Ya., Skachkova N.I. Bicycle stress test in medical examination in civil aviation // Voprosy klinicheskoy meditsiny v grazhdanskoy aviatsii: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Moskow, 1988. P. 88–91.

- 17. Lategola M.T., Busby D.E., Lyne P.J. ST segment distortions by high-side frequency filtration indirect-writing ECG recoders // Aviat. Space Environ. Med. 1977. V 48. № 3. P. 246–268.
- 18. *MacIntyre N.R., Kunkler J.R., Mitchell R.E. et al.* Eight-year follow-up of exercise electrocardiograms in healthy, middle-aged aviators // Aviat. Space Environ. Med. 1981. 52. № 4. P. 256–259.
- 19. *Garrison G.E., Gullen W.H.* Postexercise electrocardiograms, coronary heart disease and airline pilots // Aviat. Space Environ. Med. 1972. V. 43. № 1. P. 86–91.

20. *Joy M., Trump D.* Is the false negative exercise ECG of importance in civil aircrew licensing? // Aviat. Space Environ. Med. 1984. V. 55. № 5. P. 447.

Поступила 13.03.2015

SCREENING-EVALUATION OF THE CARDIAC ARTERY DISEASE IN CIVIL PILOTS OF THE SENIOR AGE GROUP

Kuzmina A.Yu.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 5. P. 54–62

Early diagnostics of cardiac artery disease (CAD) is essential for annual medical flight certification. The

investigation was aimed at screening-evaluation of senior civil pilots for CAD using the criteria of ECG findings during the submaximal bicycle ergometry test (BT).

The investigation embraced 1189 civil pilots, on reaching the age of 55 years and older in 2009–2010. BT with ECG recording was completed by 976 pilots (82.1 %).

The test was considered CAD negative in 909 pilots (93.1 %) and CAD positive in 9 pilots (0.9 %); of 53 doubtful tests (5.5 %), CAD was stated by the ST-criterion in 40 pilots (4.1 %) and because of arrhythmias in 13 pilots (1.4 %). In 5 cases (0.5%) test results were uninterpretable. Further analysis of the screening results led to diagnosing of clinically significant atherosclerosis of coronary arteries in 17 pilots (1.75 %).

Key words: medical flight certification, aviation cardiology.

УДК 616-072.7

ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МУЖЧИН ЗАПОЛЯРЬЯ С ИЗОЛИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Соловьева К.Б., Долбин И.В.

Городская клиническая больница № 38, г. Нижний Новгород

E-mail: Ksyusola@yandex.ru

Целью исследования явились расчет пороговых значений параметров суточного профиля артериального давления (АД) у мужчин Заполярья с изолированной клинической артериальной гипертензией (ИКАГ) и определение наиболее информативных из них для дифференциальной диагностики ИКАГ и гипертонической болезни (ГБ) у данного контингента. Обследовано 50 мужчин, проживающих в Заполярье. Сформированы 2 группы: группа 1 — 25 мужчин с ИКАГ и группа 2 — 25 нормотензивных респондентов с одним и более факторами сердечно-сосудистого риска. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) без медикаментозной терапии. ИКАГ диагностировали при повышении офисного АД, нормальных показателях СМАД и самостоятельного контроля АД (СКАД). С помощью ROC-анализа рассчитывали пороговые значения параметров суточного профиля АД у мужчин Заполярья с ИКАГ и определяли наиболее информативные из них для дифференциальной диагностики ИКАГ и ГБ у исследуемого контингента. Таковыми оказались (пороговые значения): среднесуточное систолическое АД (САД) (> 122 мм рт. ст.), среднедневное САД (> 127 мм рт. ст.) и средненочное САД (> 108 мм рт. ст.), индексы времени САД за сутки (> 16,7 %), дневные часы мониторирования (> 14,4 %). Диапазон отличия данных параметров дает возможность проводить дифференциальную диагностику ИКАГ и ГБ у мужчин Заполярья, что важно для экспертной оценки состояния здоровья. Своевременное выявление ИКАГ среди мужчин Заполярья с высоким сердечно-сосудистым риском и назначение им антигипертензивной терапии позволит снизить вероятность прогрессирования ИКАГ в стойкую артериальную гипертензию (АГ), предотвратить поражение органов-мишеней и значительно уменьшить суммарный сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: мужчины Заполярья, изолированная клиническая артериальная гипертензия, пороговые значения, суточный профиль артериального давления.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 63-68.

Нередко у мужчин, проживающих в Заполярье и имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), во время медицинских осмотров регистрируется периодически повышенное АД,

связанное со специфической тревожной реакцией пациента [1], при нормальном амбулаторном АД и нормальных показателях СКАД. Данное состояние определяется как «гипертония белого халата» [2, 3] или «изолированная клиническая артериальная гипертензия» и встречается в популяции пациентов с АГ в среднем в 13 % [1]. Выявление таких пациентов, особенно с впервые обнаруженными умеренно повышенными значениями офисного АД при условии кратковременности эпизодов его повышения, одна из основных задач СМАД [4]. Вопрос о пороговых значениях показателей суточного профиля АД у мужчин Заполярья с ИКАГ ранее не обсуждался. В этой связи целью настоящей работы явился расчет пороговых значений параметров суточного профиля АД у мужчин Заполярья с ИКАГ и определение наиболее информативных показателей суточного профиля АД для дифференциальной диагностики ИКАГ и ГБ у данного контингента.

Методика

Общая выборка обследования составила 50 мужчин, проживающих в Заполярье (г. Воркута, 67° с.ш.) в течение 2 и более лет.

Критерии включения:

- мужчины Заполярья в возрасте 23-51 года;
- один и более из следующих факторов риска ССЗ: семейный анамнез ранних ССЗ, курение, абдоминальное ожирение, дислипидемия, нарушенная гликемия натощак, АГ по данным офисных измерений;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: ГБ, симптоматические АГ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность I–IV функционального классов.

Исследование включало следующие этапы:

- скрининг с оценкой соответствия критериям включения и исключения;
 - проведение всем пациентам СМАД и СКАД;
 - формирование групп;
 - статистический анализ данных.

Семейный анамнез ранних ССЗ констатировали при наличии у родителей пациента инфаркта миокарда или мозгового инсульта в возрасте < 65 лет у матери и < 55 лет у отца [5]. Курившим считался человек, выкуривающий хотя бы 1 сигарету в день в течение последнего месяца и более или бросивший курить менее чем 1 год назад [6]. Диагностику абдоминального ожирения проводили с помощью измерения окружности талии (ОТ) в см, в положении стоя на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, соединяя мерную ленту горизонтально [7]. При OT > 102 см констатировали абдоминальное ожирение, а у пациентов с метаболическим синдромом - > 94 см [7]. Измерение офисного АД непрямым методом Н.С. Короткова выполняли согласно «Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии» (2010) [5].

Уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови и глюкозы в капиллярной крови в ммоль/л определяли после 12-часового голодания с помощью полуавтоматического биохимического анализатора фирмы Biochem (США) с применением реактивов фирмы «Абрис плюс» (Россия). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в ммоль/л вычисляли по формуле Фридвальда (1972): XC $\Pi\Pi\Pi = OXC - XC \Pi\Pi\Pi\Pi - T\Gamma/2,18$; ypoвень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (XC ЛПОНП) в ммоль/л — по формуле: ХС ЛПОНП = $T\Gamma/2,18$. Типирование дислипидемий производили согласно критериям BO3 (Fredrickson, 1967) [8].

Всем 50 пациентам проводили СМАД без медикаментозной терапии. Использовали систему длительной регистрации АД SCHILLER (Швейцария). Интерпретацию результатов выполняли с учетом нормативов программы Dabl. Диагностику ИКАГ производили по следующим критериям: повышение офисного АД, подтвержденное не менее чем 3-кратным измерением в медицинском учреждении, нормальный уровень среднесуточного АД по данным СМАД [9], показатели СКАД (среднее значение за 7 дней измерений) в пределах нормативных значений [5].

По результатам обследования было сформировано 2 группы пациентов: группа 1 — 25 мужчин с ИКАГ, 23—39 лет, и группа 2 — 25 нормотензивных респондентов с 1 и более факторами сердечно-сосудистого риска, 25—51 год. Клиникодемографическая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0; проверку соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения — с использованием критерия Шапиро—Уилка;

сравнение независимых групп по количественным признакам - методом Манна-Уитни, по качественным признакам — с использованием критерия χ^2 . Анализ зависимостей выполняли методом гамма-корреляции (у). Количественные данные, в зависимости от вида распределения, представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD) или 95 %-ного доверительного интервала (СІ) для М; медианы (Ме), 25 и 75 % квартилей; качественные данные - в виде абсолютных чисел (n) и процентов. ROC-анализ проводили в программе MedCalc® Version 9.3.7.0. с оценкой площади под кривой (AUC), чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity), положительного (LR+) и отрицательного (LR-) отношений правдоподобия (likelihood ratio) и расчетом пороговых значений (cut off).

Результаты и обсуждение

С помощью у-корреляционного анализа были определены средние значения и индексы времени САД и ДАД, имеющие прямые умеренные и сильные ассоциации с ИКАГ ($\gamma > 0.25$ при р < 0.05), включенные в последующий ROC-анализ. Таковыми явились средние значения и индексы времени САД и ДАД за сутки, день и ночь. База, составленная из статистически значимых показателей суточного профиля АД, импортировалась в программу MedCalc® Version 9.3.7.0. с построением ROC-кривых, отдельно для каждого из параметров, вычислением площадей под кривыми, коэффициентов чувствительности, специфичности и пороговых значений средних величин и индексов времени АД. Площади под кривыми средних значений и индексов времени амбулаторного АД, а также их статистически значимое отличие от диагонали у = х на графике «чувствительности – специфичности» представлены в табл. 2.

По результатам ROC-анализа были выделены показатели суточного профиля AД, у которых площадь под кривой статистически значимо не отличалась от диагонали y = x (p > 0,05): среднесуточное ДАД, AUC (95 % CI AUC) = 0,638 (0,49; 0,769), p = 0,08; индекс времени САД за ночь, AUC (95 % CI AUC) = 0,679 (0,532; 0,804), p = 0,058; индекс времени ДАД за ночь, AUC (95 % CI AUC) = 0,645 (0,497; 0,775), p = 0,06. Соответствующие им коэффициенты γ -корреляции были самыми низкими, $\gamma < 0,37$. Таким образом, они были исключены из дальнейшего анализа.

С целью определения наиболее информативных параметров суточного профиля АД у мужчин Заполярья с ИКАГ проводили сравнение площадей под кривыми усредненных значений и индексов времени АД (отдельно друг от друга). Данный анализ показал отсутствие статистически значимых

 Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 25)	p 1–2			
M ± SD						
Средний возраст, лет	31,2 ± 5,2	38,2 ± 6,5	0,00			
Средний северный стаж, лет	12,6 ± 7,5	15,4 ± 5,9	0,15			
	n (%)					
Семейный анамнез ранних ССЗ	12 (48)	11 (44)	0,94			
Курение	13 (52)	6 (24)	0,03			
Абдоминальное ожирение	9 (36)	24 (96)	0,00			
Дислипидемия IIa типа	0	4 (16)	0,1			
Дислипидемия IIb типа	2 (8)	7 (28)	0,14			
Дислипидемия IV типа	1 (4)	3 (12)	0,61			
Нарушенная гликемия натощак	0	1 (4)	1,0			
Me (25 %; 75 %)						
Офисное САД, мм рт. ст.	142 (140; 145)	132 (130; 135)	0,00			
Офисное ДАД, мм рт. ст.	84 (75; 85)	84 (80; 85)	1,00			
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	128 (125; 129)	120 (116; 122)	0,054			
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	76 (74; 78)	74 (72; 77)	1,0			
Среднедневное САД, мм рт. ст.	133 (129; 134)	123 (120; 127)	0,02			
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	80 (78; 83)	78 (75; 79)	0,75			
Средненочное САД, мм рт. ст.	117 (113; 119)	106 (103; 113)	0,02			
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	68 (64; 69)	63 (62; 67)	0,7			

Примечание. p < 0.05 – достоверность различий между группами, САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД.

Значения площадей под кривыми параметров средних значений и индексов времени амбулаторного АД

p
0.00
0,00
0,08
0,00
0,01
0,00
0,01
0,00
0,01
0,00
0,01
0,06
0,06

Примечание. AUC (area under curve) – площадь под кривой, 95 % CI AUC – 95 % доверительный интервал AUC, p < 0.05 – достоверность отличия AUC от диагонали y = x на графике «чувствительность – специфичность».

различий АUC у следующих средних значений амбулаторного АД (рис. 1): среднесуточного и среднедневного САД (р = 0,55), среднесуточного и средненочного САД (р = 0,5), среднедневного и средненочного САД (р = 0,15), среднедневного и средненочного ДАД (р = 0,99). В то же время были

установлены статистически значимые различия AUC у параметров: среднесуточное САД и среднедневное ДАД (p=0.03), среднедневное САД и среднедневное ДАД (p=0.01), среднедневное САД и средненочное ДАД (p=0.01), средненочное САД и средненочное ДАД (p=0.04).

Таблица 2

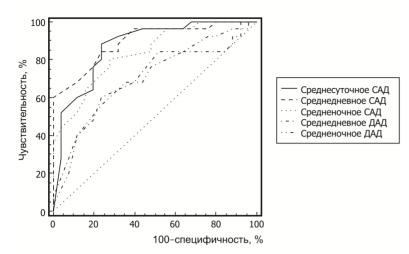


Рис. 1. Сравнение ROC-кривых средних значений АД

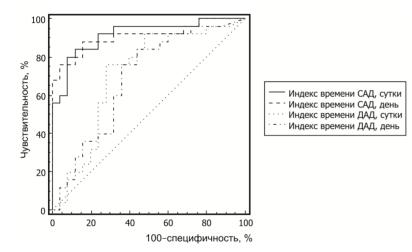


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых индексов времени АД

Сравнительный анализ площадей под кривыми индексов времени амбулаторного АД выявил отсутствие их статистически значимых различий у индекса времени САД за сутки и день (р = 0,88), индекса времени ДАД за сутки и день (р = 0,49). Статистически значимые различия площадей под кривыми были установлены между: индексом времени САД за сутки и ДАД за сутки и ДАД за день (р = 0,01), индексом времени ДАД за сутки и САД день (р = 0,01), индексом времени САД за сутки и САД за день и ДАД за день (р < 0,01) (рис. 2).

В табл. 3 отражены обобщенные результаты сравнительного анализа площадей под кривыми усредненных значений и индексов времени АД. Таким образом, у мужчин Заполярья с ИКАГ наиболее информативными параметрами суточного профиля АД являются среднесуточное, среднедневное, средненочное САД и индексы времени САД за сутки и за день. Для них были рассчитаны пороговые значения и представлен диапазон отличия от аналогичных параметров при ГБ, пороговые значения которых приведены в «Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии» (2010) [5].

Диагностическая значимость представленных в табл. 3 параметров также подтверждается наиболее высокими коэффициентами чувствительности и специфичности; наибольшими значениями

Таблица 3

Наиболее информативные параметры суточного профиля АД у мужчин Заполярья с ИКАГ

Параметры суточного профиля АД	Cut off	Sensitivity / specificity, %	+LR/-LR	Диапазон отличия
САД за сутки, мм рт. ст.	>122	88/76	3,67/0,16	123–129
САД, за день, мм рт. ст.	>127	84/76	3,5/0,21	128–134
САД за ночь, мм рт. ст.	>108	80/72	2,86/0,28	109–119
Индекс времени САД за сутки, %	>16,7	80/92	10/0,22	16,8–24,9
Индекс времени САД за день, %	>14,4	88/84	5,5/0,14	14,5–19,9

Примечание. Cut off – пороговое значение, sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность; +LR/-LR – положительное/отрицательное отношение правдоподобия.

положительного отношения правдоподобия и наименьшими значениями отрицательного отношения правдоподобия.

ИКАГ, в том числе у мужчин Заполярья, может быть диагностирована с помощью СМАД и СКАД [1]. Вопрос, касающийся пороговых значений суточного профиля АД при данном феномене именно у мужчин Заполярья, является открытым. Не вызывают сомнения нормативные значения среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД — < 130 и < 80, < 135/85 и < 120/70 мм рт. ст. соответственно [1, 4, 5], что позволяет исключить АГ по данным СМАД.

Для диагностики ИКАГ у мужчин Заполярья мы предлагаем использовать наиболее информативные параметры суточного профиля АД. Среди показателей, относящихся к І классу доказательности, таковыми являются среднесуточное САД (> 122 мм рт. ст.), среднедневное САД (> 127 мм рт. ст.) и средненочное САД (> 108 мм рт. ст.). Наиболее информативными параметрами ІІ класса доказательности являются индексы времени САД за сутки (> 16,7 %) и дневные часы мониторирования (> 14,4 %).

Своевременное выявление ИКАГ среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и назначение им антигипертензивной терапии позволит снизить вероятность прогрессирования ИКАГ в стойкую АГ [10, 11], предотвратить поражение органов-мишеней [1] и значительно снизить суммарный сердечно-сосудистый риск [12].

Выводы

Диапазон отличия усредненного за сутки, день и ночь САД и его индексов времени за сутки и дневные часы дает возможность проводить дифференциальную диагностику ИКАГ и ГБ у мужчин Заполярья, что имеет большое значение для решения экспертных вопросов у данного контингента.

Список литературы

- 1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ ESC guidelines for the management of arterial hypertension // Rus. J. of Cardiol. 2014. № 1. V. 105. P. 7–94.
- 2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ ESC guidelines for the management of arterial hypertension // Euras. Heart J. 2014. № 1. P. 5–78.
- 3. *Горбунов В.М., Смирнова М.И.* Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертония белого халата» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 3. С. 76–82.

Gorbunov V.M., Smirnova M.I. Modern problems of assessing the effectiveness of antihypertensive therapy:

the silent treatment failure and «white-coat hypertension» // Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. 2009. N° 3. P. 76–82.

4. *Пшеницин А.И., Мазур Н.А.* Суточное мониторирование артериального давления. М., 2007.

Pshenitsin A.I., Mazur N.A. Ambulatory blood pressure daily monitoring. Moscow, 2007.

5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.

Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision) // Systemnye gipertensii. 2010. N^{o} 3. P. 5–26.

6. Евсевьева М.Е., Никулина Г.П., Сергеева О.В. и др. О корреляционных взаимосвязях некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и дисрегуляции артериального давления у лиц молодого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 2. С. 41–46.

Evsev'eva M.E., Nikulina G.P., Sergeeva O.V. et al. About correlations of some cardiovascular risk factors and dysregulation of blood pressure in young persons // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011. N° 2. P. 41–46.

7. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Литвин А.Ю. и др. Первые Российские рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М. 2008.

Chazova I.E., Mychka V.B., Litvin A.Yu. et al. The first Russian ASSC guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). Moscow, 2008.

8. *Арутюнов Г.П.* Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2010.

Arutyunov G.P. Therapy of cardiovascular risk factors. Moscow, 2010.

- 9. Messerli F.H., Cotiga D. Masked hypertension and white-coat hypertension // J. Am. College of Cardiol. 2005. N_2 3. V. 46. P. 516–517.
- 10. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension // J. Hypertension. 2009. V. 27. P. 1672–1678.
- 11. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Longtermrisk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension // Hypertension. 2009. V. 54. P. 226–232.
- 12. Pierdomenico S.D., Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated metaanalysis // Am. J. of Hypertension. 2011. V. 24. P. 52–58.

Поступила 24.02.2015

THRESHOLD VALUES OF MAIN PARAMETERS OF THE BLOOD PRESSURE DIURNAL PROFILE IN MEN WITH ISOLATED CLINICAL ARTERIAL HYPERTENSION LIVING BEYOND THE ARCTIC CIRCLE

Solovieva K.B., Dolbin I.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. \mathbb{N}° 5. P. 63–68

The purpose was to calculate thresholds of diurnal blood pressure parameters (BP) in men with isolated clinical hypertension (ICH) living beyond the Arctic circle, and selection of those parameters that will be particularly informative for differential diagnostics of ICH and essential hypertension (EH) in this contingent. Fifty male subjects were distributed in the ICH group (n = 25) and normotensive group with one and

more cardiovascular risk factors (n = 25). No drug therapy was provided during diurnal BP monitoring (DBPM). ICH was diagnosed in the event of increased office BP, normal DBPM values and self-monitoring of BP (BPSM). ROC-analysis was applied to calculate thresholds of the BP diurnal profile for men with ICH and identify the most useful ones. Specifically, these include the following thresholds: average daily systolic BP (SBP) (>122 mm Hg), average daytime SBP (>127 mm Hg) and average nighttime SBP (>108 mmHg), and SBP time indices over 24 hrs. (>16.7 %) and daytime (>14.4 %). The range of scatter of these values allows differential diagnostics of both ICH and EH which is important for health expertise of male dwellers in the region. Early ICH detection in men with high cardiovascular risks and prescription of anti-hypertension therapy will reduce the probability of ICH progression to stable hypertension, prevent damage to target-organs and mitigate the total cardiovascular risk.

Key words: male dwellers beyond the Arctic circle, isolated clinical hypertension, threshold values, blood pressure diurnal profile.

ИНФОРМАЦИЯ

УДК 613.72/.73+611.737+611.08

АППАРАТНО-ПОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ И ТРЕНИРОВКИ МЫШЦ ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА В МАССОВОМ СПОРТЕ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Боровик А.С.¹, Прилуцкий Д.А.², Попов Д.В.¹, Фадин В.Г.¹, Шарова А.П.¹, Виноградова О.Л.¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва ²ООО «Медицинские компьютерные системы», Зеленоград, Москва E-mail: ovin@imbp.ru

Оздоровительная физическая тренировка является естественным немедикаментозным средством нормализации состояния организма человека [1]. Наибольший эффект от спортивно-оздоровительной тренировки достигается, когда уровень тренировочной нагрузки задается с учетом индивидуальных возможностей и текущего физического состояния человека. В связи с этим при проведении спортивно-оздоровительных тренировок необходимо использовать современные методики тестирования функциональных резервов организма, чтобы формировать рекомендации по режиму тренировок с учетом индивидуальных особенностей и динамики физического состояния занимающегося.

Мышцы рук и плечевого пояса отличаются от мышц ног по метаболическим характеристикам и при этом у большинства людей менее тренированы [2,3]. У здоровых людей вовлечение в работу мышц верхней части тела позволяет достичь более выраженных сдвигов в системах вегетативного обеспечения работы и, тем самым, более эффективно адаптировать организм к выполнению работы высокой интенсивности. Кроме того, укрепление мышц плечевого пояса необходимо для гармоничного развития мышечной системы, поддержания правильной осанки.

Тренировка мышц рук и плечевого пояса еще более важна для людей с ограниченными физическими возможностями. Так, применение ручных эргометров является единственным доступным способом оздоровительной тренировки для людей с нарушенной подвижностью нижних конечностей [4]. Оправданность использования ручных эргометров доказана у больных с хромотой [5], а также у больных сахарным диабетом, которые зачастую не могут использовать велоэргометры и беговые дорожки из-за нарушения кровообращения и трофических изменений в нижних конечностях («диабетическая стопа») [2].

Таким образом, тестирование функциональных возможностей и тренировка мышц рук и плечевого пояса являются важной задачей как массового

спорта, так и восстановительной медицины. На рынке представлены тренировочные устройства для дозированного нагружения мышц плечевого пояса (лыжные тренажеры SkiErg (США), Ercolina (Италия), Спорт-Стар Мастер (Россия), ручной эргометр Monark (Швеция), гребной тренажер Concept2 (США)), однако эти тренажеры не позволяют задавать необходимый профиль изменения нагрузки во время тренировки и контролировать точность выполнения тренировочного задания. Нашей задачей была разработка аппаратно-программного комплекса (АПК) для тестирования и тренировки мышц плечевого пояса для массового спорта и восстановительной медицины. АПК состоит из силового блока, электронного блока и планшетного компьютера с разработанным программным обеспечением.

В качестве силового блока используются популярные лыжные тренажеры SkiErg (Concept2, США) или Ercolina (Mirco Collavo Attrezzature sportive, Италия). В этих тренажерах нагрузка создается либо за счет аэродинамического сопротивления вращающегося ротора вентилятора (SkiErg), либо за счет магнитотормозного эффекта, возникающего при вращении металлического маховика в магнитном поле постоянных магнитов (Ercolina). В обоих случаях сила сопротивления зависит от скорости вращения, поэтому нагрузка по своим характеристикам близка к изокинетической – при увеличении скорости движения рук занимающегося увеличивается и скорость вращения маховиков (ротора вентилятора), вследствие чего возрастает сила сопротивления. Измеряя динамику изменения этой скорости можно вычислить силу сопротивления, развиваемую мощность, частоту движений, длительность активной фазы и другие показатели тренировочных движений. Прямое движение (разгибание в плечевом суставе) выполняется за счет мышечных усилий тренирующегося, возвращение в исходное положение происходит благодаря независящей от скорости упругой силе растянутого резинового жгута. Для уменьшения размеров силового блока часто используются жгуты небольшой длины, вследствие чего неучтенная упругая сила при большой амплитуде движений может достигать значительной величины. Это ведет к большой систематической ошибке при измерении мощности нагрузки, особенно при небольшой ее интенсивности, характерной для оздоровительных или реабилитационных тренировок, где как раз особенно важно следить за уровнем нагрузки. Это обстоятельство диктует необходимость прямого измерения силы, с которой тренирующийся тянет за трос силового блока.

Электронный блок АПК выполнен в виде набора отдельных энергонезависимых модулей (блоков), имеющих различное функциональное назначение и передающих информацию на базовый планшетный компьютер по радиоканалу Bluetooth. Интеграция сигналов, зарегистрированных каждым модулем, их совместная обработка и анализ происходят непосредственно в планшетном компьютере. Такая конструкция электронного блока обладает рядом преимуществ. Прежде всего, решается проблема совместимости различных измерительных устройств, которые могут входить в состав АПК. Кроме того, система становится более гибкой, состав и количество использующихся в АПК функциональных блоков определяется на программном уровне, при этом не требуется перестройки на уровне «железа».

Основным модулем электронного блока является силоизмерительный блок. В этом блоке по изменению сопротивления тензорезистора измеряется растяжение специальной пластины, пропорциональное величине растягивающей силы. Внутри корпуса силоизмерительного блока находится электронная плата, предназначенная для измерения величины силы и передачи информации по радиоканалу Bluetooth LE на планшетный компьютер.

Следует отметить, что с помощью силоизмерительного блока, в принципе, можно измерять не только величину силы, развиваемой тренирующимся, но и другие характеристики тренировочного движения. Так, частоту движений и длительность активной фазы можно определить по циклограмме изменения силы, поскольку в активной фазе и в фазе возвратного движения ее величины существенно различаются. Для измерения мощности, развиваемой в каждом движении, и производимой при этом работы необходимо определить амплитуду движения — это можно сделать, точно измерив величину силы в начале и в конце фазы возврата, поскольку сила растянутого резинового жгута пропорциональна его растяжению.

Таким образом, силоизмерительный блок такой конструкции в составе АПК позволит использовать в качестве нагружателя силовой блок любой конструкции (например, от популярных лыжных, или гребных тренажеров) или даже простой резиновый жгут нужного сечения.

Важно подчеркнуть, что разработанная электронная плата на базе однокристальной системы СС2540 (Техаѕ Instrument, США), благодаря наличию в ее составе достаточно производительного микропроцессора и миниатюрных измерительных устройств (многоразрядного АЦП ADS1246 (Texaѕ Instrument, США) и трехосевого акселерометра LIS331DL (ST Microelectronics, Швейцария)), обладает широкими функциональными возможностями и может служить основой для разработки других функциональных модулей электронного блока АПК. Так, используя акселерометр можно измерять показатели двигательной активности, с помощью прецизионного АЦП можно регистрировать ЭКГ, ЭМГ, частоту дыхания и многие другие физиологические показатели.

Информация с силоизмерительного блока через порт USB поступает в планшетный компьютер, работающий под управлением операционной системы Windows 8 и отображается в цифровом и графическом виде на его дисплее, причем одновременно отображается выбранный профиль изменения нагрузки и значения мощности, развиваемой в каждом движении. Таким образом, сопоставляя эти графики, тренирующийся с помощью такой биологической обратной связи может достаточно точно контролировать свои мышечные усилия. Программное обеспечение поддерживает следующие режимы работы: аэробная и силовая тренировка, тестирование аэробных и силовых возможностей.

Важной особенностью разрабатываемого АПК является интеграция процедур тестирования с тренировочным процессом — на основании результатов проведенных тестирований и тренировок программное обеспечение автоматически будет формировать рекомендации по выбору оптимальных тренировочных режимов для каждого спортсмена и, кроме того, по текущей корректировке индивидуальных тренировочных нагрузок.

Исследования выполняются в ГНЦ РФ — ИМБП РАН, поддержаны субсидией Минобрнауки РФ № 14.604.21.0029 (уникальный идентификатор RFMEF160414X0029).

Список литературы

- 1. Fu Q., Levine B.D. Exercise and the autonomic nervous system. // Handb. Clin. Neurol. 2013. Vol. 117. P. 147–160.
- 2.. *Helge J.W.* Arm and leg substrate utilization and muscle adaptation after prolonged low-intensity training. // Acta Physiol. (Oxf). 2010. Vol. 199, № 4. P. 519–528.
- 3. Popov D.V., Vinogradova O.L. Comparison of aerobic performance of leg and arm muscles in cross country skiers. // Fiziol. Cheloveka. 2012. Vol. 38, N_2 5. P. 67–72.
- 4. Hasnan N., Ektas N., Tanhoffer A.I.P., Tanhoffer R., Fornusek C., Middleton J.W., Husain R., Davis G.M. Exercise

responses during functional electrical stimulation cycling in individuals with spinal cord injury. // Med. Sci. Sports Exerc. 2013. Vol. 45, N_0^0 6. P. 1131–1138.

5. Bronas U.G., Treat-Jacobson D., Leon A.S. Comparison of the effect of upper body-ergometry aerobic training vs treadmill training on central cardiorespiratory improvement and walking distance in patients with claudication. // J. Vasc. Surg. 2011. Vol. 53, № 6. P. 1557–1564.

Поступила 10.08.2015

HARDWARE-SOFTWARE COMPLEX FOR TESTING AND TRAINING OF THE MUSCLES OF THE SHOULDER GIRDLE IN MASS SPORT AND REGENERATIVE MEDICINE

Borovik A.S., Prilutskii D.A., Popov D.V., Fadin V.G., Sharova A.P., Vinogradova O.L.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. \mathbb{N}° 5. P. 69–71

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

Чернову Ольгу Викторовну
Плаунову Ольгу Павловну
Абдикаримову Тамару Ивановну
Николаева Виктора Петровича
Сулягина Владимира Егоровича
Дадашеву Ольгу Алексеевну
Брагина Леонида Хрисанфовича

Добрые вам пожелания и плодотворного сотрудничества с нашим журналом!