

# **АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

## **AVIAKOSMICHESKAYA I EKOLOGICHESKAYA MEDITSINA**

НАУЧНЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
SCIENTIFIC PERIODIC JOURNAL

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

### **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ардашев В.Н., д.м.н., профессор  
Баранов В.М., д.м.н., профессор, академик РАН  
Буравкова Л.Б., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН  
Бухтияров И.В., д.м.н., профессор  
Виноградова О.Л., д.м.н., профессор  
Давыдов Б.И., д.м.н., профессор  
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 АН РК (Казахстан)  
Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)  
Gharib C., Ph.D., professor (France)  
Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

## **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](http://www.elibrary.ru)) и на сайте журнала [journal.imbp.ru](http://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](mailto:library@imbp.ru)  
(отв. секретарь) тел.: 8 (499) 195-20-93, эл. почта: [shipov3838@mail.ru](mailto:shipov3838@mail.ru)

Сдано в набор 04.12.2015.  
Подписано в печать 15.12.2015.  
Формат 60 × 84 1/8.  
Гарнитура Tahoma.  
Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 10,69.  
Тираж 250 экз.  
Заказ № 368.

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

## Содержание

### Обзоры

Шафиркин А.В. Биологическая эффективность нейтронов спектра деления и протонов с энергией 60–126 МэВ при остром и протяженном облучении

### Экспериментальные и общетеоретические исследования

Котовская А.Р. Признаки негативных эффектов кумуляции у человека и животных при действии перегрузок разного направления применительно к практике авиационных и космических полетов

Агуреев А.Н., Афонин Б.В., Седова Е.А., Соловьева А.А., Валуев В.А., Сидоренко Л.А. Пищевой статус в эксперименте со 105-суточной изоляцией на первом этапе проекта «Марс-500»

Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов Вик.В., Скачилова С.Я., Карсанова С.К., Чельная Н.А. Вестибуло- и термopотекторные свойства нового актопротектора

Наумов И.А., Корнилова Л.Н., Глухих Д.О., Павлова А.С., Хабарова Е.В., Екимовский Г.А., Васин А.В. Состояние вестибулярной функции после повторных космических полетов

Маркина Е.А., Бобылева П.И., Андрианова И.В., Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б. Характеристика популяции стромальных предшественников костного мозга мышей C57BL/6N после полета на биоспутнике «Бион-М1»

Берендеева Т.А., Пономарев С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П. TOLL-подобные рецепторы клеток периферической крови космонавтов после длительных космических полетов на Международной космической станции

### Клинические исследования

Ушаков И.Б., Иванов А.В., Квасовец С.В., Бубеев Ю.А. Нейросемантические и психофизиологические корреляты ритмосуггестивной коррекции стрессовых состояний

Маткевич Е.И., Синицын В.Е., Иванов И.В. Прогнозируемые показатели здоровья при использовании низкодозовых методик компьютерной томографии

## Contents

### Reviews

Shafirkin A.V. Biological effectiveness of fission spectrum neutrons and protons with energies of 60–126 MeV during acute and prolonged irradiation

### Experimental and Theoretical Investigations

Kotovskaya A.R. Symptoms of negative effects of cumulation in humans and animals under the action of g-loads of varying direction in context of aviation and space flights

Agureev A.N., Afonin B.V., Sedova E.A., Solovieva A.A., Valuev V.A., Sidorenko L.A. Nutritional status in the experiment with 105-day isolation as the first phase of project Mars-500

Yasnetsov V.V., Tsublova E.G., Yasnetsov Vik.V., Skachilova S.Ya., Karsanova S.K., Chelnaya N.A. Vestibular and thermoprotective properties of a new actoprotector

Naumov I.A., Kornilova L.N., Glukhikh D.O., Pavlova A.S., Khabarova E.V., Ekimovsky G.A., Vasin A.V. Vestibular function after repeated space flights

Markina E.A., Bobyleva P.I., Andrianova I.V., Andreeva E.R., Buravkova L.B. Profile of the marrow-derived stromal precursors population in C57BL/6N mice flown on biosatellite Bion-M1

Berendeeva T.A., Ponomarev S.A., Antropova E.N., Rykova M.P. Toll-like receptors in cosmonaut's peripheral blood cells after long-duration missions to the International space station

### Clinical Investigations

Ushakov I.B., Ivanov A.V., Kvasovets S.V., Bubeev Yu.A. Neurosemantic and psychophysiological correlates of rhythm-suggestive correction of stress conditions

Matkevich E.I., Sinitsyn V.E., Ivanov I.V. Health prediction indices obtained with low-dose computer tomography scans

## Лекции

## Lectures

Худякова Е.П., Карпова О.И. Психофизиологические аспекты проблемы стресса

68

*Khudyakova E.P., Karpova O.I.* Psychophysiological aspects of the stress problem

Ушаков И.Б., Карпов А.А., Крючков Б.И., Поляков А.В., Усов В.М. Перспективные решения в области медицинской робототехники для поддержки жизнедеятельности экипажа и снижения медицинских рисков в космическом полете

76

*Ushakov I.B., Karpov A.A., Kryuchkov B.I., Poliakov A.V., Usov V.M.* Promising options for medical robotics application in support of crew life activities and mitigation of medical risks during space flight

## Указатель статей

84

## Index of Articles

## Авторский указатель

89

## Author's Index

## ОБЗОРЫ

УДК 629.78+613.648

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙТРОНОВ СПЕКТРА ДЕЛЕНИЯ И ПРОТОНОВ С ЭНЕРГИЕЙ 60–126 МЭВ ПРИ ОСТРОМ И ПРОТЯЖЕННОМ ОБЛУЧЕНИИ

Шафиркин А.В.

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

Нейтроны спектра деления характеризуются относительно высокими значениями линейной передачи энергии (ЛПЭ) тканям, и данные по их воздействию на биологические объекты позволяют нам оценить риск отдаленных эффектов ускоренных ионов в этом же диапазоне ЛПЭ, которые являются в эксперименте моделью воздействия ядер галактических космических лучей (ГКЛ). Это позволяет дополнительно оценить риск развития отдаленных неблагоприятных последствий для здоровья космонавтов и возможное сокращение их средней продолжительности жизни после воздействия определенных потоков ГКЛ и вторичных нейтронов. В работе проведен сопоставительный анализ представленных в литературе данных о сокращении средней продолжительности жизни (СПЖ) животных при их облучении нейтронами реакторного спектра, протонами с энергией 60–126 МэВ, а также рентгеновским и  $\gamma$ -излучениями в широком диапазоне интенсивностей облучения и его длительности.

Показано, что при кратковременном облучении минимальное снижение продолжительности жизни на 5 % наблюдается при поглощенной дозе нейтронов 5 сГр, в то время как при воздействии жесткого рентгеновского и  $\gamma$ -излучения оно имеет место при минимальной дозе 100 сГр. Таким образом, при оценке минимального сокращения СПЖ мышей эффективность нейтронов оказывается в 20 выше. При этом биологическая эффективность протонов в отношении сокращения СПЖ практически равна биологической эффективности стандартных видов излучений.

При рентгеновском и  $\gamma$ -облучении с уменьшением уровней ежедневных доз, увеличением числа фракций и длительности облучения отчетливо отмечается тенденция к снижению степени сокращения СПЖ мышей, в то время как различный во времени режим воздействия нейтронов не влиял на величины пороговых доз для рассматриваемых уровней снижения СПЖ. Коэффициенты относительной биологической эффективности нейтронов достигали значений 40.

Ключевые слова: воздействие нейтронов, относительная биологическая эффективность, радиационная безопасность, радиационное нормирование, мощность дозы, нейтроны, протоны.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 5–13.

Подходы к решению вопросов радиационного нормирования применительно к длительным орбитальным полетам предусматривают необходимость выполнения условий сохранения хорошего уровня работоспособности космонавтов не только в процессе полетов, но и после завершения их карьеры при допущении минимального приемлемого риска неблагоприятных отдаленных последствий [1, 2].

Одной из основных проблем медико-биологического обеспечения безопасности человека в космосе является изучение воздействия космической радиации с высокими значениями линейной передачи энергии (ЛПЭ) и низкой интенсивности на организм человека. Последствия воздействия малых доз указанных космических излучений сохраняются в течение многих генераций в размножающихся клеточных популяциях, и весьма малые дозы галактических космических лучей (ГКЛ) и потоков вторичных излучений, возникающих в защите космических аппаратов (КА), способны негативно сказываться на состоянии нейронов коры головного мозга, вызывать серьезные изменения в состоянии сосудов различных органов и тканей и нарушения в системе кровообращения, обуславливать функциональные нарушения в ЦНС, негативно влиять на когнитивную деятельность операторов и работоспособность космонавтов [1, 3]. К настоящему времени имеется еще значительная неопределенность в установлении радиационного риска в процессе полета в отношении вероятного повреждения ускоренными ядрами ГКЛ основных структур ЦНС, развития астенизации организма и нарушения работоспособности космонавтов в процессе длительных орбитальных и особенно при внемагнитосферных полетах к Луне и на Марс.

В отношении установления отдаленных последствий для здоровья космонавтов воздействия ускоренных легких и тяжелых ядер ГКЛ с высокими значениями ЛПЭ: оценки состояния основных регуляторных систем организма, а также возможного сокращения

продолжительности жизни, экспериментальные данные также практически отсутствуют. Отсутствуют также данные о комбинированном действии радиации и нерадиационных факторов полета в отношении риска развития отдаленных эффектов. На основе работ [1, 2, 4, 5] можно лишь предполагать значительное усиление неблагоприятных отдаленных эффектов в условиях комбинированного действия стрессовых факторов наряду с воздействием радиации.

Недавно опубликованы материалы, касающиеся уточнения спектров и потоков как первичных ядер ГКЛ, так и спектров и потоков вторичных излучений, включая нейтроны за разными толщинами защиты из различных материалов [6–9]. Эти исследования проводились в рамках программ перспективных космических полетов на Луну и к Марсу с целью определения радиационной опасности и необходимой защиты космических аппаратов, а также баз на Луне, учитывая химический состав лунного грунта. Уточнялись величины суммарных эквивалентных доз от ГКЛ с учетом вклада от вторичных излучений. В этих работах представлены данные об очень высоких потоках вторичных нейтронов на лунных базах в результате воздействия потоков частиц ГКЛ. Если на поверхности Луны амбиентная доза нейтронов составляла около 10 % от дозы ГКЛ, то потоки нейтронов и величины эквивалентных доз от них значительно возрастали с увеличением толщины грунта, достигали и даже превышали уровни доз от ГКЛ. При глубинах более 0,5 м потоки нейтронов снижаются, и для обеспечения радиационной безопасности при организации лунных баз необходимо, чтобы они располагались на глубинах более 1,5 м.

Представленные материалы показывают, что для обеспечения радиационной безопасности космонавтов в перспективных космических экспедициях, решения вопросов нормирования и установления предельных уровней радиационных воздействий от космических излучений необходимо проанализировать имеющиеся данные о характере сокращения средней продолжительности жизни (СПЖ) в результате однократных и фракционированных острых радиационных воздействий в широком диапазоне доз, а также протяженных облучений животных с различной мощностью дозы. Необходимо сопоставить данные о СПЖ после воздействия на животных рентгеновского и  $\gamma$ -излучения, ускоренных протонов и особенно нейтронов спектра деления. Имеющееся в литературе относительно большое число экспериментальных данных о воздействии нейтронов спектра деления с различным уровнем ежедневных доз и различной длительностью на относительное сокращение СПЖ экспериментальных животных может являться моделью для изучения действия на сокращение продолжительности жизни ускоренных ядер ГКЛ с такими же большими значениями ЛПЭ.

Следует принимать во внимание также то, что проникающая способность космической радиации такова, что с помощью современных средств защиты, учитывая весовые ограничения на конструктивные особенности защиты космического аппарата, невозможно полностью снизить дозовые уровни до значений, характерных для работ с техногенными источниками на Земле, определяемых нормами радиационной безопасности на Земле НРБ 99/2009 [10]. В связи с вышеуказанным становится актуальной задача проведения анализа имеющихся обширных данных, касающихся изучения сокращения продолжительности жизни животных после острых и протяженных облучений в широком диапазоне доз и мощностей доз нейтронами спектра деления с высокими значениями ЛПЭ (средняя энергия около 1 МэВ) в сравнении с аналогичными эффектами воздействия стандартных излучений с коэффициентами относительной биологической эффективности (ОБЭ), равными 1,0 (рентгеновское и  $\gamma$ -излучения).

В работах [1, 2, 11–15] отмечено, что реакции отдельных тканей и общая устойчивость организма в ближайший период после облучения протонами с энергией выше 50 МэВ, их ОБЭ сравнима с действием  $\gamma$ -излучения и даже несколько ниже в сравнении с воздействием жесткого рентгеновского излучения 180–250 кВ. Значения коэффициентов ОБЭ протонов равны 1,0 и 0,8. Данные по отдаленным эффектам ускоренных протонов очень ограничены. С учетом реального вклада протонов солнечных космических лучей (СКЛ) в суммарную дозу космонавтов при длительных космических полетах (КП), проводимых в период максимума солнечной активности, важно было сравнить имеющиеся данные по сокращению СПЖ животных после острых облучений протонами 60–126 МэВ с эффектами острых облучений нейтронами, а также воздействием стандартных видов излучений.

В обзорном исследовании [16] рассмотрена совокупность имеющихся данных по относительно-му сокращению продолжительности жизни мышей  $\Delta T/T_0$  в зависимости от дозы острого  $\gamma$ -облучения и представлено аппроксимирующее выражение, описывающее в среднем эту зависимость в виде

$$\Delta T/T_0 = 0,853 + 5,639 D - 0,115 D^2 \quad (1)$$

где  $D$  – поглощенная доза, Гр.

Данное выражение является усредненным по материалам 35 серий экспериментов на мышах. При описании зависимости от дозы по результатам отдельных экспериментов имеется существенное расхождение значений коэффициентов. На начальном участке кривой доза – эффект (в области малых значений доз) относительное сокращение продолжительности жизни варьирует от 2 до 15 % на 1 Гр.

Для понимания закономерности изменения продолжительности жизни от дозы необходимо



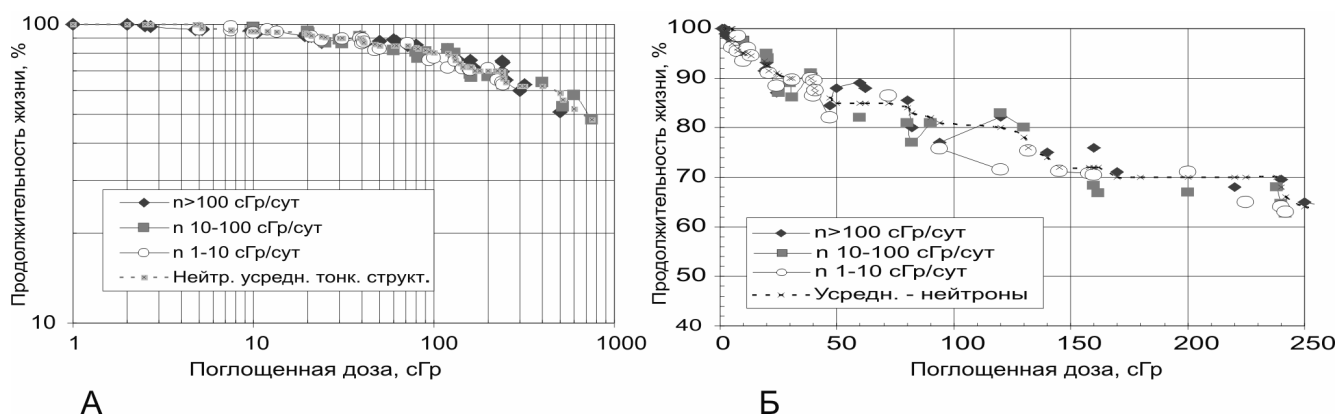


Рис. 1. Зависимость СПЖ мышей в зависимости от поглощенной дозы быстрых нейтронов реакторного спектра ( $E = 1$  МэВ) при облучении с различной величиной дозы за сутки.

А – двойной логарифмический масштаб; Б – линейный масштаб

обратиться к значительному количеству экспериментальных данных с большими уровнями однократного радиационного воздействия на животных. В радиобиологии к настоящему времени известно, что зависимость продолжительности жизни от дозы в области сравнительно больших доз имеет отчетливо выраженный ступенчатый характер. Как неоднократно отмечалось в обзорных исследованиях, каждое плато на кривой доза – эффект, характеризующееся относительным постоянством времени жизни, связано с преимущественным повреждением отдельных критических тканевых систем организма при облучении в некотором диапазоне доз, что обуславливает определенный спектр клинических проявлений, специфичных для поражения данной критической системы, выделяемых в отдельные кроветворный, желудочно-кишечный и ЦНС-синдромы [1, 2, 17, 18].

По мере уменьшения доз острого однократного или ряда повторных облучений, при которых смертность в результате развития повреждения кроветворной ткани не развивается в ближайший пострadiационный период, наблюдаются отдаленные формы гибели, связанные с развитием целого ряда поздних лучевых проявлений. Продолжительность жизни животных в этом случае резко увеличивается и значительно возрастает СПЖ.

Кроме развития опухолей различных органов и тканей наблюдается значительное число неопухолевых форм отдаленных проявлений. Почти все из них обусловлены 3 группами патологических процессов. Первая группа – это развитие апластических и гипопластических состояний структур отдельных органов, вызывающих их функциональную недостаточность.

Вторая группа патологии представляет развитие склеротических процессов, определяющих нарушения эндотелия сосудов, соединительнотканых структур отдельных органов и тканей, что вызывает нарушения гемодинамики, нормальной работы

сердца и других органов в организме и приводит к таким болезням, как атеросклероз, цирроз печени, нефросклероз, пневмосклероз, поражение ЦНС и др. Третья группа неопухолевой лучевой патологии представляет развитие дисгормональных состояний в организме, обусловленных повреждением структуры и функции эндокринных желез, развитием в них дегенеративных изменений и снижением функциональной активности в отдаленный период наблюдения. В большинстве своем указанные отдаленные проявления не являются специфическими для облучения, а лишь повторяют основные возрастные нарушения и спектр причин, вызывающих гибель животных в процессе старения. Наблюдается лишь более ускоренное развитие указанных выше нарушений [1, 2, 4, 5].

Наличие большой совокупности рассмотренных выше причин, определяющих гибель животных в отдаленные сроки, обуславливает наличие целого спектра дискретных сроков гибели, что определяет ступенчатый характер зависимости продолжительности жизни от дозы в отдаленный период в тех случаях, когда отсутствует срыв в кроветворной ткани и желудочно-кишечном тракте, приводящий к более быстрым формам гибели.

Представляет значительный интерес проведение подробного анализа имеющихся данных литературы в отношении указанных эффектов с целью установления общих закономерностей изменения продолжительности жизни в зависимости от величины дозы для различных диапазонов изменения мощности дозы при облучении животных нейтронами, протонами высоких энергий, рентгеновским и  $\gamma$ -излучениями.

На рис. 1, А и рис. 1, Б представлен характер сокращения СПЖ в зависимости от поглощенной дозы у мышей разных линий, полученный в большом числе экспериментальных исследований при облучении животных нейтронами спектра деления с

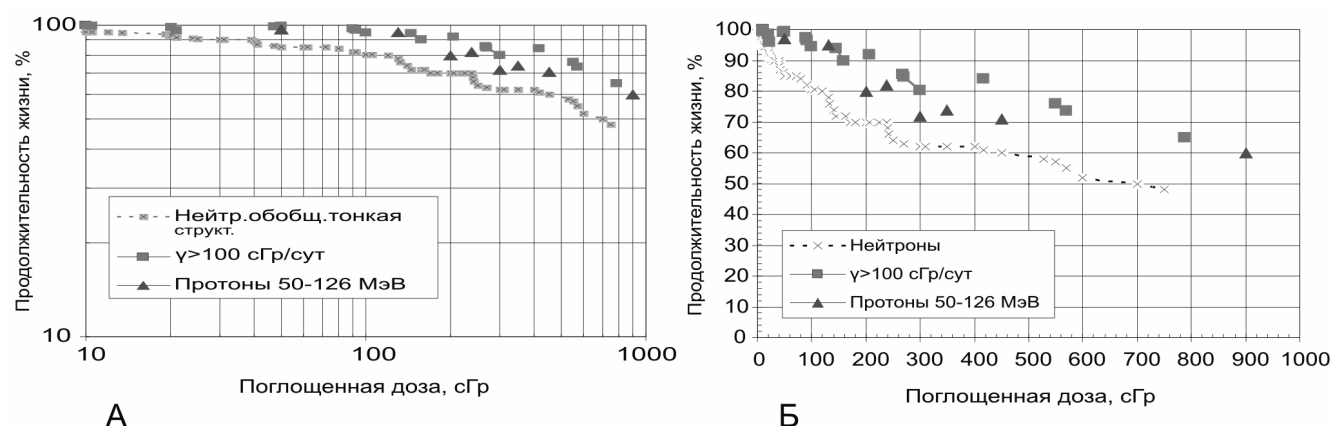


Рис. 2. Сокращение СПЖ у мышей в зависимости от поглощенной дозы при их облучении нейтронами спектра деления (усредненные значения из рис. 1), при воздействии ускоренных протонов с энергией 50–126 МэВ и воздействии рентгеновского и  $\gamma$ -излучений с высокими значениями мощности дозы (более 100 сГр/сут)

различными величинами суточной дозы [16, 19–29]. Это материалы после однократных и повторных облучений с небольшим числом фракций (от 1 до 6) с большими значениями доз за сутки (более 100 сГр/сут), после 24 фракций с уровнями суточных доз в пределах 10–100 сГр, а также в результате 60 и более фракций или непрерывного облучения с малыми значениями мощности дозы от 1 до 10 сГр/сут.

Данные рис. 1 свидетельствуют об отсутствии существенных различий в величинах сокращения СПЖ при суточных облучениях мышей нейтронами в больших, средних и малых значениях дозы, при малом числе фракций, при 24-кратном, 60-кратном и более частом фракционировании суммарной дозы. Отсутствие зависимости СПЖ от режима облучения свидетельствует об отсутствии проявлений восстановительных и компенсаторных процессов в отношении неблагоприятных радиационных проявлений в отдаленный период: изменений в ведущих регуляторных системах организма, характере трансформации возрастных коэффициентов смертности, сокращении СПЖ при снижении мощности дозы радиационного воздействия и увеличении длительности облучения.

В отдельных из указанных обзорных работ [19, 23, 27] отмечается, что при длительном облучении в некотором диапазоне доз при малых значениях мощностей доз непрерывного облучения и при большом числе фракций имеет место даже более выраженное снижение СПЖ, чем при однократном кратковременном воздействии и равных значениях доз. Это следует из данных, приведенных на рис. 1, и может объясняться тем, что при длительном многодневном облучении нейтронами с большим числом фракций воздействие в отдельные периоды может приходиться на более радиочувствительные фазы организма.

Это, в частности, подтверждается данными, представленными в работах [23, 27]. Так, в работе

[23] при облучении мышей нейтронами спектра деления в дозе 200 сГр сокращение СПЖ составило 14,8 %, при разделении на 2 фракции и облучении через сутки сокращение СПЖ было несколько выше (17 %), а в случае облучения через 30 сут наблюдали достоверно более выраженное сокращение СПЖ на 25 %. В работе [27] в одной из серий экспериментов с фракционированным облучением мышей при однократном облучении нейтронами спектра деления в дозе 240 сГр СПЖ уменьшилась на 24 %. В случае облучения в этой же суммарной дозе, разделенной на 2, 4 и 6 фракций, даваемых с недельным интервалом, наблюдали большее сокращение СПЖ, чем после однократного облучения. Сокращение СПЖ составило 31, 39,5 и 33,7 % соответственно. Максимальное сокращение продолжительности жизни, как и в предыдущей работе, имело место после 4 фракций при суммарной длительности облучения почти месяц. При этом интервале последующее облучение может совпасть с повышенной радиочувствительностью организма животных.

В предыдущей серии эксперимента длительность облучения была разной. Авторы этой работы провели специальный эксперимент с постоянной длительностью облучения мышей самцов линии (C57BL/6 и BALB/C) F1 в течение 24 нед. Та же доза 240 сГр разбивалась на 24 фракции, даваемые через неделю в дозе 10 сГр. Другую группу животных облучали 6 раз через 4 нед в дозе за фракцию 40 сГр. Третью группу мышей подвергали многократному фракционированию (72 фракции, по 3 облучения в нед) в дозе 3,3 сГр за одно облучение. СПЖ мышей в контроле составила  $848 \pm 7$  сут, при однократном облучении –  $632 \pm 15$  сут. Сокращение СПЖ составило 24,5 %. В случае применения 6, 24 и 72 фракций наблюдали сокращение СПЖ мышей на 32,6; 30 и 35,7 % соответственно. При значительном



числе фракций имеется большая вероятность попадания в момент облучения на состояние с повышенной радиочувствительностью к нейтронам, в то время как восстановительные и компенсаторные процессы на клеточном и тканевом уровнях практически отсутствуют [23, 27].

Представление данных в двойном логарифмическом масштабе (см. рис. 1, А) позволяет обнаружить тонкую структуру сокращения СПЖ на 5, 15 и 30 %, когда за первоначальным снижением при дозах от 2 до 5 сГр регистрируется 1-е плато в пределах доз 5–20 сГр на уровне 95 % от нормальной СПЖ в контроле. Затем отмечается новый пик смертности части животных и сокращение СПЖ до 85 % уровня от контроля в диапазоне доз 20–50 сГр и формируется 2-е плато на этом уровне вплоть до 80 сГр. Третье плато по продолжительности жизни на уровне 70 % от контрольного уровня наблюдается в диапазоне доз 120–200 сГр. При больших значениях поглощенных доз ускоряется процесс сокращения СПЖ, но этот диапазон менее интересен в отношении проблемы нормирования и обеспечения радиационной безопасности космонавтов в перспективных космических полетах. Другое линейное представление тех же самых данных (см. рис. 1, Б) не позволяет рассмотреть более четко первое плато, но можно отметить первоначальный наиболее сильный линейный характер снижения СПЖ на 15 % при дозах от 1 до 30 сГр (0,5 % на 1 сГр).

На рис. 2, А и Б в двойном логарифмическом и линейном масштабах представлено относительное сокращение СПЖ в зависимости от поглощенной дозы у мышей разных линий, полученное в большом числе экспериментальных исследований при облучении животных нейтронами спектра деления (усредненные значения из рис. 1), при воздействии на животных ускоренных протонов с энергией 60–126 МэВ [30, 31] и воздействии рентгеновского и  $\gamma$ -излучений с высокими значениями мощности дозы (более 100 сГр/сут) [16, 19, 20, 22–24, 28, 29, 32–34]. Для нейтронов представлены усредненные данные для разных мощностей доз с тонкой структурой, отражающей периоды снижения СПЖ и отрезки по дозе, соответствующие плато (без изменения продолжительности жизни).

Как видно из данных рис. 1, А и 2, А, минимальное снижение продолжительности жизни на 5 % наблюдается при поглощенной дозе нейтронов 5 сГр, в то время как при воздействии жесткого рентгеновского и  $\gamma$ -излучений оно имеет место при минимальной дозе 100 сГр. Таким образом, при оценке минимального сокращения СПЖ эффективность нейтронов оказывается в 20 раз более высокой по сравнению с эффективностью воздействия стандартных видов излучений с низкими значениями ЛПЭ. Оценка минимального сокращения СПЖ на 5 % максимально важна в практическом плане

нормирования уровней радиационного воздействия на космонавтов для перспективных длительных межпланетных полетов. Тем не менее значение коэффициента ОБЭ для нейтронов спектра деления ( $E = 1$  МэВ), равное 20, оказывается значительно больше, чем в нормативных документах, определяющих значения коэффициентов качества излучений, для вычисления эквивалентных доз [35–37].

При анализе следующего плато и сопоставлении минимальных доз для 15 % сокращения СПЖ (для нейтронов это 40 сГр, а для  $\gamma$ -излучения 270 сГр). Значение коэффициента ОБЭ нейтронов в отношении отдаленных эффектов и для сокращения СПЖ оказывается уже меньшим и равно 6,8.

При сравнительно более глубоких оценках снижения СПЖ, например, на 30 %, которые имеют меньшее практическое значение для решения вопросов радиационной безопасности и которые не должны быть допущены в нормативных документах, значение коэффициента ОБЭ на основании данных, представленных на рис. 1, А и 2, А, составит 3,7, что вполне соответствует широко известным в литературе значениям коэффициентов ОБЭ нейтронов спектра деления для ближайших эффектов на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях для радиочувствительных тканей и ведущих синдромов, которые заключены в диапазоне от 3 до 4 [1, 2, 12, 13, 38].

Сравнение данных, представленных на рис. 2, А и Б, позволяет сделать вывод, что при облучении в пределах поглощенных доз до 200 сГр с высокими значениями мощности дозы биологическая эффективность протонов в отношении сокращения СПЖ практически равна биологической эффективности стандартных видов излучений, что находится в полном соответствии с данными обзорных исследований, широко представленными в литературе применительно к анализу ближайших эффектов на различных уровнях биологической интеграции [1, 2, 11–15]. При больших дозах, когда сокращение СПЖ составляет 30–40 % можно также считать, что эффективность протонов и гамма-излучения практически одинакова. Несколько более высокие значения сокращения СПЖ при воздействии протонов в дозах 300–450 сГр частично можно объяснить недостаточностью данных по облучению животных на ускорителях протонов с изучением отдаленных эффектов, и в том числе сокращения СПЖ, существенно меньшим при этом числом экспериментальных животных. Возможен в этих экспериментах некоторый вклад вторичного мягкого излучения с более высокой биологической эффективностью. Требуется еще дополнительный анализ необработанных данных при облучении протонов с более высокой энергией и постановка дополнительных экспериментов с изучением отдаленных последствий, включая сокращение СПЖ.

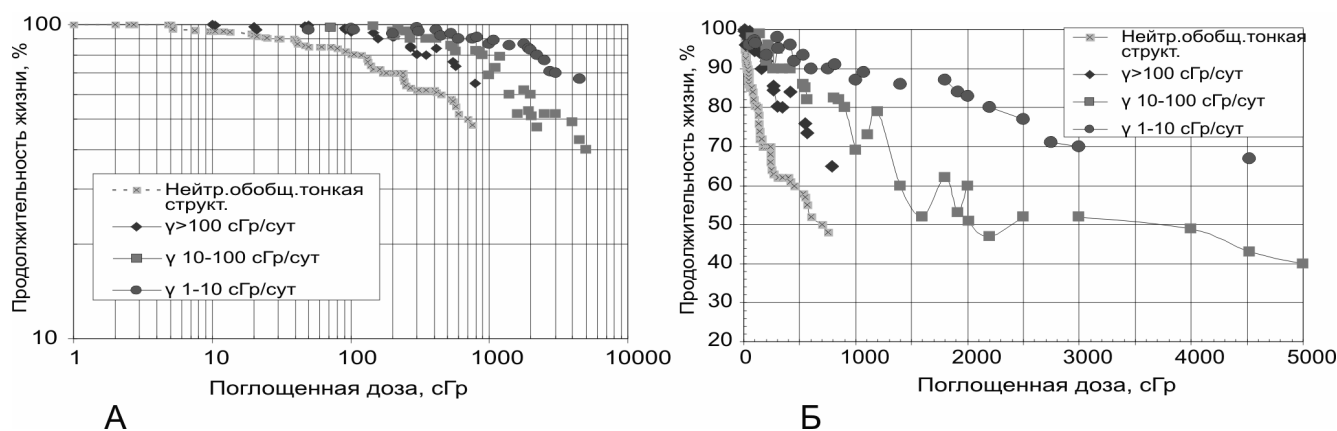


Рис. 3. Сокращение СПЖ в зависимости от поглощенной дозы  $\gamma$  мышей при их облучении нейтронами спектра деления (усредненные значения из рис. 1), при воздействии рентгеновского и  $\gamma$ -излучений с высокими значениями мощности дозы (более 100 сГр/сут), при более низких уровнях ежедневного облучения 10–100 сГр/сут, а также при длительном облучении с малыми суточными дозами в пределах 1–10 сГр/сут

Данные, представленные на рис. 2, Б, позволяют в среднем на начальном участке при малых значениях доз, считая его квазилинейным, грубо оценить сокращение СПЖ в расчете на 1 сГр при разных видах излучений. Для быстрых нейтронов, как показано выше и следует из данных рисунков, сокращение СПЖ составляет 0,5 % на 1 сГр, для протонов и гамма-излучения в диапазоне доз до 300 сГр оно оценивается равным 0,067 % на 1 сГр. Эффективность нейтронов при этих оценках оказывается в 7,5 раза более высокой.

На рис. 3, А и Б в двойном логарифмическом и линейном масштабах представлены данные о сокращении СПЖ в зависимости от поглощенной дозы  $\gamma$  мышей разных линий, полученные в большом числе экспериментальных исследований при облучении животных нейтронами спектра деления (усредненные значения из рис. 1), при воздействии рентгеновского и  $\gamma$ -излучений в виде однократного облучения с высокими значениями мощности дозы (более 100 сГр/сут) [16, 19, 20, 22–24, 28–34], при 2–24-кратном фракционировании с меньшими уровнями ежедневного облучения в пределах 10–100 сГр/сут [16, 19, 20, 22, 27, 29], а также при протяженных облучениях, включая 60 и более фракций с малыми суточными дозами в пределах 1–10 сГр/сут [16, 19, 22, 23, 27, 29, 39].

Как видно из данных, представленных на рис. 3, А и Б, при рентгеновском и  $\gamma$ -облучениях с уменьшением уровней ежедневных доз, увеличением числа фракций и длительности облучения отчетливо отмечается тенденция к снижению степени сокращения СПЖ мышей, что, по-видимому, связано с реализацией относительно быстрых процессов восстановления радиационного поражения на клеточном уровне у различных тканей организма, меньшим повреждением и сниженным напряжением

основных регуляторных систем для восстановления числа клеток и нормальных кинетических соотношений в тканях организма.

В табл. 1 на основе данных рис. 3, А представлены граничные значения доз нейтронов, рентгеновского и  $\gamma$ -излучений для минимального сокращения СПЖ на 5 %, более выраженного сокращения СПЖ на 15 %, характерного для 2-го плато, и для снижения СПЖ на 30 % в зависимости от мощности дозы (режимов суточного облучения). Кроме того, определены для этих режимов величины коэффициентов ОБЭ и оценены в области малых доз на основе данных рис. 3, Б скорости сокращения СПЖ на единицу дозы.

Как уже отмечалось выше и следует из данных таблицы, при воздействии нейтронов спектра деления снижение мощности дозы и увеличение числа фракций и длительности облучения не влияет на величины пороговых доз для рассматриваемых уровней снижения СПЖ. Отсутствуют проявления восстановительных и компенсаторных процессов при снижении мощности дозы и увеличении длительности облучения. Наблюдали даже более выраженное снижение при увеличении числа фракций, поскольку ряд облучений приходился на период повышения радиочувствительности организма. Противоположная тенденция имеет место при рентгеновском и  $\gamma$ -облучениях. В работах [1, 2, 4, 12, 13] представлены данные о многократном снижении эффективности воздействия гамма-излучения, ниже порогового уровня мощности дозы 10 сГр/мин (140 Гр/сут) в отношении ближайших радиационных проявлений. Это нашло четкое количественное выражение по степени поражения клеток пролиферирующих тканей, по глубине развития костно-мозгового и желудочно-кишечного синдромов за счет развития быстрых восстановительных процессов на клеточном уровне, подключающихся с некоторой временной задержкой регуляторных систем и

Таблица

**Граничные значения доз нейтронов, рентгеновского и  $\gamma$ -излучений для минимального сокращения СПЖ на 5 %, более выраженного сокращения СПЖ на 15 %, снижения СПЖ на 30 %, значения коэффициентов ОБЭ и скорости сокращения СПЖ в области малых доз на единицу дозы**

| Режим облучения<br>и оцениваемые параметры |                | Мощность дозы нейтронов (n), рентгеновского и $\gamma$ -излучений ( $\gamma$ ) |              |                   |              |                 |              |
|--------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                                            |                | Более 100<br>сГр/сут                                                           |              | 10–100<br>сГр/сут |              | 1–10<br>сГр/сут |              |
|                                            |                | (n)                                                                            | ( $\gamma$ ) | (n)               | ( $\gamma$ ) | (n)             | ( $\gamma$ ) |
| Сокращение на 5 %                          | Мин. доза, сГр | 5                                                                              | 100          | 5                 | 200          | 5               | 200          |
|                                            | ОБЭ            | 20                                                                             |              | 40                |              | 40              |              |
| Сокращение на 15 %                         | Мин. доза, сГр | 40                                                                             | 270          | 40                | 550          | 40              | 1000         |
|                                            | ОБЭ            | 6,8                                                                            |              | 13,7              |              | 25              |              |
| Сокращение на 30 %                         | Мин. доза, сГр | 160                                                                            | 600          | 160               | 1000         | 160             | 3000         |
|                                            | ОБЭ            | 3,75                                                                           |              | 6,25              |              | 18,75           |              |
| Скорость сокращения СПЖ (% / 1 сГр)        |                | 0,50                                                                           | 0,07         | 0,5               | 0,03         | 0,5             | 0,017        |

реализацией восстановительных и компенсаторных процессов в организме.

При снижении мощности и увеличении длительности  $\gamma$ -облучения эффективность радиационного воздействия в развитии радиационного поражения снижается, уменьшается расчетное значение эффективной остаточной дозы, определяющей устойчивость организма к острым стрессорным воздействиям, в том числе к возможным повторным воздействиям  $\gamma$ -излучения. Все это определяет, по-видимому, и снижение возможных отдаленных неблагоприятных последствий, включая увеличение возрастных коэффициентов смертности и сокращение СПЖ. В результате в отношении минимального сокращения СПЖ на 5 % эффективность воздействия нейтронов реакторного спектра по отношению к  $\gamma$ -облучению с мощностью дозы в пределах 1–10 сГр/сут оказывается повышенной в 40 раз. Для более выраженного снижения СПЖ на 15 % эффективность нейтронов по мере снижения мощности дозы  $\gamma$ -излучения и увеличении длительности облучения возрастает от 6,8 до 25 раз, а для более высоких доз и сокращения СПЖ – на 30 %, ОБЭ нейтронов изменяется от 3,75 до 18,75 раз.

### Выводы

1. Как отмечалось выше и следует из данных таблицы, при воздействии нейтронов спектра деления снижение мощности дозы и увеличение числа фракций и длительности облучения не влияет на величины граничных пороговых доз для рассматриваемых уровней снижения СПЖ на 5, 15 и 30 %, что свидетельствует об отсутствии проявлений восстановительных и компенсаторных процессов в отношении эффектов сокращения СПЖ.

2. Противоположная тенденция наблюдается при действии рентгеновского и  $\gamma$ -излучений. По мере снижения мощности дозы и длительности облучения величины пороговых доз значительно увеличиваются

за счет развития восстановительных и компенсаторных процессов в организме так, что оцениваемые значения коэффициентов ОБЭ для нейтронов возрастают от 20 до 40 при оценке сокращения СПЖ на 5 %.

3. При больших уровнях доз нейтронов и  $\gamma$ -излучения, которые важны для радиобиологии, но в меньшей степени могут быть полезны для решения проблемы нормирования радиационной безопасности космических полетов, при которых имеет место сокращение СПЖ на 15 и 30 %, значения коэффициентов ОБЭ уменьшаются, но они также возрастают при снижении мощности дозы и увеличении длительности облучения от 6,8 до 25 % и от 3,75 до 18,75 % соответственно.

4. В работе показано, что эффективность протонов ГКЛ с энергией выше 50 МэВ в отношении оценки риска ближайших неблагоприятных проявлений практически равна эффективности  $\gamma$ -излучения и даже несколько меньше в отношении жесткого рентгеновского излучения с напряжением 180–250 кВ [1, 2, 11–15]. Продемонстрировано также, что и в отношении отдаленных последствий, и в частности сокращения СПЖ, эффективность протонов также практически соответствует эффективности воздействия  $\gamma$ -излучений.

*Работа выполнена по программе фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН.*

### Список литературы

1. Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Красавин Е.А. и др. Космическая радиобиология за 55 лет (К 50-летию ГНЦ РФ – ИМБП РАН). М., 2013.

Grigoriev Yu.G., Ushakov I.B., Krasavin E.A. et al. Space radiobiology for 55 years (On 50<sup>th</sup> anniversary of SSC RF – IBMP RAS). Moscow, 2013.

2. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные полеты. Радиационный риск для космонавтов. (Радиобиологическое обоснование). М., 2009.

Shafirkin A.V., Grigoriev Yu.G. Interplanetary and orbital flights. Radiation risk for astronauts (Radiobiological rationale). Moscow, 2009.

3. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99. № 3. С. 273–280.

Grigoriev A.I., Krasavin E.A., Ostrovsky M.A. To the risk assessment of biological effects of galactic heavy ions in the conditions of interplanetary flight // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2013. V. 99. № 3. P. 273–280.

4. Шафиркин А.В., Штемберг А.С., Есауленко И.Э., Попов В.И. Экология, социальный стресс, здоровье населения и демографические проблемы России. Воронеж, 2009.

Shafirkin A.V., Shtemberg A.S., Esaulenko I.E., Popov V.I. Ecology, social stress, health and demographic problems of Russia. Voronezh, 2009.

5. Ушаков И.Б. Экология человека опасных профессий. М.; Воронеж, 2000.

Ushakov I.B. Human ecology of hazardous occupations. Moscow; Voronezh, 2000.

6. Ryumin S.P., Sobolevsky N.M., Ufimtsev M.V. Variation of the flux and the energy spectrum of neutron born in the galactic cosmic ray proton interaction with the matter of Earth's satellites and orbital stations // Rad. Measurement. 2008. V. 43. P. 47–55.

7. De Angelis G., Badavi F.F., Clem J.M. et al. Modeling of the Lunar radiation environment // Nuclear Physics B (Proc. Suppl.). 2007. № 166. P. 169–183.

8. Hayatsu K., Hareyama M., Kobayashi Sh. et al. Radiation doses for human exposed to galactic cosmic rays and their secondary products on the Lunar surface // Biol. Sciences in Space. 2008. V. 22. № 2. P. 59–66.

9. Денисов А.Н., Кузнецов И.В., Ныммик Р.А., Соболевский Н.М. Компьютерное моделирование радиационной обстановки на Луне. 1. Воздействие протонов и галактических и солнечных космических лучей. Препринт ИЯИ РАН №1220/2009. М., 2009.

Denisov A.N., Kuznetsov I.V., Nymmik R.A., Sobolevsky N.M. Computer modeling of the Lunar radiation environment. 1. Effect of protons of galactic and solar cosmic rays. Preprint of IYAI №1220/2009. Moscow, 2009.

10. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) СП 2.6.1. 758-99. М., 2009.

Radiation safety standards (NRB-99/2009) SP 2.6.1. 758-99. Moscow, 2009.

11. Биологическое действие протонов высоких энергий (к оценке радиационной опасности космических полетов) / Ю.Г. Григорьев, ред. М., 1967.

Biological effects of high energy protons (to the evaluation of the radiation hazards of space flight) / Yu.G. Grigoriev, ed. Moscow, 1967.

12. Даренская Н.Г., Кознова Л.Б., Акоев И.Г., Невская Г.Ф. Относительная биологическая эффективность излучений. Фактор времени облучения. М., 1968.

Darenskaya N.G., Koznova L.B., Akoev I.G., Nevskaya G.F. Relative biological effectiveness of radiations. The time factor of exposure. Moscow, 1968.

13. Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И. Очерки космической радиобиологии. (Серия «Проблемы космической биологии»). Т. 9. М., 1968.

Saksonov P.P., Antipov V.V., Davydov B.I. Essays on space radiobiology. (Series «Problems of space biology»). V. 9. Moscow, 1968.

14. Рыжов Н.И. Биологическое действие протонов. Проблемы космической биологии Т. 60. Биофизические основы действия космической радиации и излучений ускорителей. 1989. Гл. 9. С. 170–177.

Ryzhov N.I. Biological effects of protons. Problems of space biology. V. 60. Biophysical bases of the action of cosmic radiation and radiation accelerators. 1989. Ch. 9. P. 170–177.

15. Федоренко Б.С. Радиобиологические эффекты корпускулярных излучений. Радиационная безопасность космических полетов. М., 2006.

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

16. Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты. Т. II НКДАР ООН. Нью-Йорк, 1982.

Ionizing radiation: sources and biological effects. V. II UNSCEAR. NY, 1982.

17. Даренская Н.Г. Радиобиологический эксперимент и человек. М., 1970.

Darenskaya N.G. Radiobiological experiments and people. Moscow, 1970.

18. Бычkovская И.Б. Динамика пострадиационной гибели биологических объектов М., 1970.

Bychkovskaya I.B. The dynamics of post-radiation destruction of biological objects. Moscow, 1970.

19. Upton A.C. Late effect of fast neutron and gamma-rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: induction of neoplasia // Rad. Res. 1970. V. 41. № 3. P. 467–491.

20. Mole R.H., Thomas A.M. Life-shortening in female CBA mice exposed to daily irradiation for limited periods of time // Int. J. Radiat. Biol. 1961. V. 3. № 5. P. 493–508.

21. Upton A.C., Randolph M.I., Darden E.B. et al. Relative biological effectiveness of fast neutrons for late somatic effects in mice // Biological Effects of Neutron and Proton Irradiation. V. II. IAEA. Vienna, 1964.

22. Storer J.B., Serrano L.J., Darden E.B. et al. Life shortening in RFM and BALB/c mice as a function of radiation quality, dose and dose rate // Radiat. Res. 1979. V. 78. P. 122–161.

23. Storer J.B., Ullrich R.L. Life shortening in BALB/c mice following brief, protracted, or fractionated exposures to neutrons // Ibid. 1983. V. 96. P. 335–347.

24. Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D., Ainsworth E.J. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and γ-rays. I. Single and short-term fractionated exposure // Ibid. 1981. V. 86. P. 559–572.

25. Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D., Ainsworth E.J. Life shortening in mice exposed to fission



neutrons and  $\gamma$ -rays. II. Duration of life and long-term fractionated exposure // Ibid. P. 573–579.

26. Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and  $\gamma$ -rays. III. Neutron exposure of 5 and 10 rad. // Ibid. 1983. V. 93. P. 205–209.

27. Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and  $\gamma$ -rays. IV. Further studies with fractionated neutron exposures // Ibid. 1985. V. 103. P. 77–78.

28. Thomson J.F., Williamson F.S., Grahn D. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and  $\gamma$ -rays. V. Further studies with single low doses // Ibid. V. 104. P. 420–428.

29. Carnes B.A., Grahn D., Thomson J.F. Dose-response modeling of life shortening in a retrospective analysis of the combined data from the JANUS program at Argonne National Laboratory // Ibid. 1989. V. 119. № 1. P. 39–56.

30. Clapp N.K., Darden E.B., Jernigan M.C. Relative effects of whole-body sublethal doses of 60-MeV protons and 300-kVp X-rays on disease incidence in RF mice // Ibid. 1974. V. 57. P. 158–186.

31. Рыжов Н.И., Дербенева Н.Н., Машинская Т.М. и др. Исследование ОБЭ протонов с энергией 126 МэВ на организм крыс // Биологическое действие протонов высоких энергий / Ю.Г. Григорьев, ред. М., 1967. С. 306–324.

Ryzhov N.I., Derbeneva N.N., Mashinskaya T.M. et al. Study RBE of protons with an energy of 126 MeV for the rats // Biological effects of high-energy protons / Yu.G. Grigorev, ed. Moscow, 1967. P. 306–324.

32. Spalding J.F., Johnson O.S., McWilliams P.C. Dose-rate-total dose effect from single short-duration gamma-ray exposure on survival time in mice // Rad. Res. 1967. V. 32. № 1. P. 21–26.

33. Lindop P.J., Rotblat J. Long term effects of a single whole-body exposure of mice to ionizing radiation. 1. Life-shortening // Proceedings of the Royal Society. 1961. V. 154. № 956. P. 332.

34. Gowen J.W. Effects of whole-body exposure to nuclear or X-ray energy on life-span and life efficiency // Proceedings of the International conference on the peaceful uses of atomic energy. (Geneva, August 1955). V. II. Biological effects of radiation. U.N. NY, 1956. P. 105–109.

35. ГОСТ 25645.218-90. БРЭКАКП. Зависимость коэффициента качества космических излучений от линейной энергии. М., 1991.

GOST 25645.218-90. BREKAKP. Dependence of the quality of cosmic radiation from the linear energy. Moscow, 1991.

36. Радиационная защита. Рекомендации МКРЗ. Публ. № 26 М., 1978.

Radiation protection. ICRP recommendations. Publ. № 26. Moscow, 1978.

37. Рекомендации международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Пределы годового поступления радионуклидов в организм работающих, основанные на рекомендациях 1990 года. Публ. № 60 и 61. М., 1994.

Recommendations of the International Commission on Radiological Protection in 1990. The limits of annual intake of radionuclides by workers, based on the recommendations in 1990. Publ. № 60 and 61. Moscow, 1994.

38. Сverdlov A.G. Биологическое действие нейтронов и химическая защита Л., 1974.

Sverdlov A.G. The biological effect of neutrons and chemical protection. Leningrad, 1974.

39. Lorenz E., Jacobson L.O., Heston W.E. et al. Effects of long-continued total-body gamma-irradiation on mice, guinea pigs and rabbits. III. Effects on life span, weight, blood picture and carcinogenesis and the role of the intensity of radiation // Biological effect of external X- and gamma-radiation. P. 1. NY, 1954. P. 24–148.

Поступила 12.05.2015

## BIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF FISSION SPECTRUM NEUTRONS AND PROTONS WITH ENERGIES OF 60–126 MEV DURING ACUTE AND PROLONGED IRRADIATION

Shafirkin A.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 5–13

*Neutrons of the fission spectrum are characterized by relatively high values of linear energy transfer (LET). Data about their effects on biological objects are used to evaluate the risk of delayed effects of accelerated ions within the same LET range that serve as an experimental model of the nuclei component of galactic cosmic rays (GCR). Additionally, risks of delayed consequences to cosmonaut's health and average lifetime from certain GCR fluxes and secondary neutrons can be also prognosticated. The article deals with comparative analysis of the literature on reduction of average lifespan (ALS) of animals exposed to neutron reactor spectrum, 60–126 MeV protons, and X- and  $\gamma$ -rays in a broad range of radiation intensity and duration.*

*It was shown that a minimal lifespan reduction by 5 % occurs due to a brief exposure to neutrons with the absorbed dose of 5 cGy, whereas same lifespan reduction due to hard X- and  $\gamma$ -radiation occurs after absorption of a minimal dose of 100 cGy. Therefore, according to the estimated minimal ALS reduction in mice, neutron effectiveness is 20-fold higher. Biological effectiveness of protons as regards ALS reduction is virtually equal to that of standard types of radiation.*

*Exposure to X- and  $\gamma$ -radiation with decreasing daily doses, and increasing number of fractions and duration gives rise to an apparent trend toward a less dramatic ALS reduction in mice; on the contrary, exposure to neutrons of varying duration had no effect on threshold doses for the specified ALS reductions. Factors of relative biological effectiveness of neutrons reached 40.*

Key words: exposure to neutrons, relative biological effectiveness, radiation safety, radiation standardization, dose rate, neutrons, protons.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 619.693:613.6

### ПРИЗНАКИ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ КУМУЛЯЦИИ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПЕРЕГРУЗОК РАЗНОГО НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ПРАКТИКЕ АВИАЦИОННЫХ И КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ

Котовская А.Р.

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

*В статье приведен обзор литературных и собственных данных о возникновении у человека и животных негативных признаков кумуляции при действии перегрузок разного направления применительно к практике истребительной авиации и космических полетов. Приводятся материалы о возможности появления неблагоприятных для здоровья эффектов действия перегрузок, когда главным неблагоприятным фактором является продолжительность их действия. Функциональные показатели переносимости перегрузок не исключают возможность скрытых изменений со стороны внутренних органов и тканей организма.*

Ключевые слова: перегрузки, авиация, космос, кумуляция.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 14–18.

Перегрузки сопровождают любой полет авиации, особенно истребительной, и космических кораблей. В первом случае они возникают при маневрировании и различных виражах самолета – истребителя, а во втором – при выведении космического корабля на орбиту и спуске его с орбиты на Землю.

При отборе первых кандидатов в космонавты, т.н. Гагаринского набора, у них определялась индивидуальная устойчивость к действию перегрузок применительно к первому полету человека в космос на КК «Восток». Эти исследования, а, по существу испытания, выполнялись в 1960 г. на центрифуге (ЦФ), расположенной на территории Центрального научно-исследовательского авиационного госпиталя (ЦНИАГ).

Кандидаты в космонавты, летчики-истребители реактивной авиации, подвергались воздействию цикла перегрузок, режимы которых с позиции настоящего времени следует считать чрезвычайно жесткими (по величине и времени), а их поза в кресле ЦФ еще не была оптимальной. Режимы перегрузок поступали от баллистиков ОКБ-1, возглавляемого С.П. Королевым. Основное требование С.П. Королева: «...к моменту старта космического корабля – в его кабине должен находиться пилот, способный выполнить куда более сложный полет, чем ему предстоит». Жесткие требования, предъявляемые к кандидатам в

космонавты, относились не только к действию перегрузок, но также и ко всем другим факторам космического полета, с которыми мог встретиться человек в первом полете в космос.

Результаты собственных наблюдений свидетельствовали о том, что в ходе проведения цикла испытаний на ЦФ у многих летчиков – кандидатов в космонавты после вращения на ЦФ клиницистами стали обнаруживаться неблагоприятные изменения в виде появления в моче белка, свежих эритроцитов (единичных и даже множественных в поле зрения), а также признаки отека предстательной железы. Степень выраженности подобных кумулятивных признаков со стороны почек и предстательной железы была разной. Наиболее выраженные изменения возникали после действия больших по величине, но главное – после длительных по времени перегрузок. Для большинства кандидатов это было кратковременным эпизодом. Но, к сожалению, для 2 человек (из 20) потребовалась госпитализация в ЦНИАГ для тщательного медицинского обследования и проведения необходимого лечения.

Принимая во внимание эти факты, руководство НИИИ авиационной и космической медицины ВВС МО СССР приняло решение провести на животных (собаках) специальную комплексную научно-исследовательскую работу. Физиологи вращали собак на ЦФ по тем режимам перегрузок, которые предъявлялись людям, а морфологам необходимо было оценить возможность повреждающего действия перегрузок в органах и тканях животных. В 1963 г. начальник лаборатории морфологии В.Г. Петрухин и его сотрудница М.М. Соколова впервые опубликовали результаты исследований, которые свидетельствовали о возможности развития морфологических изменений при перегрузках в коре головного мозга, сердце, легких, печени и других органах [1].

Подобные исследования было предложено провести также кафедре гистологии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова под руководством проф. В.Г. Елисеева. В работе участвовали практически все сотрудники кафедры.



Результаты комплексного изучения процессов, происходящих в организме животных под влиянием поперечных перегрузок  $-G_x$ , свидетельствовали о возникновении в организме собак разнообразных сдвигов. В основе патогенеза установленных изменений главная роль принадлежит циркуляторной и гипоксической гипоксии. При многократном воздействии перегрузок в организме возникали различные эффекты, которые, с одной стороны, носили адаптационный, а с другой – отчетливо выраженный кумулятивный повреждающий характер. Доклад по упомянутым результатам был сделан в 1966 г. в Мадриде [2]. Позже результаты морфологических исследований, выполненные сотрудниками кафедры гистологии 1-го Московского медицинского института, были обобщены и опубликованы в 1971 г. Е.Ф. Котовским и Л.Л. Шимкевич в книге «Функциональная морфология при экстремальных воздействиях» [3]. Один из разделов книги был посвящен воздействию перегрузок. Авторами приведены результаты воздействия на собак многократных, повторяющихся перегрузок от 3 до 12 ед. направления  $-G_x$ . Кроме общих морфологических методов широко использовались цитологические методы исследования: электронная микроскопия и гистохимия.

В результате морфологами было установлено, что многократно повторяющиеся длительно действующие перегрузки, приводят к возникновению со стороны различных внутренних органов и систем у собак отчетливых структурных изменений на клеточном и субклеточном уровнях, в том числе и кумулятивного характера.

Важно подчеркнуть, что повреждаемость большинства обследованных органов и тканей возрастала при увеличении продолжительности перегрузок. Например, при перегрузке 8 ед.  $-G_x$  в течение 3 мин нарушения были более значительными, чем при 12 ед.  $-G_x$  в течение 1 мин. Иными словами, при действии перегрузок огромное значение имела не столько величина, сколько длительность действия перегрузок [3]. Результаты проведенных морфологических исследований на собаках явились чрезвычайно значимым объективным доказательством необходимости срочно изменить существовавшие в то время (60-е годы прошлого столетия) документы, регламентировавшие для человека режимы перегрузок на этапе отбора и подготовки человека на ЦФ. Особенно важно было довести эту информацию до главного конструктора ОКБ-1 С.П. Королева, что и было сделано.

Спустя примерно один год от ОКБ-1 были получены новые, более благоприятные для человека режимы перегрузок  $+G_x$  применительно к участку выведения КК на орбиту и спуску его на Землю. Поэтому после полетов космонавтов на 6 кораблях «Восток» отбор и подготовка космонавтов для полета на корабле «Восход» проводились уже по новым требованиям и документам. В последующие

годы регламентирующие документы применительно к действию перегрузок на ЦФ еще раз изменялись с одной только целью – уменьшить величину перегрузок и, главное, продолжительность и повторность их действия. Благодаря исследованиям, выполненным на животных, в настоящее время у медицинских специалистов не возникает проблем по поводу «кумулятивных неприятностей» при вращениях космонавтов на ЦФ.

В 1986 г. в журнале «Космическая биология и авиакосмическая медицина» А.С. Барером и соавт. была опубликована статья «Некоторые патологические явления в органах малого таза после действия перегрузок  $+G_z$  большой величины и длительности» [4]. Само название свидетельствует о том, что в практике авиационных полетов при выполнении маневрирования самолетов с большими и достаточно длительными перегрузками направления  $+G_z$  (голова – ноги) могут появиться патологические явления в органах малого таза. Экспериментальным путем А.С. Барером и соавт. была подтверждена такая возможность. В исследованиях на ЦФ с воздействием сложного профиля перегрузок  $+G_z$  величиной 2–9 ед. в 3 случаях из 9 обнаружены явления отека предстательной железы. При морфологическом исследовании секрета простаты в 8 случаях из 9 выявили свежие эритроциты. Кроме того, одновременно с отеком предстательной железы наблюдали набухание геморроидальных узлов. Авторы полагали, что в сосудистой системе, а следовательно и в органах малого таза, при воздействии больших и длительных перегрузок могут развиваться неблагоприятные процессы, связанные с повышением кровенаполнения органов малого таза.

Приведенные примеры появления патологических изменений у человека касаются практики космических и авиационных полетов, которые неизбежно сопровождаются воздействием перегрузок. Однако действие перегрузок может быть использовано при разработке новых профилактических средств, препятствующих развитию неблагоприятных для человека проявлений воздействия невесомости. Создать гидростатический компонент давления крови, исчезающий в невесомости, можно только путем воздействия перегрузок  $+G_z$  при вращении на ЦФ, например, на центрифуге короткого радиуса (ЦКР).

Среди множества публикаций о положительном действии перегрузок  $+G_z$  на ЦКР в условиях имитированной невесомости следует отметить статью И.Ф. Виль-Вильямс и А.Р. Котовской [5], в которой приведены не только положительные, но и отрицательные и эффекты таких воздействий. Зарубежные авторы к отрицательным эффектам относят появление признаков предобморочного и даже обморочного состояния в результате перераспределения крови от головы к ногам, симптомы болезни движения [6–7], а также появление петехиальных

кровоизлияний в области нижних частей голени и стоп. Данные эффекты, безусловно, являются отрицательными. Однако появление предобморочного и тем более обморочного состояния можно своевременно предупредить, так как существуют объективные показатели – предвестники обморока. Рекомендации квалифицированных специалистов позволяют не допустить возникновения у испытуемых негативных вестибуловегетативных нарушений. Появление петехиальных кровоизлияний можно предупредить путем определения оптимального режима перегрузок на ЦКР. Необходимо также отметить, что упомянутые эффекты являются отрицательными, но не кумулятивными.

Имеется только одна, известная нам, публикация И.Ф. Виль-Вильямс [8] о влиянии периодических воздействий перегрузок «голова – таз» на ЦКР на ответные реакции сердечно-сосудистой системы человека. При действии перегрузок величиной от 1,3 до 1,9 +G<sub>z</sub> в течение 6-дневного периода (с 9-х по 14-е сутки иммерсии без применения велоэргометра) у 2 обследуемых были обнаружены петехиальные кровоизлияния в кожные покровы голени и стоп, связанные с развитием застойных явлений. Амплитуда пульсограммы 1-го пальца стопы при этом снижалась до 20–10 % от исходной, а в отдельные моменты достигала изоэлектрической линии, что означало прекращение кровотока в стопе. Развитие эффектов кумуляции при частых воздействиях перегрузок на ЦКР (по 1 часу 2 раза в сутки в течение 6-дневного периода) свидетельствовало о нецелесообразности применения частых и длительных вращений на ЦКР.

Центральным вопросом при разработке проблемы искусственной гравитации (ИГ) является определение оптимального режима вращения человека на ЦКР, т.е. оптимального с точки зрения переносимости человеком перегрузок и эффективности для снижения неблагоприятного влияния длительной невесомости. Именно поэтому при выборе оптимального для человека режима необходимо отдать предпочтение режиму перегрузок, когда перегрузки могут быть «большими» (4–5 ед.), но непременно короткими по длительности (5–10 мин).

Возможность использования ЦКР для профилактики снижения ортостатической устойчивости человека в процессе гипокинезии впервые в мире была установлена в 1965 г. в США W.J. White [9]. По данным этого автора, использование режима перегрузок +4 G<sub>z</sub> 4 раза в сутки с длительностью воздействия 11,2 мин в сутки в процессе 41-дневной имитированной невесомости (постельный режим) оказалось эффективным и позволило сохранить ортостатическую устойчивость у испытуемых экспериментальной группы на уровне фоновых значений. Эта публикация упоминается в данной статье потому, что кратковременное действие перегрузок +4 G<sub>z</sub> не могло привести к явлениям кумуляции.

Наряду с этим, опубликовано огромное количество статей отечественных и зарубежных исследователей, проводивших вращения людей на ЦФ в течение 40–60 мин за сеанс, по 2–3 раза в сутки и неоднократно в течение месяца. При этом авторы приводят только положительные данные о возможности профилактики неблагоприятного влияния имитированной невесомости (иммерсия, постельный режим). Предполагаем, что при таких жестких по длительности воздействиях перегрузок у испытуемых могли возникнуть признаки кумуляции, но они могли быть обнаружены только в случае, если бы клиницистами проводились нужные обследования органов малого таза, а также выполнялись анализы мочи. Однако об этих важных обследованиях в публикациях не упоминается.

Следует остановиться также еще на одной работе. В рамках комплексного наземного эксперимента в ИМБП в 1998–2000 гг. совместно с лабораторией В.И. Королькова, были выполнены исследования на обезьянах макаках-резус. В этих исследованиях были апробированы на приматах разработанные для человека режимы тренировочных воздействий перегрузок направления «голова-таз» [10–11].

В качестве модели невесомости использовалась антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) длительностью 4 недели. Одна группа животных не подвергалась тренировочным вращениям на ЦФ (контроль), а другая группа испытывала воздействие перегрузок направления +G<sub>z</sub>. Сначала животные подвергались воздействию перегрузки величиной 1,2; 1,4 и 1,6 ед. до 30–40 мин 4–5 раз в неделю. Для оценки гравитационной устойчивости обезьян до и после АНОГ проводилась функциональная проба с воздействием перегрузок +3 G<sub>z</sub> до 30 с.

Пребывание обезьян в условиях АНОГ без тренировочных вращений приводило к ухудшению гравитационной устойчивости. Применение тренировочных вращений на ЦФ на фоне АНОГ оказывало положительное влияние на гравитационную устойчивость обезьян, хотя и не устраняло полностью негативные последствия влияния моделированной невесомости. Обращали на себя внимание реакции обезьян на предложенный режим тренировочных вращений на ЦФ. Первые вращения на ЦФ обезьяны переносили удовлетворительно. После повторных вращений возникали отчетливые признаки кумуляции отрицательных эффектов перегрузок. Обезьяны становились вялыми, безучастными, отказывались от еды. Во время вращений отмечалось критическое снижение амплитуды ушной пульсограммы (менее 25 % от исходной), что свидетельствовало о развитии признаков предобморочного состояния. В связи с развитием кумулятивных эффектов было принято решение перейти на щадящий режим тренировочных вращений с использованием перегрузок +G<sub>z</sub> величиной 1,2 ед. до 30 мин 2–3 раза в неделю.

Однако кумулятивные эффекты сохранялись, хотя их выраженность была меньшей, чем при частоте вращений 4–5 раз в неделю. При менее частых вращениях (2–3 раза в неделю) эффективность тренировочных вращений, определяемая по переносимости нагрузочной пробы с воздействием перегрузок  $+3 G_z - 30$  с, также была меньше, чем при более частом их воздействии (4–5 раз в неделю).

Проведенные исследования на обезьянах позволили сделать очень важное заключение о том, что выбор оптимального режима искусственных гравитационных нагрузок на ЦФ для человека должен проводиться только в экспериментальных исследованиях с участием человека [12].

Таким образом, при многократном действии разных по величине и длительности перегрузок у человека и животных могут появляться неблагоприятные и даже опасные для здоровья эффекты. Перегрузки, возникающие на самолетах-истребителях и космических кораблях, являются очень значимым, важным и неизбежным фактором полетов. В результате действия перегрузок любого направления происходит перераспределение жидких сред организма (крови, лимфы), а также смещение внутренних органов по направлению действия перегрузок. Главным неблагоприятным параметром действия перегрузок является продолжительность их действия. Время – это главный «враг» и причина появления застойных явлений в органах и тканях и, как следствие, – причина развития «неприятностей» для здоровья.

Функциональные показатели переносимости человеком перегрузок применительно к организму в целом не исключают возможность появления скрытых изменений в его внутренних органах, тканях, и тем более не дают информации о сущности механизмов клеточных реакций на воздействие такого фактора полетов, как перегрузки. Именно поэтому поиск сведений о возможности возникновения кумулятивных неблагоприятных признаков у человека при многократном и длительном действии перегрузок является важным направлением исследования применительно к практике авиационных и космических полетов.

Несомненно, и при разработке нового средства профилактики неблагоприятного влияния длительной или сверхдлительной невесомости – создания искусственной гравитации с помощью центрифуги короткого радиуса – необходимо учитывать возможность появления у человека неблагоприятных кумулятивных эффектов, которые могут явиться причиной ухудшения его здоровья.

#### Список литературы

1. Петрухин В.Г., Соколова М.М. Патоморфология поперечных перегрузок // *Авиационная и космическая медицина*. М., 1963. С. 394–397.
2. Petrukhin V.G., Sokolova M.M. Pathomorphology of transverse accelerations // *Aviation and space medicine*. Moscow, 1963. P. 394–397.
3. Котовская А.Р. Некоторые проблемы действия перегрузок в космическом полете (эффекты кумуляции и адаптации) // XVII Междуна. астронавт. конгр. (Мадрид, 9–15 октября 1966 г.). Мадрид, 1966.
4. Kotovskaya A.R. Problems of acceleration effect in space flight (effects of cumulation and adaptation) // XVII International Astronautical Congress (Madrid, October 9–15, 1966). Madrid, 1966.
5. Котовский Е.Ф., Шимкевич Л.Л. Функциональная морфология при экстремальных воздействиях // *Проблемы космической биологии*. М., 1971.
6. Kotovskiy E.F., Shimkevich L.L. Functional morphology under extreme conditions // *Problems of space biology*. Moscow, 1971.
7. Барер А.С., Охоботов А.А., Сорокина Е.Н., Тардов В.М. Некоторые патологические явления в органах малого таза после действия перегрузок  $+G_z$  большой величины и длительности // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1986. Т. 20. № 6. С. 81–82.
8. Barer A.S., Okhobotov A.A., Sorokina E.N., Tardov V.M. Pathological developments in the small pelvis organs after exposure to acceleration  $+G_z$  of high values // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1986. V. 20. № 6. P. 81–82.
9. Виль-Вильямс И.Ф., Котовская А.Р. Влияние на организм человека искусственной гравитации, создаваемой с помощью центрифуги. Положительные и отрицательные эффекты. Обзор // *Авиакосм. и экол. мед.* 2003. Т. 37. № 2. С. 11–16.
10. Vil-Viliams I.F., Kotovskaya A.R. Effect on the human organism of artificial gravity produced by centrifugation. Positive and negative effects. Review // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2003. V. 37. № 6. P. 81–82.
11. Sasaki T., Iwasaki K., Hirayanagi K. et al. Deconditioning during simulated weightlessness // 21<sup>st</sup> Intern. Symp. on Space Technology and Science. 1998 -1-03 V.
12. Yajima K., Miamoto A., Ito M. et al. Human cardiovascular and vestibular response in low  $+G_z$  loading by short arm centrifuge // 10<sup>th</sup> IAA Man in Space Symposium: Book of Abstracts. Tokyo, 1993. P. 66.
13. Виль-Вильямс И.Ф. Влияние периодических воздействий перегрузок «голова – таз» на центрифуге короткого радиуса на ответные реакции сердечно-сосудистой системы человека // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1980. Т. 14. № 4. С. 48–51.
14. Vil-Viliams I.F. Effect of periodic exposures to head-to-feet acceleration in a short-arm centrifuge on cardio-vascular responses // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1980. V. 14. № 4. P. 48–51.
15. White W.J. Space-based centrifuge. Status report // Douglas Paper. № 3436. Douglas Aircraft Company. Inc. Santa Monica, California, 1965.
16. Котовская А.Р., Виль-Вильямс И.Ф., Гаврилова Л.Н. и др. Влияние гравитационных нагрузок

в условиях антиортостатической гипокинезии на гравитационную устойчивость обезьян макак-резус // Авиакосм. и экол. мед. 2001. Т. 35. № 5. С. 15–21.

Kotovskaya A.R., Vil-Viliams I.F., Gavrilova L.N. et al. The effect of G-loads on gravity tolerance of monkeys *Macaca rhesus* during hypokinesia // *Aviakosmicheskaya i ekolog. meditsina*. 2001. V. 35. № 5. P. 15–21.

11. Korolkov V.I., Kozlovskaya I.B., Kotovskaya A.R. et al. Effective of Peridical Centrifugation of the Monkeys // 13<sup>th</sup> Human in Space Symposium. Exploring Space (Santorini, Greece, May 20–26, 2000). Abst. V. 2000. P. 163.

12. Котовская А.Р., Виль-Вильямс И.Ф. Проблема физиологии ускорений и искусственной гравитации // *Космическая медицина и биология* / А.И. Григорьев, И.Б. Ушаков, ред. Воронеж, 2013. С. 209–229.

Kotovskaya A.R., Vil-Viliams I.F. Problem of acceleration physiology and artificial gravity // *Space medicine and biology* / A.I. Grigoriev, I.B. Ushakov, eds. Voronezh, 2013. P. 209–229.

Поступила 31.03.2015

## **SYMPTOMS OF NEGATIVE EFFECTS CUMULATION IN HUMANS AND ANIMALS UNDER THE ACTION OF G-LOADS OF VARYING DIRECTION IN CONTEXT OF AVIATION AND SPACE FLIGHTS**

**Kotovskaya A.R.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 14–18

*Author's and literary data are analyzed to evince symptoms of cumulation in humans and animals of the negative effects caused by g-forces of different directions experienced in aviation and space flights. The author cites evidence for the decisive importance of g-duration for the development of negative effects. Functional indices of g-tolerance do not rule out possible latent changes in visceral organs and body tissues.*

Key words: g-loads, aviation, space, cumulation.



УДК 612.453+629.78:[616.153.455.623]+072.7

## ПИЩЕВОЙ СТАТУС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СО 105-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ПРОЕКТА «МАРС-500»

**Агуреев А.Н., Афонин Б.В., Седова Е.А., Соловьева А.А., Валуев В.А., Сидоренко Л.А.**

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

*В 105-суточном эксперименте, моделирующем пребывание на межпланетном космическом корабле, оценивали изменения пищевого статуса у экипажа из 6 человек с различным индексом массы тела, уровнем основного обмена, отношением к предложенному рациону питания, к физическим упражнениям и нагрузкам. Результаты исследований показали, что при высоком уровне физических нагрузок в условиях эксперимента пищевой статус организма формировался на фоне повышенного основного обмена, увеличенного метаболизма углеводов и липидов с повышенной мобилизацией их из депо. Используемый рацион, хотя и способствовал сохранению здоровья и поддержанию достаточно высокого уровня работоспособности, не в полной мере соответствовал индивидуальным вкусовым предпочтениям некоторых членов экипажа и применявшимся физическим нагрузкам. Физические нагрузки в этих условиях вызвали мобилизацию липидов из жировых депо, снижение детоксикационной и метаболической емкости печени. Целенаправленное ограничение потребления десертов, содержащих значительную часть протеинов, привело к относительному дефициту поступления белка в организм. Эти изменения в рационе привели к тому, что у 4 человек из 6 произошло снижение основного обмена и уменьшение массы тела. Восстановление обмена и замедление потери массы тела в этих условиях достигалось дополнительным употреблением содержащих белок продуктов из состава рациона.*

**Ключевые слова:** космический полет, межпланетный космический корабль, пищевой статус, рацион, масса тела, основной обмен, гипокинезия, глюкоза, липиды, печень, <sup>13</sup>C-метацетиновый тест.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 19–28.

Пищевой статус определяется соотношением между обменными процессами, обеспечивающими жизнедеятельность организма человека, и поступлением пластических и энергетических субстратов из пищи [1]. Одной из причин изменения пищевого статуса в условиях космического полета (КП), даже при использовании рациона, сбалансированного по содержанию белков, жиров и углеводов, может быть дисбаланс между энерготратами и калорийностью пищи [1, 2]. Как показала практика обеспечения питанием в КП, дисбаланс также

может быть связан с индивидуальными вкусовыми предпочтениями или их изменениями, возникающими при длительном использовании одного и того же рациона [2, 3], а также с изменением состояния пищеварительной системы [4–7]. Для оценки пищевого статуса в КП в основном используются величина массы тела и расчетные показатели основного обмена [2, 3], которые сопоставляют с биохимическими показателями, характеризующими различные виды метаболических процессов в организме человека [2, 3, 7, 9]. Результаты исследований в КП и в модельных экспериментах показали, что в этих условиях, вне зависимости от изменений массы тела, происходят изменения гидратационного статуса, мышечной массы, соотношения тощей и жировой массы [9, 10]. Все это затрудняет правильную оценку основного обмена и соответственно изменений пищевого статуса только на основании изменений массы тела. Относительная стабильность биохимических показателей, наблюдающаяся в условиях КП [7, 8], при явных изменениях массы тела и ее составных частей [1–3, 8], ставит под сомнение использование их значений для динамичной оценки пищевого статуса. В настоящее время применение передовых медицинских технологий, позволяющих контролировать и тестировать состояние отдельных тканей и различных видов обмена организма [11–15, 17, 18], позволяет по-новому подойти к более углубленной оценке пищевого статуса.

Целью проведения данных исследований являлась оценка современными методами пищевого статуса и его индивидуальных особенностей у испытуемых-добровольцев в 105-суточном эксперименте, моделирующем условия пребывания на межпланетном космическом корабле в проекте «Марс-500».

### Методика

В исследованиях принимал участие экипаж из 6 испытуемых-добровольцев (4 россиянина, француз и немец) в возрасте от 24 до 46 лет, допущенных врачебно-экспертной комиссией ГНЦ РФ – ИМБП РАН к участию в испытаниях. Предварительно процедуры исследований были рассмотрены и одобрены Комиссией по



биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, а от испытуемых было получено Информированное согласие на участие в исследованиях. Исследования проведены на базе Научного экспериментального комплекса ГНЦ РФ-ИМБП РАН – гермообъекта, воспроизводящего условия пребывания на межпланетном корабле, совершающем полет на Марс. Основными факторами воздействия являлись искусственная атмосфера и изоляция в замкнутом ограниченном пространстве, обуславливающая гиподинамию. Для профилактики гиподинамии использовался комплекс физических тренировок, аналог комплекса, использующегося на борту Международной космической станции (МКС).

Рациону придавалось особое значение в поддержании пищевого статуса, обеспечении сохранения здоровья и поддержании достаточно высокого уровня работоспособности испытуемых. Для формирования рациона были использованы максимально подготовленные к употреблению продукты (в том числе и замороженные полуфабрикаты готовых блюд) известных на мировом рынке европейских фирм (Appetito, Kellogg, Hipp, Cooprenrath, Enervit). Все продукты были размещены в гермообъекте перед началом эксперимента, и в процессе моделирования КП их запас не пополнялся, что являлось одним из условий эксперимента. Базовый рацион питания комплектовался за 3 мес до начала эксперимента в соответствии с принятыми физиологическими нормами для контингентов, чья профессиональная деятельность по энерготратам относится к категории средней тяжести (до 3000 ккал). Содержание белков в рационе в среднем составляло 101,7 г, жиров – 83,2 г, углеводов – 376,8 г при калорийности 2750 ккал. В процентном отношении белки обеспечивали 14,7 %, жиры – 27,5 % и углеводы – 55,1 % от общей калорийности рациона. Потребности организма в витаминах удовлетворялись за счет ежедневного приема поливитаминного комплекса «Витрум». Состав рационов соответствовал рекомендациям по питанию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и согласованным российско-американским нормам по пищевому составу рационов для экипажей МКС. Режим питания в эксперименте был 5-разовый (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин), т.е. 3 основных приема пищи и 2 легких перекуса. Данный режим питания больше соответствовал европейскому стилю питания и физиологически был более рационален, так как равномерное распределение пищи в течение дня способствовало лучшему ее перевариванию и более полному усвоению в организме [1, 3].

Масса тела измерялась ежедневно – утром и вечером. По массе тела и росту вычисляли индекс массы тела и с учетом возраста испытуемого рассчитывали величину основного обмена [1]. Для коррекции показателей основного обмена

определяли величину основных энергетических затрат (ОЭЗ) в спокойном состоянии [11]. ОЭЗ рассчитывали по результатам, полученным с помощью  $^{13}\text{C}$ -бикарбонатного дыхательного теста ( $^{13}\text{C}$ -БДТ), проводившегося в течение 2 ч в горизонтальном положении на кровати. [11–13]. Биохимические исследования венозной крови для оценки пищевого статуса проводили за 4 и 2 нед до начала эксперимента и на 35, 70 и 100-е сутки пребывания в гермообъекте, а также на 7-е сутки после выхода из него. Для оценки белкового обмена на биохимическом анализаторе «Рефлотрон» (Швейцария) в венозной крови определяли концентрацию мочевины, мочевой кислоты; для состояния жирового обмена – концентрацию холестерина, триглицеридов. Концентрацию общего и прямого билирубина для оценки детоксикационной функции печени определяли с использованием стандартных биохимических наборов на анализаторе Statfax (Германия).

Дополнительно для оценки жирового обмена до и после пребывания в гермообъекте измеряли толщину подкожной жировой клетчатки при ультразвуковых исследованиях (УЗИ) эхотомоскопом Logik-book с УЗ-зондом 7,5 мГц. Измерения проводили в правой и левой половинах тела в следующих областях: над скуловой костью, трицепсом предплечья, большой грудной мышцей, прямой мышцей живота (выше и ниже пупка), на боковой поверхности бедра (над мышцей Vastus lateralis). УЗИ печени проводили с использованием стандартных методов биометрии [14].

Состояние углеводного обмена оценивали по концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в венозной крови натощак и гликемическому профилю при проведении глюкозотолерантного теста (ГТТ) с кукурузным крахмалом [16, 17]. Концентрацию в крови инсулина, С-пептида определяли иммуноферментным методом ультрачувствительными наборами фирмы Mercodia (Швеция). Для ГТТ использовали тест-завтрак, состоящий из 120 г кукурузных палочек, содержащих 100 г легкоусвояемого кукурузного крахмала, которые запивали 200 мл чая. Концентрацию глюкозы натощак и при исследовании гликемического профиля определяли в капиллярной крови глюкометром «Сателлит» (РФ) сначала натощак, потом на 30, 60, 90, 120, 150 и 180-й минутах после окончания тест-завтрака. Повышенное содержание в кукурузном крахмале  $^{13}\text{C}$ -изотопа углерода позволило провести исследование уровня метаболизма  $^{13}\text{C}$ -глюкозы в организме [15]. Глюкоза, образующаяся в кишечнике при гидролизе кукурузного крахмала, содержит повышенное содержание молекул с замещенным  $^{13}\text{C}$ -изотопом углерода, поэтому окисление ее до углекислого газа можно проследить по изменению содержания  $^{13}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе [15]. В использовавшейся модификации ГТТ исследовался не

Таблица 1

**Масса тела, индекс массы тела, расчетные значения основного обмена и его значения после коррекции по разведению  $^{13}\text{C}$ -бикарбонатной метки до пребывания в гермообъекте**

| Испытатели | Основной обмен |                                                        | Масса тела, кг | Индекс массы тела |
|------------|----------------|--------------------------------------------------------|----------------|-------------------|
|            | расчетный      | ОЭЗ по разведению $^{13}\text{C}$ -бикарбонатной метки | (1-е сутки)    |                   |
| № 1        | 1668,3         | 1640,15                                                | 67,78          | 21                |
| № 2        | 1972,8         | 2571,206                                               | 90,31          | 28,6              |
| № 3        | 1992,3         | 1507,389                                               | 94,34          | 30,2              |
| № 4        | 2000,9         | 1972,048                                               | 87,71          | 28,0              |
| № 5        | 1583,75        | 1317,469                                               | 66,31          | 22                |
| № 6        | 1985,7         | 2569,46                                                | 87,32          | 28,5              |

Таблица 2

**Динамика массы тела испытуемых в процессе эксперимента**

| Сутки эксперимента | Испытатели |       |       |       |       |       |
|--------------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                    | № 1        | № 2   | № 3   | № 4   | № 5   | № 6   |
| Фон                | 69         | 90    | 95    | 91    | 67,5  | 87    |
| 28-е               | 70,1       | 87,62 | 91,21 | 84,2  | 66,55 | 85,77 |
| 56-е               | 71,12      | 85,7  | 86,44 | 79,79 | 66,37 | 84,69 |
| 84-е               | 71,78      | 83,24 | 83,61 | 78,17 | 67,04 | 83,82 |
| 105-е              | 72,05      | 82,98 | 81,37 | 76,55 | 66,72 | 83,1  |

только гликемический профиль, но и метаболизм (окисление) глюкозы в организме. Отбор воздуха для исследования метаболизма глюкозы проводился перед углеводной нагрузкой натощак и после приема тест-завтрака, первые 120 мин с интервалом 15 мин, далее до 180-й минуты с интервалом 30 мин [18].

Функциональное состояние печени, ее метаболическую емкость и детоксикационную активность оценивали по результатам  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста [15, 18], проведенного перед началом и на 83-и сутки эксперимента, в одно и то же время суток, с 9:30 до 12:00. Для исследований использовали  $^{13}\text{C}$ -метоксиметацетин фирмы «Ростхим» (РФ), с 99 %-ным замещением в метильном радикале  $^{12}\text{C}$ -атома на  $^{13}\text{C}$ -изотоп. Тестирующая смесь для  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста приготавливалась непосредственно перед началом исследования [15].  $^{13}\text{C}$ -метоксиметацетин растворяли в 200 мл теплого фруктового чая с сахаром, для исключения неприятных вкусовых ощущений. Образцы выдыхаемого воздуха отбирались в специальные металлизированные пакеты (200 ml) WAGNER GmbH (Германия) до и на протяжении 2 ч после приема тестирующей смеси (на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120-й минутах).

Анализ изотопного состава углекислого газа в образцах выдыхаемого воздуха, полученных в ходе

выполнения бикарбонатного, углеводного и метацетинового тестов, проводился на инфракрасном анализаторе IRIS-doc ANALYSEN TECHNIK GmbH (Германия) в 2 параллелях. Разница значений  $^{13}\text{CO}_2$  между фоном и точками отбора выдыхаемого воздуха после приема тестирующей смеси использовалась для расчета динамики скорости метаболизма  $^{13}\text{C}$ -препарата (доза/ч, %) и метаболизированной в организме кумулятивной дозы  $^{13}\text{C}$ -препарата (кумулятивная доза, %).

Математическую обработку полученных данных проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2003. Анализ результатов, полученных в исследованиях, показал нормальное распределение величин определяемых показателей, что позволило применить при их обработке общепринятые методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [19]. Различия считались статистически значимыми при вероятности не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Перед началом эксперимента индивидуальный разброс показателей массы тела испытуемых был довольно значительным (от 67 до 95 кг). Индекс массы тела (ИМТ) у испытуемых № 1 и 5 находился в пределах нормы. Величина ИМТ у испытуемых

Таблица 3

Биохимические исследования крови ( $M \pm m$ )

| Показатель      | Границы нормы      | Фон             | Сутки эксперимента |                   |                   | После окончания<br>7-е сутки |
|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|
|                 |                    |                 | 35-е               | 70-е              | 100-е             |                              |
| АлАТ            | $\leq 100$ Е/л     | $13,3 \pm 0,8$  | $13,3 \pm 0,9$     | $15,1 \pm 0,9$    | $15,8 \pm 1,2$    | $13,7 \pm 1,5$               |
| АсАТ            | $\leq 100$ Е/л     | $12,9 \pm 0,7$  | $11,2 \pm 1,5$     | $10,8 \pm 1$      | $9,7 \pm 1,2$     | $10,8 \pm 0,9$               |
| АсАТ/АлАТ       | 1                  | $1 \pm 0,07$    | $0,86 \pm 0,11$    | $0,72 \pm 0,05^*$ | $0,62 \pm 0,06^*$ | $0,83 \pm 0,09$              |
| Билирубин общий | $0-17,1$ мкмоль/л  | $14 \pm 1,1$    | $14,4 \pm 1,2$     | $16,8 \pm 1,2$    | $17,7 \pm 1,6^*$  | $14,9 \pm 1,9$               |
| Билирубин прям. | $0-4,3$ мкмоль/л   | $2,5 \pm 0,40$  | $4 \pm 0,50$       | $4,5 \pm 0,50^*$  | $4,6 \pm 0,70^*$  | $2,7 \pm 0,80$               |
| Мочевина        | $1,7-8,3$ ммоль/л  | $5,94 \pm 0,27$ | $5,7 \pm 0,48$     | $4,93 \pm 0,46^*$ | $5,68 \pm 0,37$   | $6,31 \pm 0,6$               |
| Мочевая к-та    | $200-420$ мкмоль/л | $304 \pm 20$    | $338 \pm 29$       | $317 \pm 23$      | $324 \pm 19$      | $295 \pm 8$                  |
| Холестерин      | $\leq 5,2$ ммоль/л | $4,30 \pm 0,2$  | $4,3 \pm 0,4$      | $4,3 \pm 0,3$     | $4,7 \pm 0,5$     | $4 \pm 0,4$                  |
| Триглицериды    | $0,5-2,5$ ммоль/л  | $1,51 \pm 0,07$ | $1,49 \pm 0,13$    | $1,49 \pm 0,1$    | $1,66 \pm 0,16$   | $1,39 \pm 0,14$              |
| Инсулин         | $2-20$ пг/мл       | $13,3 \pm 2,1$  | $13,3 \pm 1,7$     | $11,1 \pm 1,5$    | $11,5 \pm 1,4$    | $14,2 \pm 1,6$               |
| С-пептид        | $0,4-4$ нг/мл      | $1,6 \pm 0,2$   | $1,39 \pm 0,1$     | $1,36 \pm 0,14$   | $1,38 \pm 0,11$   | $1,51 \pm 0,19$              |
| №               | -                  | 12              | 6                  | 6                 | 6                 | 6                            |

Примечание. \* – достоверные изменения относительно значений, полученных до эксперимента (фон),  $p \leq 0,05$ .

№ 2, 4 и 6 свидетельствовала об избытке массы тела, а у испытуемого № 3 указывала на ожирение 1-й степени (табл. 1, 2). При этом расчетные показатели основного обмена перед началом эксперимента были пропорциональны массе тела, но не отражали выявленных индивидуальных, конституциональных особенностей, наличия или отсутствия ожирения (см. табл. 1). При определении ОЭЗ с помощью  $^{13}\text{C}$ -БДТ совпадение с расчетными значениями основного обмена наблюдалось у 2 испытуемых, один из которых имел нормальный, а другой избыточный индекс массы тела. У 2 испытуемых ОЭЗ были выше расчетного, что могло отражать их более высокую индивидуальную физическую активность. У 2 других основной обмен был ниже расчетного. При опросе удалось установить, что они придерживались ограничений в диете с целью предотвращения увеличения массы тела, что могло являться причиной выявленных сниженных ОЭЗ [13, 15]. Полученные результаты показали, что участники эксперимента исходно имели индивидуальные особенности образа жизни, различались массой тела, значениями ОЭЗ, которые предполагали различное отношение к предложенному рациону и физическим нагрузкам для профилактики гипокинезии.

В ходе пребывания в условиях, моделирующих полет на межпланетном космическом корабле, у 2 испытуемых с нормальными показателями ИМТ динамика массы тела (по средним данным за 28-суточный период) оставалась близкой к исходной величине и расчетные значения основного обмена не изменились (см. табл. 1, 2). При этом указанные испытуемые отмечали, что потребляемый рацион был избыточным по сравнению с тем, который у них

был в обычной жизни. Они старались нивелировать этот избыток питания физическими тренировками, при этом увеличившиеся энерготраты, по-видимому, обусловили увеличение у них ОЭЗ (рис. 1). В экспериментальных условиях, имитирующих среду обитания межпланетного космического корабля, на фоне регулярных ежедневных физических тренировок, сохранение исходной массы тела, по-видимому, требовало более высокого уровня индивидуальных значений ОЭЗ.

У 4 испытуемых, исходно имевших избыточную массу тела, на протяжении 105 сут пребывания в условиях эксперимента отмечалось постепенное снижение массы тела и соответственно уменьшающиеся расчетные значения основного обмена (см. табл. 1, 2). У 3 из них в 1-й месяц величина ОЭЗ понизилась, а у испытуемого с ожирением 1-й степени и исходно низким его уровнем – не изменилась (см. рис. 1). Снижение основного обмена и потеря массы тела могли отражать относительную недостаточность питания, возникшую на фоне применявшихся ими более интенсивных физических нагрузок по сравнению с теми, что были перед экспериментом. Отмеченное на 70-е сутки снижение мочевины в крови (табл. 3) могло служить подтверждением относительного недостатка белка в рационе, который обычно возникает при недостаточном его поступлении в организм [1, 20]. При этом более высокие значения мочевой кислоты в крови указывали на преобладание в это время процессов катаболизма. Снижение на 70-е и 105-е сутки эксперимента соотношения АсАТ/АлАТ, несмотря на отсутствие достоверного увеличения АлАТ, свидетельствовало об активации этого фермента, которая наблюдается при голодании и интенсивных физических нагрузках [10, 20].

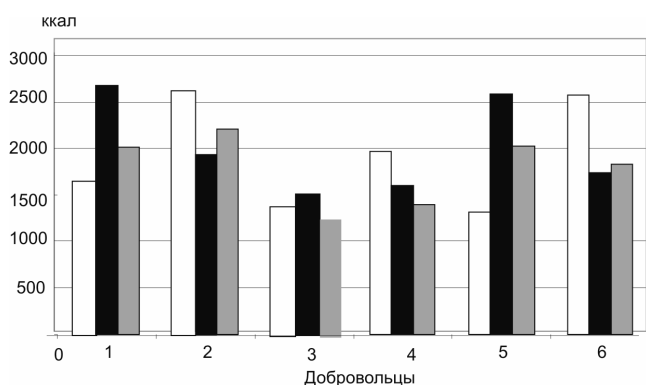


Рис. 1. Основные энергетические затраты (ОЭЗ): белые столбцы – до начала эксперимента; черные столбцы – через 1 мес имитации пребывания на межпланетном корабле; серые столбцы – через 3 мес

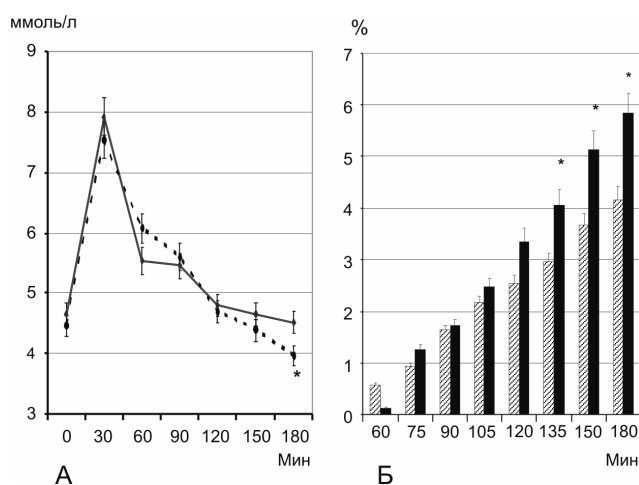


Рис. 2. А – гликемический профиль. Сплошная линия – фон; пунктирная – 84-е сутки имитации полета на межпланетном корабле. Б – динамика метаболизированной глюкозы (%) от принятой дозы. Заштрихованные столбцы – фон; темные столбцы – 84-е сутки имитации полета на межпланетном корабле

В процессе эксперимента испыталы № 1, 5 и 6 никаких замечаний по поводу рациона не высказывали. Испыталы № 2, 3 и 4 предъявляли претензии к использовавшемуся рациону, которые в основном сводились к следующему:

- рацион не учитывает национальные особенности питания и их индивидуальные вкусовые предпочтения;
- в рационе содержится большое количество сладких мучных блюд в виде десертов, на завтрак часто используются хлопья из злаков и отсутствуют привычные для них продукты, например, колбаса, сливочное масло, сыр;
- пища очень однообразна, сок преимущественно апельсиновый, недостаточное количество супов.

По их субъективной оценке в рационе содержалось недостаточное количество белка и избыточное количество углеводов, в десертах – избыток жира. На основании своих индивидуальных вкусовых предпочтений испыталы ограничивали в своем рационе сладкие десерты, а 2 (№ 3 и 4) вовсе их исключили. Испытатель № 3 (с ожирением 1-й степени) исключил из своего рациона также все блюда, по его мнению, содержащие жир. Снижение у них ОЭЗ и более выраженная потеря массы тела в ходе эксперимента, по-видимому, были связаны с индивидуальными предпочтениями и ограничением приема отдельных продуктов, в основном десертов, которые содержали дополнительное количество протеинов.

После 60 сут эксперимента было сделано заключение, что целенаправленное исключение потребления отдельных продуктов на фоне регулярных физических нагрузок, в условиях моделирующих пребывание на межпланетном корабле, привело к относительному недостатку питания и являлось одной из основных причин снижения обменных процессов в организме и уменьшения массы тела. На основании результатов оценки пищевого статуса испыталов, а также с учетом высказываемых ими замечаний были выданы рекомендации по коррекции состава рациона. Рекомендации предусматривали увеличение калорийности рациона на 300 ккал и замену сладких мучных десертов на основные блюда рациона с 65-х суток для испыталов № 2 и 6, а для испыталов № 3 и 4 с 75-х суток эксперимента. Различная степень увеличения ОЭЗ на 90-е сутки эксперимента у 3 испыталов отразила эффективность проведенной коррекции питания (см. рис. 1). Оставшееся пониженное значение ОЭЗ у 1 испытателя могло быть связано с его исходно высоким уровнем перед началом эксперимента, или указывало на неэффективность коррекции из-за невыполнения им выданных рекомендаций.

В связи с претензиями по поводу избытка углеводов в рационе при моделировании условий 105-суточного КП особое значение было уделено исследованиям состояния углеводного обмена. Перед началом эксперимента концентрация инсулина, С-пептида и содержание глюкозы натощак определялись в пределах физиологических границ (см. табл. 3). Гликемический профиль при использовании 75 г глюкозы не отличался от классического и характеризовался восстановлением до исходных значений глюкозы через 2 ч с сохранением его на этом уровне на 150-й и 180-й минутах после приема углеводной нагрузки (рис. 2, А). Проведенные исследования показали сбалансированную инсулярную и контринсулярную активность, обеспечивавшую стабильный уровень глюкозы в крови через 2,5 и 3 ч после углеводной нагрузки [16].

После 3 мес пребывания в условиях гермообъекта существенных изменений концентрации



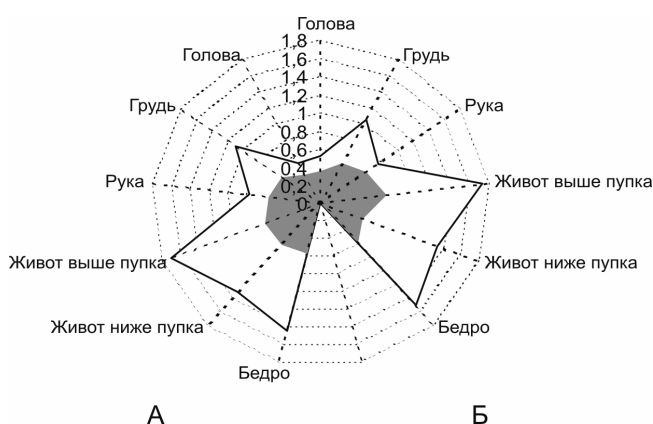


Рис. 3. Толщина подкожной жировой клетчатки. Темная окраска секторов – фон. Светлая окраска – после 105-суточной имитации полета на межпланетном корабле: А – левая половина тела; Б – правая половина

глюкозы, инсулина и С-пептида натошак не выявлено (см. табл. 3). Исследование гликемического профиля, также не показало существенных изменений углеводного обмена за 2 ч ГТТ (см. рис. 2, А). Отсутствие явных нарушений углеводного обмена показывало, что поступление с питанием, по мнению испытуемых избытка углеводов, ведущего к напряжению инсулярного аппарата, в рационе нет. Нельзя исключить, что целенаправленное ограничение потребления углеводов могло маскировать нарушения углеводного обмена [17]. Сравнение концентрации глюкозы в крови на 180-й минуте углеводной нагрузки показало, что она была ниже, чем перед началом эксперимента. Меньшая концентрация глюкозы крови в этой точке указывала на склонность к гипогликемии, по-видимому связанной с повысившейся инсулярной активностью [16, 20]. В условиях КП и экспериментов, моделирующих эффекты невесомости, наблюдаются противоположные изменения углеводного обмена [21–23]. Снижение соотношения в крови С-пептида и инсулина предполагало торможение секреции последнего, т.е. его относительный избыток в организме (см. табл. 3). Относительный избыток инсулина, кроме склонности к гипогликемии, мог вызывать активацию гликонеогенеза и установление нового соотношения между инсулярными и контринсулярными механизмами [17, 20], которое могло найти отражение в метаболизме глюкозы.

Перед экспериментом исследование окисления в организме  $^{13}\text{C}$ -глюкозы показало, что за 3 ч углеводной нагрузки метаболизировалось  $4,2 \pm 0,2$  г крахмала кукурузных палочек (см. рис. 2, Б). Исследование метаболизма  $^{13}\text{C}$ -глюкозы в организме на 84-е сутки эксперимента выявило, что за 3 ч углеводной нагрузки их окисление возросло до  $5,8 \pm 0,6$  г (см. рис. 2, Б). В

условиях, моделирующих пребывание на межпланетном космическом корабле, увеличение инсулярной активности, по-видимому, сопровождалось синергическим напряжением контринсулярных механизмов, что обусловило более высокий уровень метаболизма углеводов [20]. Полученные результаты показали, что пребывание в условиях, имитирующих полет на межпланетном космическом корабле, сопровождалось увеличением метаболизма углеводов, соответствующим более высокому уровню инсулярной и контринсулярной активности в организме, а определение гликемического профиля, концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида натошак не отражали происходящие изменения углеводного обмена.

В условиях, моделирующих пребывание на межпланетном корабле, предполагаемая активация глюконеогенеза должна была сопровождаться выработкой кетоновых тел, которые по реакции обратной связи тормозят основной обмен и активируют окисление липидов, использующихся в таких случаях, как естественный энергетический субстрат организма [10, 16]. Использование липидов в качестве энергетического субстрата характерно для интенсивной физической нагрузки и сопровождается их предварительной мобилизацией из депо, интенсивность которой в условиях, моделирующих пребывание на космическом корабле, оценивали по толщине подкожной жировой клетчатки до и после проведения эксперимента. Перед началом эксперимента профиль распределения подкожного жира у испытуемых соответствовал ИМТ, а толщина подкожной жировой клетчатки была максимально выражена на передней брюшной стенке и бедрах (рис. 3). После завершения эксперимента у всех членов экипажа отмечено уменьшение толщины подкожного жира, указывающее на мобилизацию его из депо. Большей потери массы тела соответствовало более выраженное уменьшение толщины подкожного жира, соответствующее большей его мобилизации в организме.

Выявленное истончение подкожной жировой клетчатки, по-видимому, было связано как с относительной недостаточностью калорийности рациона, так и с интенсивностью физических тренировок, использовавшихся в эксперименте. Липиды подкожной клетчатки использовались как дополнительный энергетический субстрат. Анализ конфигурации подкожной жировой клетчатки показал, что наиболее выраженное истончение отмечено на нижних отделах передней брюшной стенки (больше в нижней половине живота) и особенно на бедрах, т.е. в областях наибольшей работы мышц на велотренажере и бегущей дорожке, использовавшихся в эксперименте. Уменьшение толщины подкожного жира, по-видимому, являлось отражением активации его мобилизации, происходящей в ходе

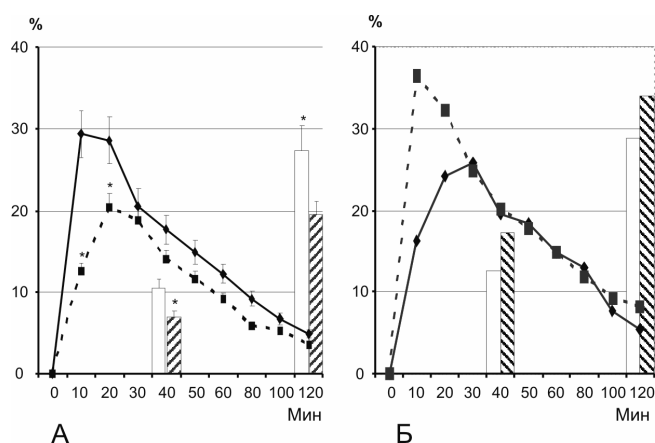


Рис. 4. А – скорость метаболизма метациетина в печени, доза/ч (%) в группе из 5 человек. Сплошная линия – фон; пунктирная линия – через 3 мес пребывания в гермообъекте. Метаболизированная доза метациетина (%). Фон – светлые столбцы; заштрихованные столбцы – через 3 мес имитации полета на межпланетном корабле. Б – скорость метаболизма метациетина в печени, доза/ч (%) у испытуемого, ограничившего потребление жира с пищей. Сплошная линия – фон; пунктирная линия – через 3 мес имитации полета на межпланетном корабле. Метаболизированная доза метациетина (%). Светлые столбцы – фон; заштрихованные столбцы – через 3 мес имитации полета на межпланетном корабле

эксперимента, и могло быть связано не только с интенсивностью, но и характером физических нагрузок. У испытуемых, сохранивших исходную массу тела, наблюдалось равномерное истончение подкожного жира, т.е. они в соответствии с рекомендациями не отдавали предпочтения физическим упражнениям для каких-либо определенных групп мышц. У 2 человек с уменьшившейся массой тела более выраженное истончение жировой клетчатки отмечено на бедрах, что предполагало более интенсивную работу на велоэргометре. У 2 других, пришедших в эксперимент с избыточной массой тела и выраженным отложением жира в области живота, большее истончение подкожного жира отмечено на передней брюшной стенке, что указывало на увеличенную нагрузку на мышцы брюшного пресса. В ходе опроса они подтвердили, что при тренировках специально увеличили интенсивность нагрузки на мышцы брюшного пресса. Полученные результаты показали взаимосвязь интенсивности работы определенной группы мышц и мобилизации липидов из расположенной над ними жировой клетчатки.

Мобилизованные во время тренировок липиды в виде триглицеридов, поступая в кровь, должны были служить энергетическим субстратом для работы мышц. Исследование триглицеридов и холестерина в венозной крови утром натощак не выявило

их увеличения, которое можно было связать с мобилизацией липидов из депо (см. табл. 3). Эти показатели натощак, по-видимому, не отражали предполагаемой мобилизации жира, вызванной физической нагрузкой. Увеличение содержания триглицеридов и холестерина в крови могло иметь место сразу после прекращения интенсивных физических нагрузок, и тогда возникали условия для отложения их в печени. Мобилизация липидов предполагала напряжение функциональной активности печени, являющейся в организме регулятором избытка триглицеридов и жирных кислот, особенно сразу после прекращения физических упражнений. На напряжение работы печени, связанное с необходимостью метаболизма избытка липидов в крови, могло указывать увеличение до верхней границы нормы общего билирубина и его прямой фракции на 70-е и 105-е сутки эксперимента (см. табл. 3). При этом исследование активности основных печеночных ферментов утром натощак до, в ходе и после завершения эксперимента не подтверждало функционального напряжения печени.

Для выявления изменений состояния печени в эксперименте использовали УЗ-исследования и специфический для определения степени жировой инфильтрации этого органа  $^{13}\text{C}$ -МДТ тест [15, 18]. Перед экспериментом у 5 испытуемых не было выявлено УЗ-изменений печени и ее сосудов. Значения  $^{13}\text{C}$ -метациетинового теста (скорость метаболизма и метаболическая емкость) определялись в пределах границ нормы, что позволило объединить их в одну группу, соответствующую по классификации Чайлд-Пью [15] неизменной печени (рис. 4, А). В этой группе через 3 мес пребывания в гермообъекте отмечалось повышение эхогенности ткани печени и выявлено снижение скорости инактивации метациетина. Пик максимальной скорости его инактивации сместился на 20-ю минуту теста, метаболическая емкость печени уменьшилась. Это снижение скорости инактивации метациетина и уменьшение метаболической емкости печени могло быть связано с увеличением содержания в ней липидов. Относительно этой группы можно сказать, что  $^{13}\text{C}$ -МДТ позволил выявить снижение функциональной активности печени, которое произошло на фоне мобилизации жира из подкожной клетчатки при интенсивных физических тренировках.

Динамика  $^{13}\text{C}$ -МДТ у испытуемого с ожирением 1-й степени показывает влияние ограничения потребления жира с пищей на функциональное состояние печени при интенсивных физических нагрузках (см. рис. 4, Б). Перед экспериментом повышенных значений активности печеночных ферментов и концентрации билирубина в крови у него не выявлено, но УЗИ показало увеличенные размеры правой и левой долей, повышенную эхогенность

и усиленное эхопоглощение ткани печени, характерное для «жирной» печени [14]. Результаты  $^{13}\text{C}$ -МДТ выявили смещение пика скорости инактивации  $^{13}\text{C}$ -метацетина на 30-ю минуту и снижение метаболической емкости печени до 75 % от нормы (см. рис. 4, Б), что соответствовало «жирной» печени на ранней стадии по классификации Чайлд-Пью [16, 18] и подтверждало результаты УЗИ.

Через 3 мес пребывания в условиях, моделирующих КП, у него, в отличие от всех, наблюдалось улучшение показателей метацетинового теста. Нормализация метацетинового теста сопровождалась уменьшением размеров печени и снижением ее экзогенности, имевшей место перед экспериментом. Следует отметить, что восстановление печени произошло у испытуемого с наибольшим истончением жировой клетчатки, который кроме повышенной нагрузки на мышцы брюшного пресса целенаправленно исключал потребление продуктов, содержащих жир. Регулярные физические нагрузки, сжигающие липиды, и ограничение потребления блюд, содержащих жир, могло быть условием улучшения показателей метацетинового теста и нормализации УЗ-картины печени, исходно имевшей признаки жировой инфильтрации. Напротив, интенсивные физические нагрузки, приводящие к активации глюконеогенеза, мобилизации жира из депо, на фоне относительного избытка липидов в пище могли быть причиной их отложения в печени, выявленного у остальных 5 испытуемых в эксперименте.

#### Выводы

1. В условиях, моделирующих пребывание на межпланетном космическом корабле, при высоком уровне физических нагрузок пищевой статус организма формировался на фоне увеличенного использования углеводов, белков и липидов как энергетических субстратов, и поддержание исходной массы тела происходило на более высоком уровне индивидуальных значений общих энергетических затрат.

2. Гликемический профиль, концентрация глюкозы, инсулина и С-пептида, холестерина, триглицеридов натощак не отражали увеличение метаболизма углеводов и мобилизации липидов из депо, возникшее при высокой интенсивности профилактики гиподинамии в эксперименте.

3. Используемый рацион, хотя и способствовал сохранению здоровья и поддержанию достаточно высокого уровня работоспособности испытуемых, не в полной мере соответствовал индивидуальным вкусовым предпочтениям и интенсивности выполнявшихся физических нагрузок у большинства членов экипажа.

4. Целенаправленное ограничение потребления мучных продуктов и десертов, содержащих

значительную часть протеинов, привело к относительному дефициту поступления белка в организм и, по-видимому, являлось одной из причин снижения основного обмена и уменьшения массы тела. Восстановление основного обмена и замедление потери массы тела в этих условиях потребовало коррекции рациона, с добавлением блюд, содержащих белок.

5. Концентрация в крови мочевины, мочевой кислоты и показатели основного обмена, рассчитанные по массе тела, в условиях, моделирующих пребывание на межпланетном космическом корабле, не отражали динамику пищевого статуса, основного обмена.

6. В условиях ограниченного пространства гермообъекта интенсивные физические тренировки, вызывающие мобилизацию липидов из жировых депо, могут быть причиной снижения детоксикационной активности печени, уменьшения ее метаболической емкости и увеличения в крови билирубина.

*Работа выполнена по Плану фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (тема «Марс-500» и № 62.2).*

#### Список литературы

1. Добровольский В.Ф., Агуреев А.Н. Анализ пищевого статуса членов космических экипажей // Вопросы питания. 1999. № 5–6. С. 16–19.  
*Dobrovolskiy V.F., Agureev A.N. Analysis of the nutritional status of space crew // Voprosy pitaniya. 1999. № 5–6. P. 16–19.*
2. Агуреев А.Н., Каландаров С., Васильева В.Ф. Питание экипажей длительных экспедиций на международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2004. Т. 38. № 5. С. 19–23.  
*Agureev A.N., Kalandarov S., Vasilieva V.F. Nutrition of crews of long-term missions on the International Space Station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2004. V. 38. № 5. P. 19–23.*
3. Агуреев А.Н., Клоэрис В.Л., Зварт С.А., Смит С.М. Система питания. (Глава 5.6) // Космическая биология и медицина: В 5 т. Т. 5. Российско-американское сотрудничество в области космической биологии и медицины. М., 2009. С. 477–499.  
*Agureev A.N., Kloeris V.L., Zvart S.A., Smit S.M. Nutrition system. (Ch. 5.6.) // Space biology and medicine: In 5 vol. V. 5. U.S. and Russian cooperation in space biology and medicine. Moscow, 2009. P. 477–498.*
4. Смирнов К.В. Пищеварение и гипокинезия. М., 1990.  
*Smirnov K.V. Digestion and hypokinesia. Moscow, 1990.*
5. Смирнов К.В., Уголев А.М. Digestion and absorption // Space biology and medicine. V. 3. Human spaceflight. Moscow, 1997. Book 1. P. 211–230.

6. Афонин Б.В. Состояние пищеварительной системы в длительных космических полетах и гипокинезии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. 9. Прилож. 7. С. 5–15.
- Afonin B.V. The state of digestive system during long-term spaceflights and hypokinesia // Rosiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1999. V. 9. App. 7. P. 5–15.
7. Маркин А.А., Моруков Б.В., Журавлева О.А. и др. Особенности обмена веществ у космонавтов после длительных полетов на Международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2005. Т. 39. № 4. С. 36–41.
- Markin A.A., Morukov B.V., Zhuravleva O.A. et al. Characteristics of cosmonauts' metabolism after extended missions on the International space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2005. V. 39. № 4. P. 36–41.
8. Ничипорук И.А., Моруков Б.В. Исследование биохимических показателей в ходе длительных космических полетов на Международной космической станции // Космическая биология и медицина. Т. 2. Медико-биологические исследования на российском сегменте МКС. М., 2011. С. 228–234.
- Nichiporuk I.A., Morukov B.V. Investigation of biochemical parameters during long-term spaceflight on the International space station // Space biology and medicine. V. 2. Biomedical investigations on the Russian segment of the International space station. Moscow, 2011. P. 228–234.
9. Носков В.Б., Ничипорук И.А., Григорьев А.И. Динамика жидкостных сред и состава тела в условиях длительного космического полета (биоимпедансметрический анализ) // Авиакосм. и экол. мед. 2007. Т. 41. № 3. С. 3–7.
- Noskov V.B., Nichiporuk I.A., Grigoriev A.I. Dynamics of the body liquids and composition in long-duration space flight (bio-impedance analysis) // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2007. V. 41. № 3. P. 3–7.
10. Лихачева Н.В., Корлякова О.В. Обмен аминокислот // Биохимия. М., 2001. С. 226–253.
- Lihacheva N.V., Korlyakova O.V. Exchange of amino acids // Biochemistry. Moscow, 2001. P. 226–253.
12. Leigh Richards M., Davies P. Energy cost of activity assessed by indirect calorimetry and a  $^{13}\text{CO}_2$  breath test // Med. Sci. Sports Exerc. 2001. V. 33. P. 834–838.
12. Shew S., Beckett P., Keshen T., Jahoor F., Jaksic T. Validation of a  $^{13}\text{C}$ -bicarbonate tracer technique to measure neonatal energy expenditure // Pediatr. Res. 2000. V. 47. P. 787–791.
13. Horswill C., Zipf W., Kien C. Measuring energy costs of leisure activity in adolescents using a  $\text{CO}_2$ -breath test // Med. Sci. Sports Exerc. 1997. V. 29. P. 1263–1268.
14. Дергачев А.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний внутренних органов. М., 1995.
- Dergachev A.I. Ultrasonic diagnostics of internal diseases. Moscow, 1995.
15. Рапопорт С.И., Шубина Н.А., Семенов Н.В.  $^{13}\text{C}$ -дыхательный тест в практике гастроэнтеролога. М., 2007.
- Rapoport S.I., Shubina N.A., Semenov N.V.  $^{13}\text{C}$ -breath test in practice of gastroenterologist. Moscow, 2007.
16. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Бином. 2010. Кн. 1.
- Gardner D., Shoback D. Basic and clinical endocrinology. Binom. 2010. Book 1.
17. Камышников В.С. Тесты толерантности к глюкозе // Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Минск, 2003. Т. II. 463 с.
- Kamyshnikov V.S. Glucose tolerance tests // Clinical biochemical laboratory diagnostics. Minsk, 2003. V. II. 463 p.
18. Ciccocioppo R., Candelli M., Francesco D. et al. Study of liver function in healthy elderly subjects using the  $^{13}\text{C}$ -methacetine breath test // Aliment. Pharmacol. Ter. 2003. № 17. P. 271–279.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1998.
- Glantz S. Primer of Biostatistics. Moscow, 1998.
20. Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2010. № 7. С. 3–5.
- Zvenigorodskaya L.A., Kornev Yu.V., Efremov L.I. The evolution of ideas about the metabolic syndrome // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010. № 7. P. 3–5.
21. Голанд-Рувинова Л.Г., Печенкина Р.А., Гончарова Н.П., Смирнов К.В. Функциональная проба с углеводной нагрузкой в условиях длительной антиорто-статической гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1986. Т. 20. № 6. С. 41–46.
- Goland-Ruvimova L.G., Pechenkina R.A., Goncharova N.P., Smirnov K.V. Functional test with carbohydrate loading in conditions of prolonged antiorthostatic hypokinesia // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1986. V. 20. № 6. P. 41–46.
22. Афонин Б.В., Ничипорук И.А., Нестеров М.А. и др. Результаты ультразвуковых исследований поджелудочной железы и изменения гликемических кривых при глюкозной нагрузке в длительной антиорто-статической гипокинезии // Авиакосм. и экол. мед. 1998. Т. 32. № 3. С. 23–28.
- Afonin B.V., Nichiporuk I.A., Nesterov M.A. et al. The results of ultrasound investigations of the pancreas and changes in glycemic curves with glucose intake in the long antiorthostatic hypokinesia // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 1998. V. 32. № 3. P. 23–28.
23. Смирнов К.В., Рувинова Л.Г., Медкова И.Л. и др. Функциональное состояние поджелудочной железы при длительном постельном режиме // Физиология человека. 1986. № 3. С. 499–503.
- Smirnov K.V., Ruvimova L.G., Medkova I.L. et al. Functional state of the pancreas with prolonged bedrest // Fiziologiya cheloveka. 1986. № 3. P. 499–503.

Поступила 05.03.2015



## **NUTRITIONAL STATUS IN THE EXPERIMENT WITH 105-DAY ISOLATION AS THE FIRST PHASE OF PROJECT MARS-500**

**Agureev A.N., Afonin B.V., Sedova E.A., Solovieva A.A., Valuev V.A., Sidorenko L.A.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 19–28

*In a 105-day experiment simulating crew life in a space exploration vehicle, shifts in the nutritional status were assessed in 6 test subjects differing in the body mass index, basal metabolism, attitude to the diet, physical exercise and workload. Results of the investigation showed that because of the hard physical work the nutritional status of test subjects*

*was described by more intensive basal metabolism, elevated metabolism of carbohydrates and lipids, and their increased mobilization from depots. Food ration, though it was sufficient to sustain health and fairly high performance, failed to meet fully individual taste preferences and energy needs for physical activities. The heavy workloads required mobilization of lipids from adipose depots, and a decrease of the hepatic detoxification and metabolic capacities. Self-limitation of eating protein-rich desserts led to a relative deficiency of protein intake. These faults of the diet were the reason why 4 out of 6 test subjects reduced their basal metabolism and lost body mass. Recovery of metabolism and slowdown of the body mass loss were achieved by supplementing meals with available protein-containing products.*

Key words: space flight, space exploration vehicle, nutritional status, diet, body mass, basal metabolism, hypokinesia, glucose, lipids, liver, <sup>13</sup>C-metacetyne test.

УДК 611.08:599.3/8+615.216.85

## ВЕСТИБУЛО- И ТЕРМОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО АКТОПРОТЕКТОРА

Яснецов В.В.<sup>1</sup>, Цублова Е.Г.<sup>2</sup>, Яснецов Вик.В.<sup>1</sup>, Скачилова С.Я.<sup>2</sup>, Карсанова С.К.<sup>1</sup>,  
Чельная Н.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>2</sup>ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», г. Старая Купавна, Московская обл.

E-mail: vvy@lsn.ru

*В экспериментах на крысах установлено, что новое производное 3-гидроксипиридина – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг) – оказывало выраженное вестибулопротекторное действие. Оно превосходило в этом отношении препарат сравнения, хорошо известный вестибулопротектор прометазин (50 мг/кг), и не уступало другому производному 3-гидроксипиридина – мексидолу (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в дозе 100 мг/кг. Кроме того, у мышей 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг) давал отчетливый термопротекторный эффект, не уступая при этом по выраженности действия как мексидолу, так и актопротектору с выраженными термопротекторными свойствами метапроту (этилтиобензимидазол, прежнее название – бемитил). Итак, соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат за счет мембранопротекторного и антиоксидантного действия обладает выраженными вестибулопротекторными и отчетливыми термопротекторными свойствами, либо превосходя по выраженности действия препараты сравнения, либо не уступая им.*

Ключевые слова: новое производное 3-гидроксипиридина, мексидол, прометазин, метапрот, вестибулопротекторное и термопротекторное действие.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 29–32.

Профилактика и лечение болезни движения (БД) до сих пор остаются одними из важнейших проблем авиакосмической и морской медицины, а также для путешественников [1–4]. Несмотря на успехи, достигнутые в отношении фармакологического метода борьбы с БД, являющегося наиболее применимым, в настоящее время арсенал эффективных противоукачивающих средств, используемых у человека, довольно беден [5, 6]. Поэтому поиск новых эффективных веществ для авиакосмической и морской медицины, в первую очередь с вестибулопротекторными свойствами, весьма актуален.

Для этой цели могут быть использованы гетероароматические антиоксиданты. Ранее было показано, что производное 3-гидроксипиридина – отечественный лекарственный препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат:

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), оказывающий мембранопротекторное и антиоксидантное действие, обладает противоукачивающей активностью у человека и животных [7].

Что касается другого производного 3-гидроксипиридина – соединения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината, то в эксперименте установлено, что оно оказывает мембранопротекторное и антиоксидантное действие, а также обладает выраженными актопротекторными свойствами [8].

Хорошо известно, что высокая температура внешней среды – неблагоприятный физический фактор, часто действующий на организм человека и гомойотермных животных в различных условиях и приводящий к нарушению функционирования различных органов и систем; при этом острое перегревание организма с быстрым повышением температуры тела может повлечь за собой тепловой удар и даже смерть [9–11]. Поэтому фармакологическая защита организма человека и теплокровных животных от вредного воздействия высоких температур окружающей среды является весьма актуальной. Поиск новых эффективных лекарственных средств с термопротекторными свойствами ведется, в частности, и среди антиоксидантов [12].

В связи с изложенным задачей данной работы явилось исследование вестибуло- и термопротекторного действия нового гетероароматического антиоксиданта 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината.

### Методика

Моделирование БД у 48 нелинейных крыс-самцов массой 190–210 г производили в течение 90 мин на модифицированной установке НАСА США [13], позволяющей вращать животных в 2 перпендикулярных плоскостях с частотой 0,33 Гц. Выраженность БД у крыс на фоне действия фармакологических веществ оценивали по количеству потребляемой ими пищи за 2 ч после вращения [14].

Соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат и препараты сравнения вводили

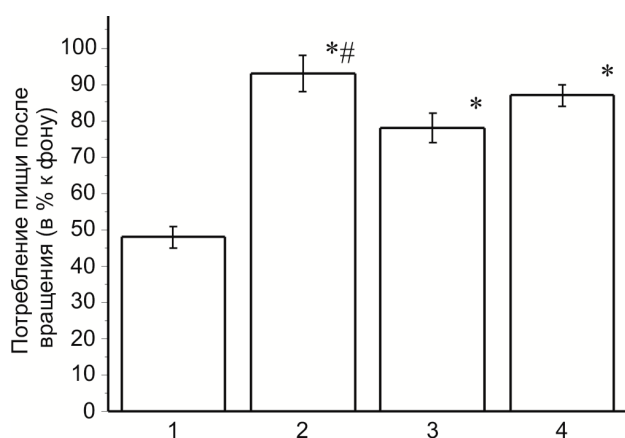


Рис. 1. Вестибулопротекторное действие 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината и препаратов сравнения (прометазин и мексидол), которое оценивали по потреблению пищи крысами. Потребление пищи до вращения (фон) принято за 100 %: 1 – 0,9 %-ный раствор NaCl (контроль); 2 – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг); 3 – прометазин (50 мг/кг); 4 – мексидол (100 мг/кг).

Различия статистически значимы по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,05$  – значимость изменений по сравнению с группой животных, получавших прометазин (критерий Стьюдента)

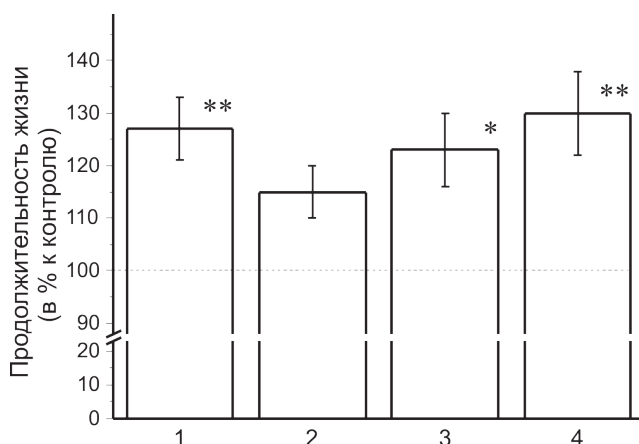


Рис. 2. Влияние соединения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината и препаратов сравнения (мексидол и актопротектор метапрот) на продолжительность жизни мышей в термокамере. Контроль принят за 100 %: 1 – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг); 2 – мексидол (50 мг/кг); 3 – мексидол (100 мг/кг); 4 – метапрот (100 мг/кг).

Различия статистически значимы по сравнению с контролем (критерий Стьюдента): \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$

однократно внутривенно (в/в) за 60 мин до начала вращения. Животным контрольной группы вводили 0,9 %-ный раствор натрия хлорида (NaCl).

В качестве препаратов сравнения использовали мексидол и блокатор гистаминовых  $H_1$ -рецепторов прометазин (он также блокирует  $\alpha$ -адрено-, м-холино- и дофаминовые рецепторы), в настоящее время широко применяемый в авиакосмической и морской медицине [15, 16].

Гипертермию вызывали у 70 белых нелинейных мышей-самцов массой 20–24 г в термокамере (температура воздуха 45 °C, относительная влажность 70 %), передняя стенка которой была выполнена из прозрачного органического стекла для визуальной регистрации поведенческих реакций и продолжительности жизни животных. Продолжительность жизни мышей регистрировали с помощью секундомера (до остановки дыхания) в минутах (с точностью до 0,1 мин). 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат и препараты сравнения (мексидол и известный актопротектор метапрот), а также 0,9 %-ный раствор NaCl (контроль) вводили однократно в/б за 60 мин до помещения мышей в термокамеру.

Выбор актопротектора метапрота (этилтиобензимидазол, прежнее название – бемитил) в качестве препарата сравнения был обусловлен тем, что хорошо известна его способность повышать устойчивость организма человека и животных к нежелательному воздействию высоких температур [17, 18].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием BioStat 2009 Professional.

Поведенческие эксперименты были выполнены с соблюдением международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными.

### Результаты и обсуждение

Было установлено, что вращение уменьшало потребление пищи крысами ( $n = 14$ ) до  $48 \pm 3$  % (рис. 1).

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат в дозе 30 мг/кг ( $n = 12$ ) значимо ( $p < 0,001$ ) повышал потребление пищи по отношению к контролю в 1,9 раза (см. рис. 1).

Препараты сравнения прометазин (50 мг/кг;  $n = 10$ ) и мексидол (100 мг/кг;  $n = 12$ ) значимо ( $p < 0,001$ ) повышали данный показатель в 1,6 и 1,8 раза соответственно (см. рис. 1).

По выраженности вестибулопротекторного действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат значимо ( $p < 0,05$ ) превосходил прометазин в 1,2 раза и не уступал мексидолу (в значительно большей дозе).

Таким образом, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг) оказывает выраженное вестибулопротекторное действие, превосходя в этом отношении прометазин (50 мг/кг) и не уступая мексидолу (100 мг/кг).

Было обнаружено, что 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат в дозе 30 мг/кг ( $n = 14$ ) дает отчетливый термопротекторный эффект, значительно ( $p < 0,02$ ) увеличивая на 27 % продолжительность жизни мышей в термокамере (рис. 2).

Мексидол в дозе 50 мг/кг ( $n = 14$ ) достоверно не влиял, а в дозе 100 мг/кг ( $n = 14$ ) значительно ( $p < 0,05$ ) увеличивал продолжительность жизни животных в термокамере на 23 % (см. рис. 2). Метапрот в дозе 100 мг/кг ( $n = 14$ ) значительно ( $p < 0,02$ ) увеличивал этот показатель на 30 % (см. рис. 2).

При этом по выраженности термопротекторного действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг) не уступает препаратам сравнения мексидолу (100 мг/кг) и метапроту (100 мг/кг).

Таким образом, соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат за счет мембранопротекторного и антиоксидантного действия обладает выраженными вестибулопротекторными и отчетливыми термопротекторными свойствами, либо превосходя по выраженности действия препараты сравнения, либо не уступая им.

#### Выводы

1. Новое соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг) у крыс оказывает выраженное вестибулопротекторное действие, превосходя в этом отношении препарат сравнения прометазин (50 мг/кг) и не уступая другому производному 3-гидроксипиридина – мексидолу (100 мг/кг).

2. У мышей в термокамере 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (30 мг/кг) обладает отчетливыми термопротекторными свойствами, не уступая по выраженности действия препаратам сравнения мексидолу (100 мг/кг) и метапроту (100 мг/кг).

Работа выполнена в РАН (ГНЦ РФ – ИМБП РАН) частично по Программе фундаментальных научных исследований государственных Академий наук на 2013–2018 гг.

#### Список литературы

1. Григорьев А.И. Космическая биология и авиакосмическая медицина сегодня // Вестн. РАН. 2002. Т. 72. № 11. С. 1027–1032.

Grigoriev A.I. Space biology and aerospace medicine today // Vestnik Rossiyskoy akademii nauk. 2002. V. 72. № 11. P. 1027–1032.

2. Шашков В.С., Яснецов В.В., Шашков А.В. и др. Фармакологическая профилактика вестибуло-вегетативного синдрома (болезнь движения) в модельных

исследованиях // Авиакосм. и экол. мед. 2000. Т. 34. № 4. С. 9–13.

Shashkov V.S., Yasnetsov V.V., Shashkov A.V. et al. Pharmacological prophylaxis of vestibulo-autonomous syndrome (motion sickness) in model investigations // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2000. V. 34. № 4. P. 9–13.

3. Matsnev E.I., Sigaleva E.E. Efficacy of histaminergic drugs in experimental motion sickness // J. Vestib. Res. 2007. V. 17. № 5–6. P. 313–321.

4. Schutz L., Zak D., Holmes J.F. Pattern of passenger injury and illness on expedition cruise ships to Antarctica // J. Travel Med. 2014. V. 21. № 4. P. 228–234.

5. Shi S.J., Platts S.H., Ziegler M.G., Meck J.V. Effects of promethazine and midodrine on orthostatic tolerance // Aviat. Space Environ. Med. 2011. V. 82. № 1. P. 9–12.

6. Weerts A.P., De Meyer G., Pauwels G. et al. Pharmaceutical countermeasures have opposite effects on the utricles and semicircular canals in man // Audiol. Neurotol. 2012. V. 17 № 4. P. 235–242.

7. Яснецов В.В., Правдивцев В.А., Шашков А.В. и др. Исследование противорвотных свойств производных 3-гидроксипиридина // Авиакосм. и экол. мед. 2005. Т. 39. № 4. С. 45–50.

Yasnetsov V.V., Pravdivtsev V.A., Shashkov A.V. et al. Investigation of the anti-motion sickness effect of 3-hydroxypyridine derivatives // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2005. V. 39. № 4. P. 45–50.

8. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов Вик.В. и др. Актопротекторное и противогипоксическое действие новых гетероароматических антиоксидантов // Там же. 2011. Т. 45. № 2. С. 51–54.

Yasnetsov V.V., Tsublova E.G., Yasnetsov Vic.V. Actoprotective and antihypoxic action of new heteroaromatic antioxidants // Ibid. 2011. V. 45. № 2. P. 51–54.

9. Колдышева Е.В. Ультраструктурная реорганизация коры надпочечников при экстремальных воздействиях (общей гипоксии, гипертермии и генетически детерминированных нарушениях метаболизма): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2009.

Koldysheva E.V. Ultrastructural reorganization of the adrenal cortex under extreme impacts (common hypoxia, hyperthermia and genetically determined metabolic disorders): Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk. Novosibirsk, 2009.

10. Chen Z.C., Wu W.S., Lin M.T., Hsu C.C. Protective effect of transgenic expression of porcine heat shock protein 70 on hypothalamic ischemic and oxidative damage in a mouse model of heatstroke // BMC Neurosci. 2009. № 10. P. 111.

11. Santelli J., Sullivan J.M., Czarnik A., Bedolla J. Heat illness in the emergency department: keeping your cool // Emerg. Med. Pract. 2014. V. 16. № 8. P. 1–21.

12. Доровских В.А., Ли О.Н., Симонова Н.В. и др. Антиоксидантные свойства препаратов на основе янтарной кислоты при тепловом воздействии на организм // Тихоокеанский мед. журн. 2014. № 2. С. 53–55.



Dorovskikh V.A., Li O.N., Simonova N.V. et al. Antioxidant properties of drugs on the basis of succinate under thermal influence in rats // *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014. № 2. P. 53–55.

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

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

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

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

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

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

17. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. М., 1984.

Bobkov Yu.G., Vinogradov V.M., Katkov V.F. et al. Pharmacological correction of fatigue. Moscow, 1984.

18. Смирнов А.В. Актопротекторы как самостоятельный фармакологический класс // Николай Васильевич Лазарев и современная наука / А.В. Смирнов, Г.А. Софронов, ред. СПб., 1997. С. 45–60.

Smirnov A.V. Actoprotectors as an independent pharmacological class // *Nikolay Vasilievich Lazarev*

and modern science / A.V. Smirnov, G.A. Sofronov, eds. St. Petersburg, 1997. P. 45–60.

Поступила 21.01.2015

## VESTIBULAR AND THERMOPROTECTIVE PROPERTIES OF A NEW ACTOPROTECTOR

**Yasnetsov V.V., Tsublova E.G., Yasnetsov Vik.V., Skachilova S.Ya., Karsanova S.K., Chelnaya N.A.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 29–32

*In experiments with rats, a new 3-hydroxypyridine (3-HP) derivative – 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine L-asparaginate (30 mg/kg) – exhibited a strong vestibuloprotective effect which was better than of promethazine (50 mg/kg), a well-known vestibuloprotector. Besides the new actoprotector was competitive with another 3-HP derivative, namely, mexidol (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate) (100 mg/kg). Moreover, a distinct thermoprotective effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine L-asparaginate (30 mg/kg) in mice was not worse than that of mexidol or metaprot (ethylthiobenzimidazol, former name bimethyl), an actoprotector with good thermoprotective properties. To conclude, owing to the membrane-protective and antioxidative qualities, the vestibuloprotective and thermoprotective properties of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine L-asparaginate are better or competitive with the reference preparations.*

**Key words:** a new 3-hydroxypyridine derivative, mexidol, promethazine, metaprot, vestibuloprotective and thermoprotective effect.

УДК 611.8+612.8

## СОСТОЯНИЕ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ПОВТОРНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ

Наумов И.А.<sup>1</sup>, Корнилова Л.Н.<sup>1</sup>, Глухих Д.О.<sup>1</sup>, Павлова А.С.<sup>1</sup>, Хабарова Е.В.<sup>1</sup>, Екимовский Г.А.<sup>1</sup>, Васин А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина,

пос. Звездный, Московская обл.

E-mail: naumovivan@gmail.com

*Представлены результаты исследования вестибулярной функции после повторных космических полетов (КП) у 32 космонавтов Международной космической станции, находившихся в длительных КП от 125 до 215 сут. Обследования космонавтов проводились дважды до полета (фон) и на 1–2, 4–5 и 8–9-е сутки после КП. В ходе тестирования использовались 2 метода регистрации движений глаз (с одновременной регистрацией движений головы): электро- и видеоокулография. Показано, что повторное пребывание в длительном КП приводит к значительному, статистически значимому сокращению периода реадaptации. Атипичные нарушения вестибулярной функции и изменение характера взаимодействия отолитов и полукружных каналов наблюдаются преимущественно у космонавтов, впервые находившихся в условиях невесомости.*

Ключевые слова: вестибулярная система, отолито-шейно-окулярный рефлекс, вестибулошейно-окулярный рефлекс, вестибулярная реактивность, невесомость.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 33–40.

Анализ и обработка результатов исследования вестибулярной функции у объединенной (общей) группы космонавтов после длительных космических полетов (КП) выявили ряд закономерных изменений в вестибулярной системе [1–3]. Однако эксперимент «Анкета» [3] и опросы космонавтов, проводимые после КП, показали, что при повторных КП адаптация в полете и последующая реадaptация к земным условиям протекают гораздо легче и быстрее. В связи с этим необходимо получение объективных данных, характеризующих реальное состояние вестибулярной системы космонавтов.

### Методика

Исследование проводилось в ходе пред- и после-полетного эксперимента «Сенсорная адаптация» и клинико-физиологического обследования «Оценка вестибулярной функции». Было обследовано 32 российских члена экипажей экспедиций МКС-8 – МКС-32/33, находившихся в КП от 125 до 215 сут. Возраст космонавтов составлял от 35 до 54 лет.

Научно-методическая записка эксперимента была рассмотрена и одобрена Комиссией по био-медицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН и Human Research Multilateral Review Board (HRMRB), а сами космонавты подписали Информированное согласие на участие в научном эксперименте.

В ходе обработки данных космонавты были сгруппированы следующим образом: общая группа, группа I (космонавты, впервые находившиеся в КП), группа II (космонавты, имевшие предварительный опыт КП) (табл. 1).

Обследования космонавтов проводились дважды до КП (за 60–30 сут – фон) и на 1–2, 4–5 и 8–9-е сутки после КП, в ряде случаев – на 13–14-е сутки (по показаниям).

В эксперименте использовали специально разработанный специалистами ГНЦ РФ – ИМБП РАН комплекс компьютерных стимуляционных программ [1–4], определяющий:

- спонтанные движения глаз (СДГ);
- статический торсионный отолито-шейно-окулярный рефлекс (ОШОР);
- динамический вестибулошейно-окулярный рефлекс (ВШОР) и вестибулярную реактивность (ВР).

В исследовании применялись 2 метода регистрации движений глаз (с одновременной регистрацией движений головы): электро- (ЭОГ) и видеоокулография (ВОГ).

*Спонтанные движения глаз (СДГ).* Определение плавающих и саккадических движений глаз, тремора глаз, спонтанного нистагма и нистагма взора при центральном положении глазных яблок и в боковых отведениях поочередно вправо, влево, вверх и вниз с закрытыми (методом ЭОГ) и открытыми глазами (методом ВОГ) по соответствующей звуковой команде. Глаза в каждой позиции удерживались в течение 7 с с выполнением 1 итерации теста.

Исследование спонтанных движений глаз проводилось при неподвижной голове, фиксированной в вертикальном положении с помощью головодержателя мягкой фиксации (так называемого воротника Шанца).

Таблица 1

Группы обследованных космонавтов

| Группы космонавтов | Кол-во чел. | Возрастной диапазон, лет | Предварительный опыт пребывания в невесомости, сут | Интервал между КП, лет | Длительность КП, сут |
|--------------------|-------------|--------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
| Общая группа       | 32          | 35–54 (~45)              | 0–624                                              | 2–8                    | 125–215 (~175)       |
| Группа I           | 18          | 35–53 (~43)              | –                                                  | –                      | 125–199 (~176)       |
| Группа II          | 14          | 38–54 (~48)              | 129–624 (~342)                                     | 2–8 (~4)               | 125–215 (~175)       |

Примечание. В скобках приведены средние значения соответствующих диапазонов.

Таблица 2

Спонтанные движения глаз до и после КП

| Группы космонавтов  | До КП                        | 1-е сутки после КП                                   | 4–5-е сутки после КП                                 | 8–9-е сутки после КП               |
|---------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Группа I (18 чел.)  | в норме у всех, кроме одного | в норме – 22 %<br>повышение – 33 %<br>нистагм – 45 % | в норме – 50 %<br>повышение – 28 %<br>нистагм – 22 % | в норме – 67 %<br>повышение – 33 % |
| Группа II (14 чел.) | в норме у всех               | в норме – 58 %<br>повышение – 21 %<br>нистагм – 21 % | в норме – 79 %<br>повышение – 21 %                   | в норме у всех                     |

Таблица 3

Показатели вестибулярного нистагма до и после КП

| Показатель нистагма                                                                                                 | Фон                     | 1–2-е сутки<br>после КП       | 4–5-е сутки<br>после КП     | 8–9-е сутки<br>после КП |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                     | M ± σ<br>CV             | M ± σ<br>CV                   | M ± σ<br>CV                 | M ± σ<br>CV             |
| Группа I (нистагм у 15 космонавтов на 1–2-е сутки, у 9 космонавтов на 4–5-е сутки и у 2 космонавтов на 8–9-е сутки) |                         |                               |                             |                         |
| Относительная продолжительность (T <sub>ny</sub> ), %                                                               | Нистагм<br>отсутствовал | 47,3 ± 10,1 * ↑<br>21,4 % * ↑ | 32,9 ± 12,2 * ↓<br>37,1 % ↑ | 25,6 ± 14,3<br>55,9 %   |
| Частота (F <sub>ny</sub> ), Гц                                                                                      |                         | 3,2 ± 0,6 *<br>18,8 % * ↑     | 2,9 ± 0,7 *<br>24,1 % *     | 3,0 ± 0,9<br>30,0 %     |
| Амплитуда быстрой фазы (A <sub>ny</sub> ), град                                                                     |                         | 11.1 ± 3.4 *<br>30,6 % * ↑    | 9.4 ± 2.8 *<br>29,8 % *     | 8.7 ± 4.1<br>47,1 %     |
| Скорость медленной фазы (V <sub>ny</sub> ), град/с                                                                  |                         | 15,6 ± 7,0 *<br>44,9 % * ↑    | 12,4 ± 8,3 *<br>66,9 % * ↑  | 13.6 ± 6.0<br>44,1 %    |
| Группа II (нистагм у 4 космонавтов)                                                                                 |                         |                               |                             |                         |
| Относительная продолжительность (T <sub>ny</sub> ), %                                                               | Нистагм<br>отсутствовал | 28,3 ± 7,6 * ↑<br>26,9 % * ↑  | 19,1 ± 5,4 *<br>28,3 % *    | Нистагм<br>отсутствовал |
| Частота (F <sub>ny</sub> ), Гц                                                                                      |                         | 2,8 ± 0,5 * ↑<br>17,9 % * ↑   | 3,1 ± 0,8 *<br>25,8 % *     |                         |
| Амплитуда быстрой фазы (A <sub>ny</sub> ), град                                                                     |                         | 10,0 ± 4,1 * ↑<br>41,0 % * ↑  | 11,9 ± 3,7 *<br>31,1 % *    |                         |
| Скорость медленной фазы (V <sub>ny</sub> ), град/с                                                                  |                         | 11,7 ± 5,6 ↑<br>47,9 % * ↑    | 13,1 ± 6,2 *<br>47,3 % *    |                         |

Примечание. \* – достоверное отличие от фона и данных на 8–9-е сутки,  $p < 0,05$ ; ↑ или ↓ – достоверное отличие (увеличение или уменьшение) по сравнению с предыдущим срезом,  $p < 0,05$ .

Статический торсионный отолито-шейно-окулярный рефлекс (ОШОР). Исследование ОШОР заключалось в оценке амплитуды компенсаторного противовращения глазного яблока при наклонах головы и проводилось методом ВОГ при наклоне головы по звуковой команде поочередно к правому и левому плечу на угол 30°. Величина угла наклона головы

регистрировалась датчиками шлема ВОГ-комплекса и контролировалась с помощью специального угломера. В ходе выполнения теста космонавт поочередно совершал по 2 наклона головы к каждому плечу. Динамический вестибулошейно-окулярный рефлекс (ВШОР) и вестибулярная реактивность (ВР). ВШОР оценивали по величине амплитуды и

скорости компенсаторного противовращения глаз при вращении головой вокруг продольной оси тела (в горизонтальной плоскости) с частотой 0,125 Гц с закрытыми глазами (методом ЭОГ). Число итераций теста составляло от 6 до 9.

ВР оценивалась по характеру, интенсивности и количественным показателям нистагма, наслаивающегося на реакцию компенсаторного противовращения глаз в ходе теста на исследование ВШОР.

**Регистрация движений глаз и головы.** Для записи движений глаз методом ЭОГ использовался аппаратно-программный комплекс «ОкулоСтим» (совместная разработка специалистов ГНЦ РФ – ИМБП РАН и ООО «Научно-медицинской фирмы «Статокин» [1–3], включающий в себя окулотахогониограф: 4-канальный усилитель на постоянном токе с частотой дискретизации 250 Гц для регистрации движений глаз и внешний 3-осевой акселерометр, совмещенный с датчиком угловой скорости, с частотой дискретизации 100 Гц для регистрации движений головы. Итоговая точность регистрации и обработки данных ЭОГ составила  $\sim 0,5\text{--}1^\circ$ .

Для регистрации горизонтальных, вертикальных и торсионных движений глаз методом ВОГ использовался комплекс Chronos Vision ETD (фирма Chronos Vision GmbH, Германия) [5–6]. На голову космонавта надевался шлем, снабженный инфракрасными видеокамерами с частотой 200–400 Гц для регистрации движений глаз (точность  $<0,05^\circ$  по всем 3 компонентам) и 3-осевыми акселерометром и датчиком угловой скорости для регистрации движений головы.

При обработке глазодвигательных реакций оценивали:

- амплитуду компенсаторного торсионного противовращения глаз при статическом положении головы после наклона к плечу (амплитуда ОШОР) и коэффициент усиления ОШОР (куОШОР) – отношение угла торсионного компенсаторного противовращения глаз к углу наклона головы;

- коэффициент усиления ВШОР (куВШОР) – усредненное за период вращения головы отношение мгновенной угловой скорости противовращения глаз к мгновенной угловой скорости движения головы;

- временные, амплитудные, скоростные и частотные характеристики нистагменных реакций (в том числе амплитуду быстрой фазы нистагма  $A_{Ny}$ , скорость медленной фазы нистагма  $V_{Ny}$ , частоту нистагма  $F_{Ny}$ , относительную продолжительность нистагма  $T_{Ny}$  – отношение суммарной длительности нистагменных циклов к общей длительности теста).

Статистический анализ результатов исследования проводился средствами математического пакета MathWorks Matlab. Во всех случаях проверки статистических гипотез (нормальность распределений, гомогенность (равенство) дисперсий, достоверность

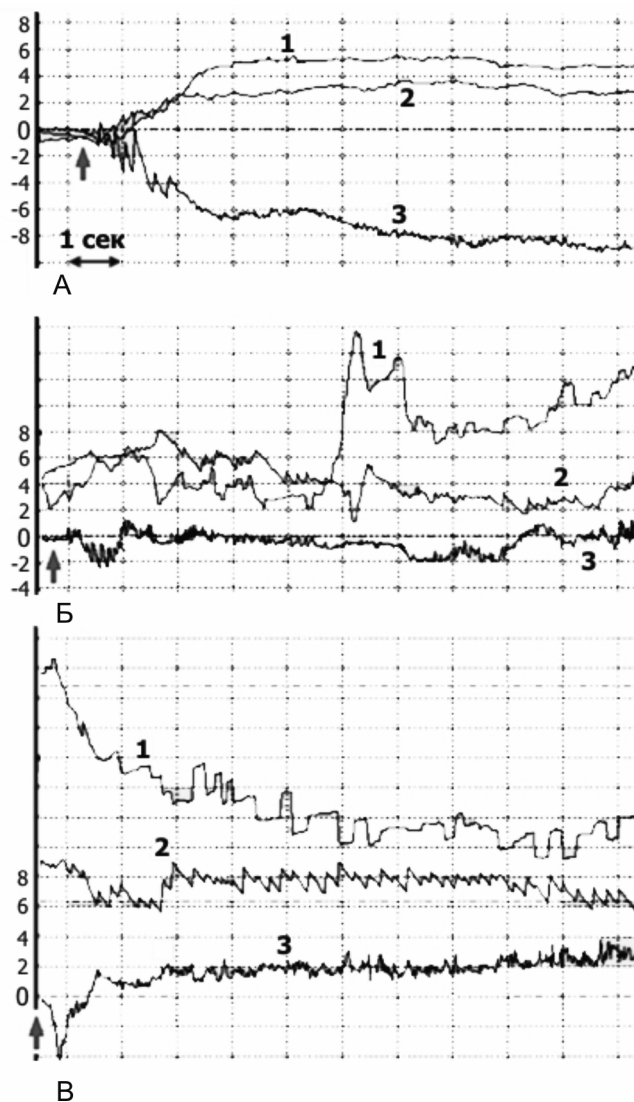


Рис. 1. ОШОР до и на 2-е сутки после КП.

А – до КП; Б – после КП (отсутствие ОШОР); В – после КП (инверсия ОШОР).

1 – горизонтальная ВОГ; 2 – вертикальная ВОГ; 3 – торсионная ВОГ; ↑ – момент наклона головы

различий и т.п.) уровень значимости  $\alpha$  составлял 0,05. Проверка гипотез о наличии статистически значимых изменений в значении показателей до и после полета осуществлялась с использованием как параметрических, так и непараметрических методов дисперсионного анализа:

- F-тест (ANOVA) для повторных измерений с множественными сравнениями выборок тестами Тьюки – Крамера и Ньюмена – Кейлса;

- критерий Фридмана (Friedman ANOVA) с парными сравнениями выборок тестами Уилкоксона и Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Нормальность распределений проверялась с помощью теста Lilliefors, гомогенность дисперсий – с



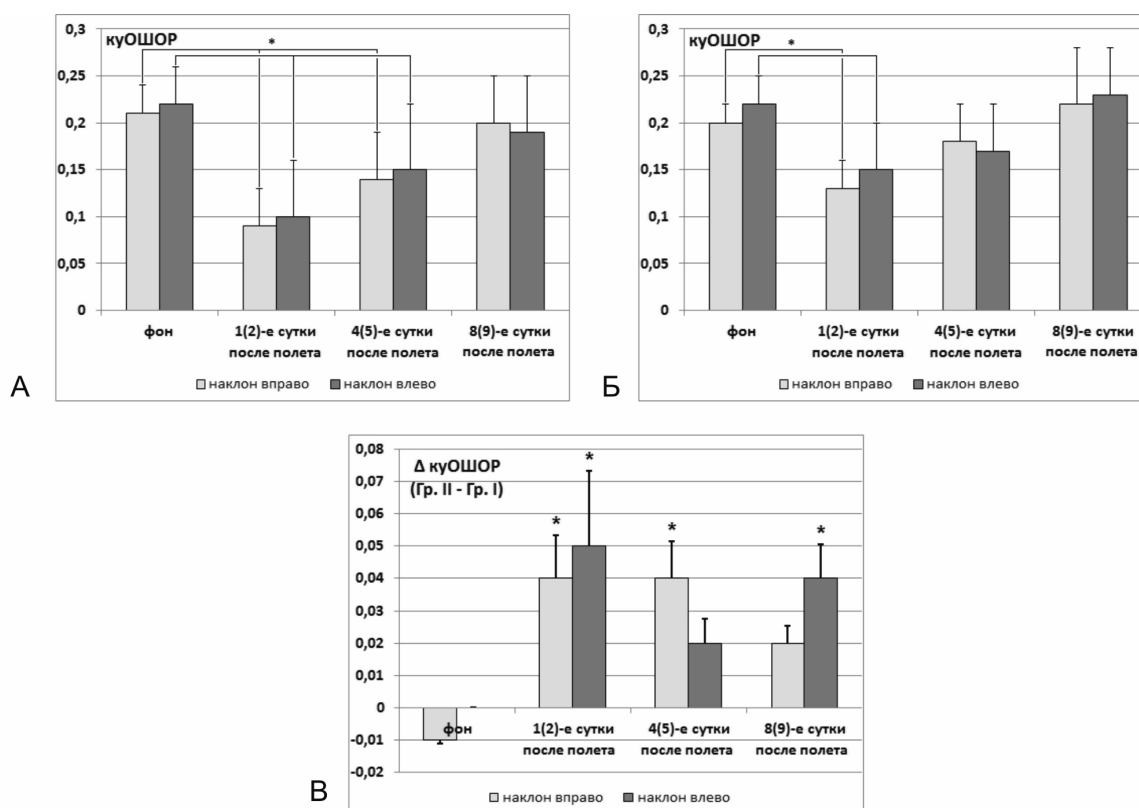


Рис. 2. КуОШОР до и после КП.

А – группа I; Б – группа II; В – разница между группами I и II (Δ KuOSHOP); \* – достоверное отличие от фона,  $p < 0,05$

помощью теста Levene, наличие (отсутствие) парных корреляций между исследуемыми показателями – с помощью критериев корреляции Пирсона и Спирмена.

### Результаты и обсуждение

Анализ общей группы космонавтов выявил статистически значимые различия между пред- и послеполетными данными [1–3]. Однако в связи с высокой вариабельностью выборки был проведен анализ групп I и II по отдельности, выявивший статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни).

**Спонтанные движения глаз.** До КП все космонавты, за исключением 1, имели стабильную окулограмму. У 1 космонавта из группы I при взоре в центр был зарегистрирован нистагм взора как в горизонтальном, так и в вертикальном отведении ( $A_{Ny} = 2,5 \pm 0,3^\circ$ ;  $V_{Ny} = 4,3 \pm 0,8$  град/с;  $F_{Ny} = 0,5 \pm 0,04$  Гц).

Оценка СДГ до и после КП представлена в табл. 2.

В группе I на 1-2-е сутки после полета СДГ была в норме у 22 % космонавтов; у 33 % – повышение СДГ в виде плавающих (так называемых slow wave drifts) и саккадических, преимущественно квадрикулярной формы (так называемых square wave jerks), движений глаз; у оставшихся 45 % – спонтанный

нистагм ( $A_{Ny} = 3,8 \pm 0,6^\circ$ ;  $V_{Ny} = 6,5 \pm 0,8$  град/с;  $F_{Ny} = 1,5 \pm 0,1$  Гц;  $T_{Ny} = 18,6 \pm 7,1$  %) и нистагм взора ( $A_{Ny} = 3,1 \pm 0,7^\circ$ ;  $V_{Ny} = 3,7 \pm 0,8$  град/с;  $F_{Ny} = 0,6 \pm 0,1$  Гц;  $T_{Ny} = 34,9 \pm 12,5$  %).

На 4–5-е сутки после полета СДГ в норме у 50 % космонавтов группы I, у 28 % – повышение СДГ, у оставшихся 22 % – нистагм взора ( $A_{Ny} = 2,8 \pm 0,7^\circ$ ;  $V_{Ny} = 3,4 \pm 0,6$  град/с;  $F_{Ny} = 0,4 \pm 0,09$  Гц;  $T_{Ny} = 16,1 \pm 7,7$  %).

На 8–9-е сутки после полета СДГ в норме у 67 % космонавтов группы I, у оставшихся 33 % – повышение СДГ саккадического и плавающего характера с полным восстановлением СДГ на 13–14-е сутки.

В группе II на 1–2-е сутки после полета СДГ в норме у 58 % космонавтов, у 21 % – повышение СДГ, у оставшихся 21 % – спонтанный нистагм ( $A_{Ny} = 4,1 \pm 0,9^\circ$ ;  $V_{Ny} = 6,2 \pm 1,0$  град/с;  $F_{Ny} = 1,3 \pm 0,1$  Гц;  $T_{Ny} = 12,3 \pm 8,6$  %) и нистагм взора ( $A_{Ny} = 3,3 \pm 0,8^\circ$ ;  $V_{Ny} = 3,8 \pm 0,9$  град/с;  $F_{Ny} = 0,7 \pm 0,1$  Гц;  $T_{Ny} = 22,4 \pm 9,0$  %).

На 4–5-е сутки после полета СДГ в норме у 79 % космонавтов группы II, у оставшихся 21 % – повышение СДГ. На 8–9-е сутки после полета СДГ были в норме у всех космонавтов группы II.

Сравнительный анализ групп I и II показал, что наиболее выраженные изменения СДГ наблюдались у космонавтов группы I, начиная с 1–2-х суток

после КП вплоть до 8–9-х и, в ряде случаев, 13–14-х суток. СДГ космонавтов группы II возвращались к фоновым данным на 4–5-е сутки после КП.

Нативные кривые, иллюстрирующие СДГ до и после КП, представлены авторами ранее [1–3].

*Статический торсионный отолито-шейно-окулярный рефлекс.* До КП амплитуда компенсаторного противовращения глаз находилась в пределах физиологической нормы – 4–8°. Рефлекс был симметричен, за исключением 1 космонавта, у которого при наклоне головы влево угол противовращения составлял 4°, при наклоне вправо – 7°.

В группе I на 1–2-е сутки после КП у 33 % космонавтов наблюдалось отсутствие ОШОР (отсутствие торсионного компенсаторного противовращения глаз), у 22 % – инверсия ОШОР (торсионное вращение глаз при наклоне головы к плечу было в сторону наклона головы), у оставшихся 45 % – достоверное снижение амплитуды противовращения глаз в 2–2,5 раза. В группе I ОШОР в пределах нормы на 1–2-е сутки после КП не наблюдался.

На 4–5-е сутки после полета ОШОР в норме у 45 % космонавтов группы I, у 55 % – снижен. На 8–9-е сутки после полета ОШОР в норме у 72 % космонавтов группы I, у 28 % – снижен ОШОР, вплоть до 13–14-х суток после КП.

В группе II на 1–2-е сутки после КП у 29 % космонавтов наблюдался нормальный ОШОР (без достоверных отличий с фоном), у 64 % – достоверное снижение амплитуды противовращения глаз, и у оставшихся 7 % – отсутствие ОШОР.

На 4–5-е сутки после полета ОШОР в норме у 79 % космонавтов группы II, у 21 % – снижен. На 8–9-е сутки после полета ОШОР был в норме у всех космонавтов группы II.

Таким образом, атипичная форма ОШОР (инверсия или отсутствие торсионного компенсаторного противовращения глаз, рис. 1) на 1–2-е сутки после полета была характерна для космонавтов группы I, не имевших предварительного опыта КП.

Для количественного анализа послеполетных изменений ОШОР использовался коэффициент усиления (куОШОР), динамика послеполетных изменений которого представлена на рис. 2.

Проведенный статистический анализ выявил достоверное снижение куОШОР в группе I на 1–2-е и 4–5-е сутки после КП по сравнению как с фоном, так и с данными 8–9-х суток.

В группе II достоверное снижение куОШОР наблюдалось только на 1–2-е сутки после КП.

Сравнительный анализ коэффициента вариации (CV) куОШОР групп I и II показал, что разброс

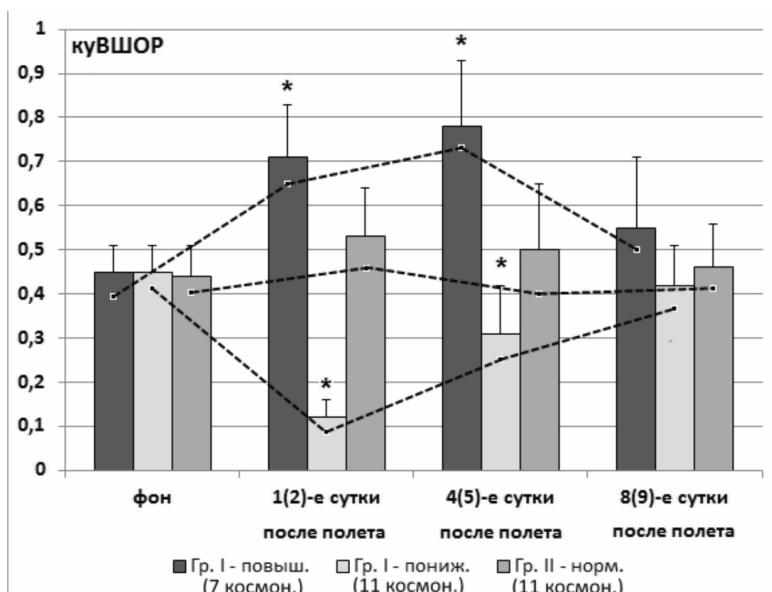


Рис. 3. КуВШОР до и после КП.

□ – медиана выборки; \* – достоверное отличие от фона,  $p < 0,05$

показателя куОШОР в группе II был в 1,5–2 раза меньше, чем в группе I. Достоверное повышение CV куОШОР после КП наблюдалось в обеих группах, вплоть до 8–9-х суток после КП, что указывает на высокую послеполетную вариабельность амплитуды торсионного компенсаторного противовращения.

На рис. 2 также представлена разница между куОШОР в группах I и II ( $\Delta$ куОШОР), которая показывает различие в процессах послеполетной реадaptации ОШОР при отсутствии и наличии предварительного опыта КП.

Как видно из рисунка,  $\Delta$ куОШОР находился в пределах 0,02–0,05 начиная с 1–2-х суток после КП, вплоть до 8–9-х суток. Это означает, что у космонавтов группы II наблюдалось торсионное компенсаторное противовращение глаз с амплитудой в среднем на  $\sim 1^\circ$  выше амплитуды в группе I. Проведенное межгрупповое сравнение куОШОР (тест Манна – Уитни) показало наличие достоверных отличий между куОШОР в группах I и II вплоть до 8–9-х суток после КП.

*Динамический вестибулошейно-окулярный рефлекс и вестибулярная реактивность.* Для анализа послеполетных изменений ВШОР использовался коэффициент усиления (куВШОР). До полета куВШОР был в пределах физиологической нормы 0,4–0,5 у всех космонавтов.

После КП по характеру куВШОР космонавты группы I были разделены на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе (39 % космонавтов), начиная с 1–2-х суток после полета куВШОР резко повысился до 0,7–0,8. Повышение куВШОР было обусловлено либо снижением скорости вращения головы вокруг продольной оси тела, либо повышением скорости

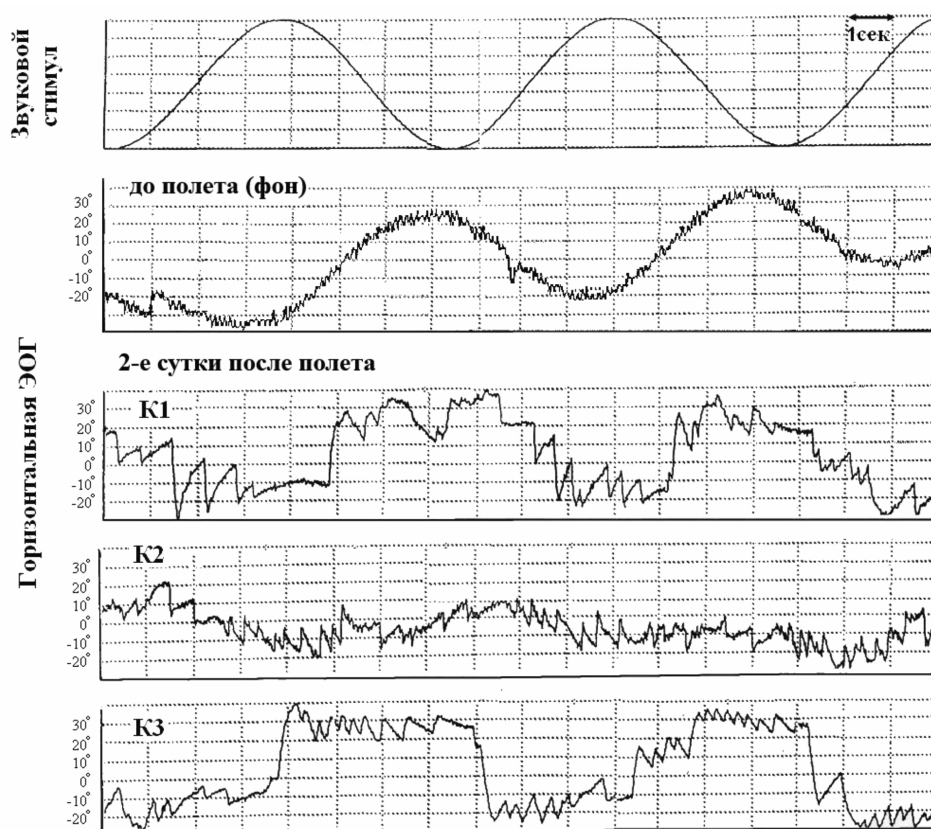


Рис. 4. ВШОР и ВР до и после КП.

Ось абсцисс (X) – время теста, с; ось ординат (Y) – горизонтальная ЭОГ, град

противовращения глаз. Во 2-й подгруппе (61 % космонавтов) куВШОР был резко снижен до 0,1–0,15 или практически равен нулю из-за отсутствия реакции компенсаторного противовращения глаз. Достоверные изменения куВШОР в обеих подгруппах группы I наблюдались вплоть до 8–9-х суток после КП.

КуВШОР был в норме у 78 % космонавтов группы II, начиная с 1–2-х суток, исключая 2 космонавтов, у которых он был незначительно повышен, и 1 космонавта, у которого он был снижен.

Анализ коэффициента вариации (CV) куВШОР показал, что достоверное повышение вариабельности куВШОР наблюдается в обеих группах вплоть до 8–9-х суток после КП. При этом наиболее выраженное повышение CV после КП наблюдается у космонавтов группы I с пониженным куВШОР.

Динамика послеполетных изменений куВШОР в группах I и II представлена на рис. 3.

Вестибулярная реактивность (ВР) оценивалась по характеру, интенсивности и количественным показателям нистагма, наслаивающегося на реакцию компенсаторного противовращения глаз в ходе теста на исследование ВШОР.

На рис. 4 представлены фрагменты нативных кривых при вращении головы до и на 2-е сутки после

КП у 3 космонавтов обеих групп. Регистрируется выраженный нистагм как на фоне компенсаторного противовращения глаз (космонавты K1 и K3), так и при практическом отсутствии противовращения глаз (космонавт K2).

До КП только у 9 % из всех обследованных космонавтов (2 из группы I и 1 из группы II) активные вращения головой сопровождались единичным нистагмом, у остальных космонавтов нистагм отсутствовал.

Показатели вестибулярно-индуцированного нистагма, наслаивающегося на реакцию компенсаторного противовращения глаз в ходе теста на исследование ВР и ВШОР, представлены в табл. 3.

В группе I у 83 % космонавтов на 1–2-е сутки после КП, у 50 % на 4–5-е сутки и у 11 % на 8–9-е сутки регистрировалось усиление интенсивности вестибулярно-индуцированного нистагма ( $T_{Ny} \sim 30\text{--}50\%$ ,  $F_{Ny} \sim 3\text{ Гц}$ ,  $A_{Ny} \sim 9\text{--}11^\circ$ ,  $V_{Ny} \sim 12\text{--}16\text{ град/с}$ ), направление которого зависело от направления движения головы. Нистагм регистрировался как при наличии нормального ВШОР, так и на фоне резкого снижения амплитуды компенсаторного противовращения глаз. Повышение ВР и достоверные изменения показателей вестибулярного нистагма наблюдались у данных космонавтов вплоть

до 8–9-х суток. У оставшихся космонавтов группы I ВР соответствовала фону и нистагм практически отсутствовал.

В группе II у 28 % космонавтов повышение ВР и четко выраженный нистагм наблюдались на 1–2-е и 4–5-е сутки после КП с нормализацией ВР на 8–9-е сутки. У оставшихся космонавтов ВР соответствовала фону в ходе всего послеполетного периода.

Хотя частота нистагма и его амплитудно-скоростные показатели на 1–2-е и 4–5-е сутки после КП у космонавтов групп I и II практически не отличались, относительная продолжительность нистагма  $T_{ny}$  в группе I была в 1,5–2 раза больше по сравнению с группой II.

Кроме статистического анализа достоверности различий в значениях исследуемых показателей до и после КП, был проведен также и корреляционный анализ для выявления наличия или отсутствия прямых (линейных) связей между риадаптационными изменениями показателей состояния отдельных уровней вестибулярной системы.

У космонавтов группы I была выявлена отрицательная корреляция между показателями ОШОР и ВШОР/ВР (вестибулярного нистагма) начиная с 1–2-х суток после КП вплоть до 8–9-х суток ( $r = -0,6 \dots -0,8$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ и сопоставление групп I и II дал возможность оценить влияние фактора повторных КП и выявить ряд статистически значимых послеполетных изменений исследуемых показателей, не найденных при анализе общей группы.

Достоверному улучшению показателей вестибулярной функции и сокращению времени их послеполетного восстановления у космонавтов, имеющих предварительный опыт КП, можно дать следующее объяснение.

В вестибулярной физиологии известно явление, названное «угасанием» (в отечественной литературе принято пользоваться термином «привыкание») [7, 8]. Описанию угасания вестибулярных рефлексов, прежде всего вестибулярного нистагма, посвящено множество исследований. Угасание нистагма описано у человека, обезьяны, кошки, кролика, голубя [7, 8]. Эта реакция зависит от центральных механизмов, локализация которых пока точно не известна, хотя есть мнения, что ответственными за угасание могут быть мозжечок, кора головного мозга и стволовые образования [9]. Угнетение вестибулярных рефлексов (нистагма) трактуется как следствие центрального торможения окуломоторных реакций, обусловленное нарушением взаимоотношений афферентных систем, участвующих в реализации вестибулярных реакций [10].

Таким образом, достоверные различия в вестибулярных реакциях в группах космонавтов с наличием и отсутствием предварительного опыта космических полетов и сокращение времени их

послеполетного восстановления могут быть объяснены феноменом «привыкания».

### Выводы

Повторное пребывание в длительном КП приводит к резкому, статистически значимому сокращению периода риадаптации вестибулярной функции.

У космонавтов группы I (впервые находившихся в длительном КП) после полета наблюдается:

- повышение реактивности полукружных каналов вестибулярного входа;
- снижение уровня тонической (статической) вестибулярной возбудимости;
- атипичные нарушения вестибулярной функции (инверсия или отсутствие ОШОР, отсутствие ВШОР);

– изменение характера взаимодействия отолитов и полукружных каналов (угнетение отолитовой функции сопровождается повышением динамической реактивности вестибулярной системы с наличием отрицательной корреляции между исследуемыми показателями:  $r = -0,6 \dots -0,8$ ;  $p < 0,05$ ).

У космонавтов группы II (имевших предварительный опыт длительного пребывания в невесомости) значимые изменения в состоянии вестибулярной функции наблюдаются только на 1–2-е сутки после КП.

*Исследование выполнено специалистами лаборатории «Вестибулярная физиология» ГНЦ РФ – ИМБП РАН за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00167).*

### Список литературы

1. Корнилова Л.Н., Наумов И.А., Сагалович С.В., Решке М. Вестибулярная функция и следящие движения глаз после длительных космических полетов // Космическая биология и медицина: В 2 т. Т. 2. Медико-биологические исследования на российском сегменте МКС. М., 2011. С. 124–166.
- Kornilova L.N., Naumov I.A., Sagalovich S.V., Reschke M. Vestibular function and visual tracking after prolonged spaceflights // Space biology and medicine: In 2 v. V. 2. Biomedical studies on the Russian segment of the ISS. Moscow, 2011. P. 124–166.
2. Kornilova L.N., Naumov I.A., Azarov K.A., Sagalovich V.N. Gaze control and vestibular-cervical-ocular responses after prolonged exposure to weightlessness // Aviat. Space and Environ. Med. 2012. V. 83. № 12. P. 1123–1134.
3. Корнилова Л.Н., Наумов И.А., Козловская И.Б. Нейросенсорные исследования вестибулярной функции человека // Космическая медицина и биология: Сб. науч. ст. / А.И. Григорьев, И.Б. Ушаков, ред. Воронеж, 2013. С. 278–297.



Kornilova L.N., Naumov I.A., Kozlovskaya I.B. Neurosensory studies of human vestibular function // *Space Medicine and Biology: Collected articles* / A.I. Grigoriev, I.B. Ushakov, eds. Voronezh, 2013. P. 278–297.

4. Патент РФ № 2307575, МПК А61В3/113. Компьютерный способ комплексной оценки состояния вестибулярной функции, межсенсорных взаимодействий и следящей функции глаз / Корнилова Л.Н., Алехина М.И., Сагалович С.В., Козловская И.Б.; заявитель и патентообладатель ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Заявл. 18.11.2005; опубл. 10.10.2007.

Russian Federation patent № 2307575. Computerized method of comprehensively assessing the state of vestibular function, sensory interactions, and the eye tracking function / Kornilova L.N., Alekhina M.I., Sagalovitch S.V., Kozlovskaya I.B.; applicant and patentee SSC RF – IBMP RAS. Declared 18.11.2005; published 10.10.2007.

5. Clarke A.H., Teiwes W., Scherer H. Evaluation of the torsional VOR in weightlessness // *J. of Vestibular Res.* 1993. V. 3. № 3. P. 207–218.

6. Clarke A.H., Kornilova L. Ocular torsion response to active headroll movement under one-g and zero-g conditions // *Ibid.* 2007. V. 17. № 2–3. P. 99–111.

7. Курашвили А.Е., Бабияк В.И. Физиологические функции вестибулярной системы. Ленинград, 1975.

Kurashvili A.E., Babiyak V.I. Physiological functions of the vestibular system. Leningrad, 1975.

8. Шипов А.А. Электронистагмографические исследования процессов компенсации и привыкания в вестибулярной системе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1970.

Shipov A.A. Electronystagmographical studies of processes of compensation and adaptation in the vestibular system: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata biologicheskikh nauk. Moscow, 1975.

9. Highstein S.M., Fay R.R., Popper A.N. *The Vestibular System*. Springer, 2004.

10. Wolfe J.W. Evidence for control of nystagmic habituation by foliumtuber vermis and fastigial nuclei // *Acta Otolaryngol.* 1968. V. 231. P. 1–48.

Поступила 23.04.2015

## VESTIBULAR FUNCTION AFTER REPEATED SPACE FLIGHTS

**Naumov I.A., Kornilova L.N., Glukhikh D.O., Pavlova A.S., Khabarova E.V., Ekimovsky G.A., Vasin A.V.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 33–40

*Results of the vestibular function testing of 32 cosmonauts on return from repeated 125- to 215-day space flights (SF) on the International space station are presented. The cosmonauts were tested twice before flight (baseline data collection) and on days 1–2, 4–5 and 8–9 after landing. Electro- and video-oculography were used to register simultaneously eye and head movements. It was found that deadaptation following a repeated stay in long-duration SF takes statistically much shorter time. Most often, atypical vestibular disorders and changed patterns of the otolith-semicircular canal interaction are observed in cosmonauts who have made their maiden flights to microgravity.*

Key words: vestibular system, otolith-cervico-ocular reflex, vestibular-cervico-ocular reflex, vestibular reactivity, microgravity.

УДК 576.5

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ СТРОМАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ C57BL/6N ПОСЛЕ ПОЛЕТА НА БИОСПУТНИКЕ «БИОН-М1»

Маркина Е.А., Бобылева П.И., Андрианова И.В., Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б.

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

*Проведена оценка числа КОЕ-ф, пролиферативной активности и спонтанного дифференцировочного потенциала стромальных клеток костного мозга из большеберцовой кости мышей C57BL/6N после длительного космического полета (КП) на биоспутнике «Бион-М1» и последующей реадaptации к земной силе тяжести. Число КОЕ-ф, пролиферативная активность и спонтанная адипо- и остеодифференцировка стромальных клеток костного мозга мышей полетной группы не отличались от группы виварного контроля. Однако после 7 сут реадaptации выявлено снижение пролиферативной активности и адгезивных свойств стромальных клеток костного мозга. Полученные результаты показывают, что факторы КП не оказывают повреждающего воздействия на стромальный дифферон костного мозга мышей. Снижение активности стромальных клеток в период 7-суточной реадaptации свидетельствует о декомпенсации функций клеток стромального дифферона в условиях земной гравитации.*

Ключевые слова: биоспутник «Бион-М1», мыши C57BL/6N, стромальные предшественники костного мозга, КОЕ-ф, пролиферативная активность, остеодифференцировка, адиподифференцировка.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 41–48.

Исследования на биоспутниках позволяют более полно понять механизмы изменений в живых организмах при действии факторов космического полета (КП). Данные, полученные в экспериментах на биоспутниках серии «Космос», «Бион», показали, что изменения во время КП, как следствие адаптации к космическим условиям, в большинстве своем обратимы [1]. В первую очередь это касалось органов, участвующих в активных локомоциях, и сердечно-сосудистой системы [2, 3]. Также в этот процесс были вовлечены вестибулярная, эндокринная, репродуктивная системы и органы кроветворения, в частности, было обнаружено торможение эритропоэза, усиление гранулоцитопоэза, появление недифференцированных клеток в костном мозге [4].

В отличие от гемопоэтического дифферона, данных относительно реакции стромальных клеток после экспериментов на биоспутниках пока немного. Результаты программы «Бион» (1983) показали

снижение количества остеобластов при сохранении числа остеокластов, угнетение периостального ремоделирования в трубчатых костях [5, 6]. Кроме того, было выявлено уменьшение числа костно-мозговых стромальных прогениторных клеток (КОЕ-ф) у крыс после полета [7]. Более поздние исследования на борту Международной космической станции (НАСА, миссия STS-131, 2010) показали, что в условиях микрогравитации угнетается дифференцировка мезенхимальных и гемопоэтических стромальных клеток, что сопровождается увеличением числа малодифференцированных предшественников. Молекулярно-генетические исследования выявили снижение экспрессии маркерных генов мезенхимальных и гемопоэтических клеток костного мозга, без снижения экспрессии ранних маркеров «стволовости» [8]. Воздействие факторов КП также приводит к снижению уровня ранних остеогенных предшественников костного мозга мышей, из-за чего нарушается костный гомеостаз. Было показано, что в этих условиях происходит замедление клеточного цикла остеобластов и усиление остеокит-опосредованного остеолизиса [9]. Тем не менее многие вопросы, связанные с потенциалом малодифференцированных стромальных предшественников, локализованных в костном мозге, остаются открытыми.

Ранее мы охарактеризовали тотальную популяцию кариоцитов костного мозга из большеберцовой кости мышей C57BL/6N, оценив количество, жизнеспособность и иммунофенотип этих клеток после длительного КП на биоспутнике «Бион-М1» и последующей реадaptации [10]. Задачей данного исследования было охарактеризовать особенности морфологии и функциональной активности клеток стромального дифферона костного мозга мышей линии C57BL/6N после КП и периода реадaptации к земным условиям в первичной культуре в модели *ex vivo*.

### Методика

Исследование проведено в рамках комплексной программы по проекту «Бион-М1» (2013). Характеристика животных, а также их подготовка, условия содержания, ввод и вывод животных из

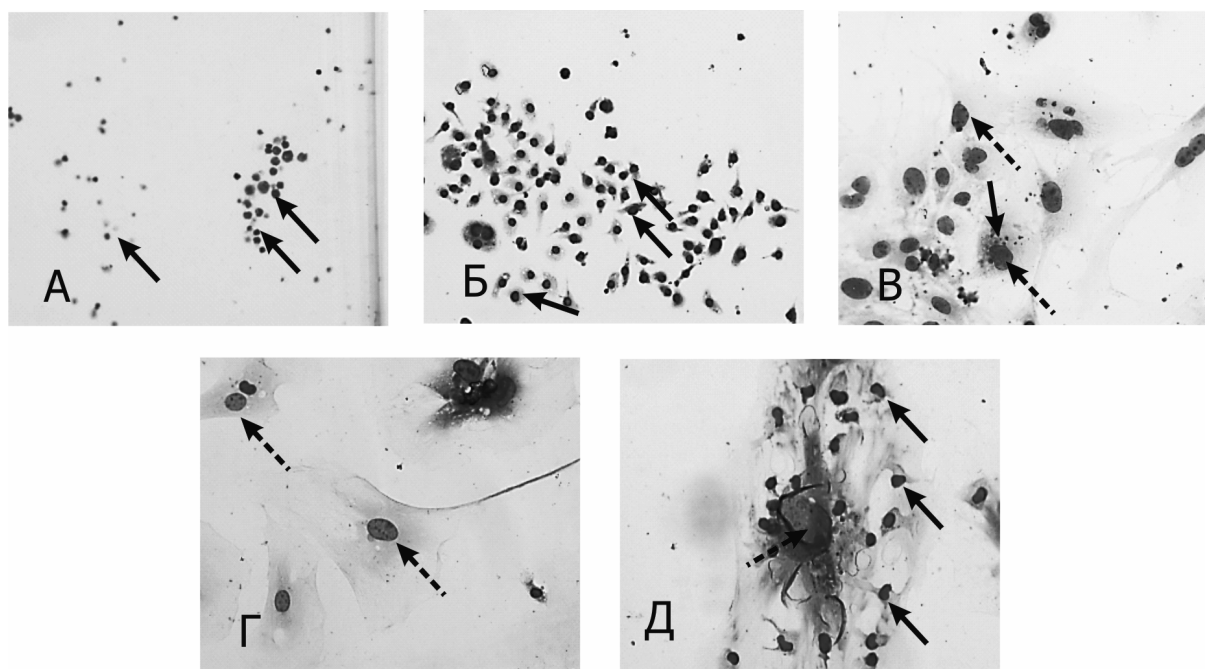


Рис. 1. Типы клеток в первичной культуре костного мозга мышей C57BL/6N: А, Б – гемопоэтические клетки; В–Д – клетки стромального дифферона. Окраска по Романовскому – Гимзе, увеличение 400.

А – стрелками указаны клетки 10–30 мкм; Б – стрелками указаны клетки 20–50 мкм; В, Г – стрелками указаны клетки размером 50–150 мкм с 1, реже 2 ядрами (пунктирные стрелки), в которых четко визуализировались от 3 и более ядрышек (сплошные стрелки), стрелками указаны крупные клетки (500 –700 мкм); Д – клеточные ассоциации (350–500 мкм). Большая центральная клетка (пунктирная стрелка), которая несет на себе разное число (от 5 до 30) мелких клеток с одним очень плотным ядром, практически без цитоплазмы (сплошные стрелки)

эксперимента описаны в статье [11]. Для проведения данного исследования были взяты самцы мышей линии C57BL/6N из следующих групп: полет (П) – животные после 30-х суток полета на биоспутнике по околоземной орбите (n=5), контроль к полету (виварный контроль – ВК) (n=8), реадaptация после полета (П-в) (n=5), контроль к восстановлению после полета (виварный контроль – ВК-в) (n=6) [10]. При статистической обработке результатов данные групп ВК и ВК-в были объединены (ВК). В группе синхронного наземного контрольного эксперимента в бортовой аппаратуре БИОС-МЛЖ 01 животных разделили на следующие группы: синхронный эксперимент (С) – животные после 30-суточного наземного контрольного эксперимента в бортовой аппаратуре (n=7), контроль к синхронному эксперименту (ВК(с)) – виварный контроль (n=9), восстановление после синхронного эксперимента (С-в) – животные после 7-суточной реадaptации (n=3), контроль к восстановлению после синхронного эксперимента (ВК-в(с)) – виварный контроль (n=4). Данные групп ВК(с) и ВК-в(с) объединены (ВК(с)).

Из большеберцовой кости животных получали суспензию ядродержащих клеток костного мозга по общепринятой методике [12]. Для подсчета клеток к клеточной суспензии добавляли лизирующий буфер

в соотношении 1:10, инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. После полного лизиса эритроцитов проводили подсчет клеток в гемоцитометре и их пулирование для дальнейшего культивирования [10]. Культивирование клеток осуществляли в среде  $\alpha$ -МЕМ с 2 мМ глутамин (Gibco, США), содержащей 20 % эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина («ПанЭко», Россия) в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе (Sanyo, Япония) согласно протоколу [12]. В работе использовались клетки первичной культуры.

Для определения числа КОЕ-ф суспензию мононуклеаров костного мозга высевали в плотности  $4 \cdot 10^4$  кл/см<sup>2</sup> в чашки Петри. Число колоний подсчитывали на 14-е сутки культивирования после окраски 0,5 %-ным раствором кристаллвиолета в метаноле в течение 5 мин.

Для оценки уровня спонтанной адипо- и остеодифференцировки мононуклеары костного мозга были посажены с плотностью  $22 \cdot 10^5$  кл/см<sup>2</sup>. На 7-е сутки культивирования гистохимически выявляли активность щелочной фосфатазы – раннего маркера остеодифференцировки, используя набор Alkaline Phosphatase Kit (Sigma-Aldrich, США). Коммитирование клеток в адипонаправлении определяли, выявляя наличие липидных включений в цитоплазме после окраски Oil Red O (Sigma, США).

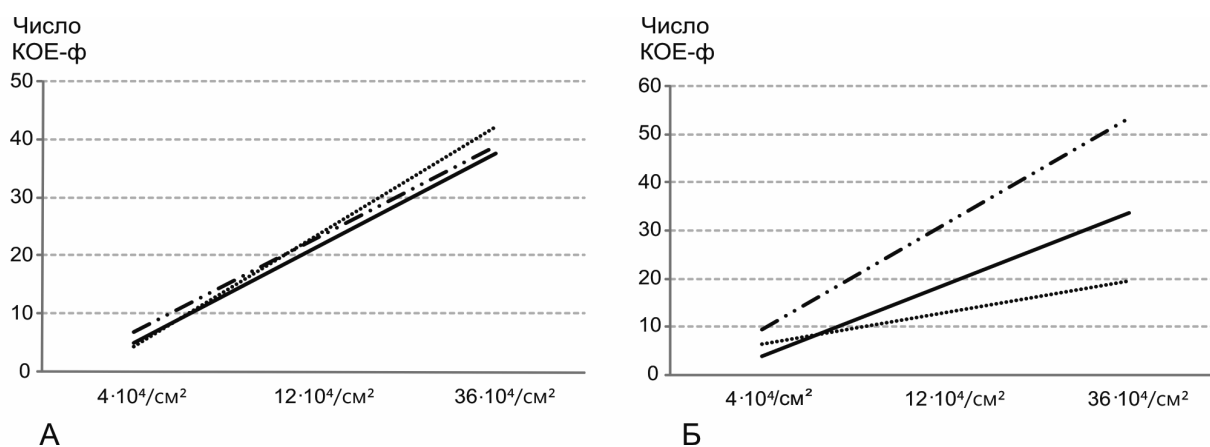


Рис. 2. Зависимость числа КОЕ-ф от плотности посадки клеток.

А – полетный эксперимент: — BK; - - - - - П; ..... П-в;

Б – синхронный эксперимент: — BK(c); - - - - - С; ..... С-в

Морфометрию и подсчет культивируемых клеток проводили на световом фазово-контрастном микроскопе (Nikon Eclipse TiU, Япония) с помощью программы Sigma Scan Pro 5 (SPSS, США). Для оценки пролиферативной активности мононуклеаров костного мозга определяли число удвоений популяций (PD). Расчет проводили по формуле  $PD = \log_2(N/N_0)$ , где  $N_0$  и  $N$  – начальное и конечное количество клеток.

Для выявления клеточных антигенов использовали метод прямого иммуноцитохимического окрашивания с использованием моноклональных антител, конъюгированных с фикоэритрином (PE) против CD45, CD34, CD90.1 (Thy1) антигенов (Biolegend, США). В качестве изотипического контроля использовали IgG, конъюгированные с PE (Biolegend). Препараты анализировали на конфокальном микроскопе LSM 780 (Carl Zeiss, Германия) совместно с докт. мед. наук С.В. Буравковым (факультет фундаментальной медицины МГУ).

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7.0, используя непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

*Морфология клеток костного мозга большеберцовой кости мышей линии C57BL/6N.* Для морфологического анализа клетки костного мозга мышей были окрашены по Романовскому – Гимзе на 3, 7, 10 и 14-е сутки культивирования. На 3-и сутки культура в основном была представлена мелкими клетками с одним ядром (10–30 мкм), практически лишенными цитоплазмы (рис. 1, А). На 7-е и последующие сутки можно было четко выделить 2 группы клеток: 1-я – клетки, фенотипически схожие с клетками

гемопоэтического ряда, – малые (20–50 мкм), с одним компактным ядром, низким ядерно-плазменным отношением и 1 или 2 отростками (см. рис. 1, Б); 2-я – типичные представители стромального дифферона – клетки с отростками, имеющие большое ядро с ядрышками, характеризующиеся высоким ядерно-плазменным отношением. Среди стромальной популяции можно было выделить клетки средних размеров (50–150 мкм) с 1, реже 2 ядрами, в которых четко визуализировались от 3 и более ядрышек, хорошо выраженной цитоплазмой и разным числом коротких отростков (см. рис. 1, В); крупные клетки (500–700 мкм) с 1 или 2 ядрами, гетерогенными по оптической плотности, с длинными, хорошо структурированными отростками (см. рис. 1, Г). Кроме того, были выявлены клеточные ассоциации (350–500 мкм), состоящие из большой центральной клетки с 1 или 2 ядрами, которая несет на себе разное число (от 5 до 30) мелких клеток с одним очень плотным ядром, практически без цитоплазмы, так называемые клетки-няньки [13] (см. рис. 1, Д).

После 2 нед культивирования для уточнения принадлежности к гемальным или стромальным предшественникам клетки костного мозга были окрашены антителами против CD45-, CD34- и CD90.1-антигенов, после чего проанализированы при помощи конфокального микроскопа. Мелкие клетки с низким ядерно-плазменным соотношением были CD45-положительны. В клеточных ассоциациях CD45-маркер был обнаружен на мелких клетках и отсутствовал на поверхности крупных клеток. Таким образом, «клетки-няньки» представляют собой аналог ниши, образованной стромальными клетками для гемопоэтических клеток [14]. CD90.1-антиген был выявлен на клетках стромального фенотипа с большим ядром, высоким ядерно-плазменным отношением и разным числом отростков.



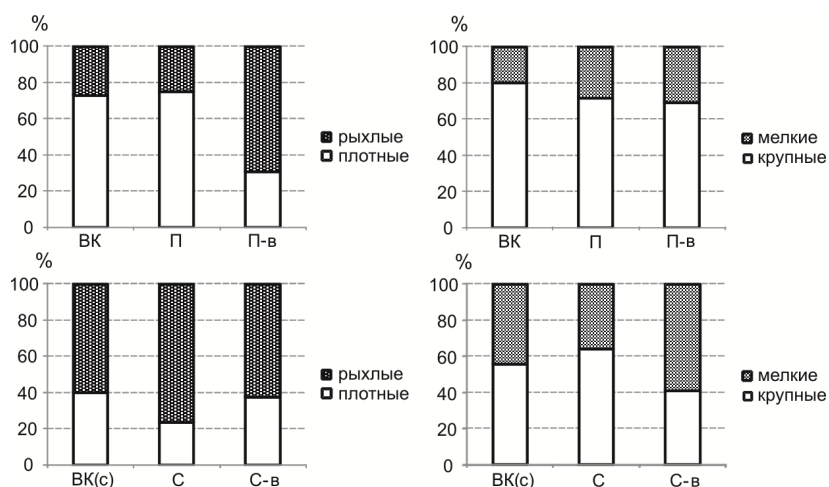


Рис. 3. Типы КОЕ-ф в культуре клеток костного мозга разных экспериментальных групп

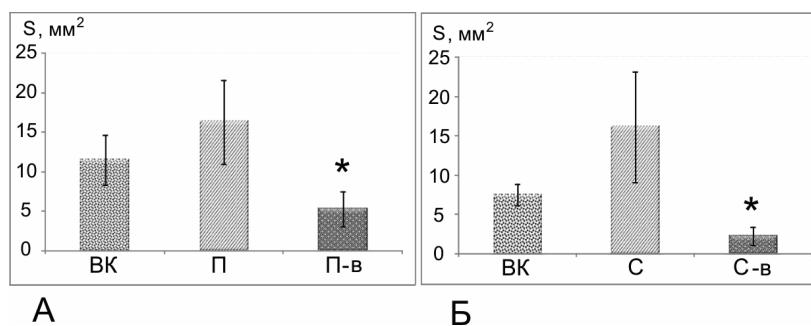


Рис. 4. Площадь, занятая клетками костного мозга мышей C57BL/6N (плотность посадки  $12 \cdot 10^4$  кл/см<sup>2</sup>) на 14-е сутки культивирования. А – полетный эксперимент; Б – синхронный эксперимент

В полетной группе (П) к 10-м суткам культивирования наблюдалось превалирование стромальных клеток среднего размера, небольшое количество крупных стромальных клеток и практическое отсутствие гемопоэтических клеток, а также «клеток-нянек» по сравнению с контрольной группой (БК), в которой на данном сроке было достаточно много «клеток-нянек» и клеток гемопоэтического ряда. В группе восстановления после КП (П-в) морфологическая картина была аналогична контрольной группе (БК). Клеточный состав контрольных групп полетного (БК) и наземного (БК(с)) экспериментов был схожим. В группах наземного эксперимента клеточные популяции экспериментальных групп С, С-в, морфологически не отличались от клеток контрольной группы БК(с).

**КОЕ-ф.** Число КОЕ-ф полетных ( $6 \pm 1$ ) и синхронных групп ( $7 \pm 2$ ) не отличалось от значений соответствующих контрольных групп ( $7 \pm 2$ ) и ( $5 \pm 1$ ). В группе С-в число КОЕ-ф ( $8 \pm 0$ ) было достоверно больше по сравнению с контрольной группой ( $5 \pm 1$ ).

При посадке, с плотностью в 3 и 9 раз превышающей обычно используемую ( $4 \cdot 10^4$  кл/см<sup>2</sup>), выявлено дозозависимое увеличение числа КОЕ-ф, что свидетельствует о моноклональности формируемых колоний (рис. 2).

Сформированные колонии были гетерогенны по размеру и морфологии, в связи с чем были разделены на группы: 1) мелкие колонии (до 3 мм в диаметре) и крупные колонии (более 3 мм); 2) рыхлые колонии (бледно окрашены, в них различимы «отдельные» клетки) и плотные колонии (темно-синее окрашивание, «отдельные» клетки неразличимы). Размер колоний характеризует способность клоногенных клеток к пролиферации: активно пролиферирующие клоны характеризуются компактным расположением клеток (плотные колонии), медленно растущие клоны – редким расположением клеток (рыхлые колонии) [15]. В группах БК и П преобладали плотные колонии. В группе П-в большинство колоний было рыхлым (рис. 3). В группах синхронного эксперимента разные по размеру колонии были рыхлыми (см. рис. 3), что может указывать на сходную пролиферативную активность во всех группах.

На 3-и сутки культивирования было замечено, что при одинаковой плотности посадки  $12 \cdot 10^4$  кл/см<sup>2</sup> в группе П количество клеток на мм<sup>2</sup> ( $169 \pm 38$ ) было достоверно больше, а в группе П-в меньше ( $28 \pm 1$ ) по сравнению с группой БК ( $70 \pm 16$ ), что демонстрирует большую эффективность прикрепления клеток в группе П и сниженную способность к адгезии после 7-суточного восстановления. В наземном эксперименте количество клеток в группах С ( $181 \pm 20$  кл/мм<sup>2</sup>) и БК ( $135 \pm 35$  кл/мм<sup>2</sup>) достоверно не отличалось, хотя в группе С наблюдалась четкая тенденция к большему числу прикрепившихся клеток, а в группе С-в число клеток на мм<sup>2</sup> было достоверно меньше ( $21 \pm 4$ ) по сравнению с контролем. Эти данные указывают на сходные изменения адгезивных свойств клеток после экспериментальных воздействий и восстановления после них.

**Оценка пролиферативной активности.** Прирост количества мононуклеаров костного мозга по мере культивирования характеризовался схожими значениями числа удвоений (в диапазоне 2,7–3,1) в группах КП и виварного контроля. В наземном эксперименте число удвоений популяций клеток в группах С (2,7) и БК-с (3,2) также достоверно не отличалось.

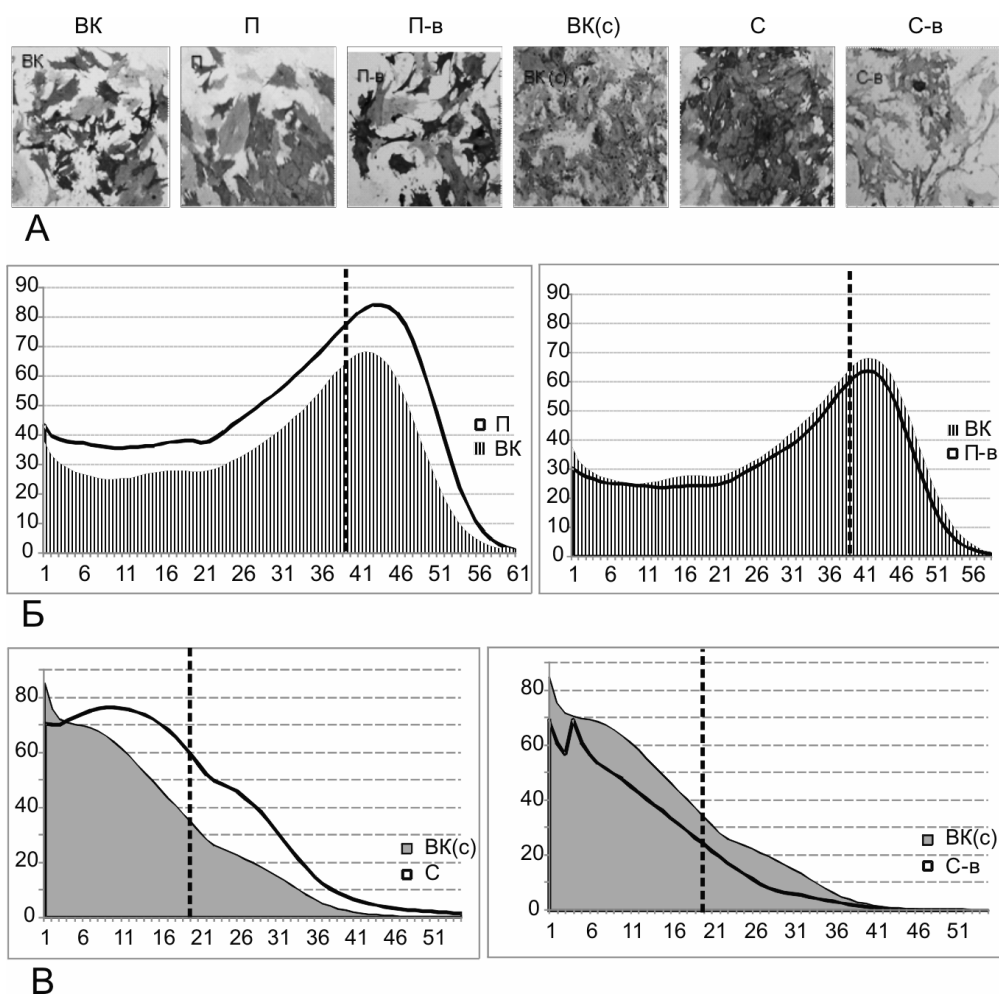


Рис. 5. А – гетерогенность остеогенных предшественников по активности щелочной фосфатазы – маркера ранних стадий остеодифференцировки. Увеличение 200, окраска Alkaline Phosphatase Kit (Sigma-Aldrich, США); Б, В – характеристика клеток стромального дифферона в первичной культуре: активность щелочной фосфатазы.

По оси Х – интенсивность окраски, усл. ед; по оси Y – площадь ( $\text{мм}^2$ ), занятая клетками с определенной интенсивностью окраски.

----- – значения средней интенсивности на клетку.

Б – полетная группа; В – группа синхронного контрольного эксперимента

В группе С-в (2,3) наблюдалась тенденция к снижению активности пролиферации.

Известно, что костный мозг состоит из гемопоэтических и стромальных клеток, причем первых гораздо больше. Основным свойством стромальных клеток является адгезия к поверхности. Поэтому площадь, занятая адгезированными клетками, может характеризовать пролиферативную активность клеток стромального дифферона костного мозга. На 14-е сутки культивирования в группе П наблюдалась тенденция к увеличению площади клеток по сравнению с другими группами, но эти изменения не были достоверными из-за высокой вариабельности в этой группе, а также за счет гетерогенности культуры. В группе П-в площадь колоний была достоверно меньше площади, занимаемой клетками в группах П и ВК (рис. 4, А).

В группах наземного эксперимента наблюдался существенный разброс значений внутри групп из-за гетерогенности культуры клеток. Площадь, занятая клетками группы С, была больше контрольных значений, в то время как площадь группы С-в была достоверно меньше по сравнению с контролем и значениями группы С (см. рис. 4, Б).

Таким образом, факторы длительного КП и синхронного эксперимента не повлияли на способность к колониеобразованию и пролиферативный потенциал стромальных клеток костного мозга мышей в первичной культуре. Следует заметить, что после КП увеличилась адгезивная способность клеток костного мозга. Кроме того, наблюдался отсроченный эффект (7-е сутки реадaptации) снижения эффективности прикрепления и уменьшение площади, занятой клетками в группах восстановления.

*Спонтанная остеодифференцировка.* На 7-е сутки во всех экспериментальных и контрольных группах большая часть стромальных предшественников была положительно окрашена на щелочную фосфатазу. Популяции стромальных клеток-предшественников были гетерогенны по интенсивности окрашивания, причем среди полетных клеток этот эффект был менее выражен (рис. 5, А).

Значения средней интенсивности и распределение интенсивности окраски в группах П/ВК, П-в/ВК оказались одинаковыми. Стромальный дифферон в основном состоял из клеток со средним уровнем активности щелочной фосфатазы. Площадь, занимаемая окрашенными клетками в полетной группе, оказалась больше по сравнению с контрольной группой (см. рис. 5, Б). Это соответствует данным по эффективности прикрепления клеток и конечной площади, занимаемой ими. В группах наземного эксперимента характер распределения интенсивности окраски был одинаков. При этом площадь, занимаемая клетками группы С, была несколько больше по сравнению с контрольной группой, а группы С-в – меньше. В группах С-в/ВК(с) значение средней интенсивности в группе С-в было ниже по сравнению с контрольной группой, но не выходило за рамки доверительных интервалов (см. рис. 5, В). Полученные данные указывают на то, что факторы длительного КП не оказывают негативного влияния на спонтанный остеопотенциал стромальных клеток костного мозга мышей.

*Спонтанная адиподифференцировка.* После 7 сут культивирования в мезенхимальных стромальных клетках внутриклеточные липидные включения были обнаружены в цитоплазме крупных и мелких клеток стромального фенотипа, что характерно для культуры клеток костного мозга мышей. Каких-либо отличий между клетками разных групп не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния длительного КП на спонтанную адиподифференцировку стромальных клеток костного мозга мышей в первичной культуре.

Одной из причин изменений в системах костной и гемопоэтической тканей, описанных ранее [4–7, 16, 17, 20, 21], может являться воздействие факторов КП на стволовые и прогениторные клетки костного мозга. В связи с этим представляется интересным более подробное обсуждение накопленных к настоящему времени данных.

Обобщение результатов, полученных после 7–22-суточных полетов крыс линии Вистар на биоспутниках «Космос» и «Бион», позволило сделать вывод, что в результате полетов происходит снижение числа прогениторных гемопоэтических клеток в костном мозге [7, 16]. При сохранении клеточности и общей митотической активности кариоцитов костного мозга на уровне контроля [4, 17] было выявлено угнетение эритроидного и лимфоидного ростков при усилении гранулоцитопоеза [7, 16, 17].

Тесная взаимосвязь стромальных и гемопоэтических клеток – отличительная черта культивируемых клеток костного мозга мышей, из-за чего гемопоэтические клетки встречаются даже после нескольких субкультивирований. Отмечено небольшое число гемопоэтических клеток в первичной культуре группы П и их появление после 7 сут реадaptации в группе П-в. Это коррелирует с полученными ранее данными о негативном влиянии факторов КП на гемопоэтические клетки костного мозга.

К сожалению, исследования компартмента стромальных предшественников, вовлеченных в ремоделирование костной ткани, которые сейчас принято называть мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК), при проведении экспериментов на биоспутниках пока немногочисленны. Эксперименты в рамках программы «Бион» выявили уменьшение массы минерализованной ткани, увеличение жировой ткани в костном мозге, снижение количества остеобластов при сохранении числа остеокластов, угнетение периостального ремоделирования в трубчатых костях [5, 6]. Кроме того, было продемонстрировано и уменьшение числа костно-мозговых стромальных прогениторных клеток (КОЕ-ф) у полетных животных [16]. У крыс под влиянием невесомости происходило угнетение активности щелочной фосфатазы и повышение активности кислой фосфатазы в костях [18]. Отмечено снижение содержания коллагена I типа в костной ткани и появление коллагена III типа, типичного для эмбриональных тканей, кожи и сосудов, а также ранних стадий воспаления и заживления, который в норме продуцируется клетками гладких мышц, фибробластами, ретикулярными клетками, но не остеобластами [19]. Число костно-мозговых стромальных прогениторных клеток (КОЕ-ф) у полетных животных после 14 сут КП снижалось по сравнению с контрольными значениями [20]. Результаты, полученные в экспериментах на «Spacelab», показали, что после 9–14-суточного пребывания в условиях невесомости имелись начальные признаки развития остеопении большеберцовой кости и торможения роста кости в длину. Зафиксировано наличие моноклеарных клеток-предшественников остеокластов [21]. Молекулярно-генетический анализ выявил снижение уровня экспрессии мРНК остеонектина, остеокальцина, коллагена I типа в клетках костной ткани бедренной кости [22].

Более поздние исследования позволили прояснить механизм вовлечения различных типов костных клеток в костный гомеостаз в невесомости. Так, было показано, что в этих условиях происходит замедление клеточного цикла остеобластов и усиление остеокит-опосредованного остеолитического [9]. Кроме этого, угнетается дифференцировка мезенхимальных стромальных клеток, о чем свидетельствует снижение экспрессии маркерных генов без снижения

экспрессии ранних маркеров «стволовости», что сопровождается увеличением числа малодифференцированных предшественников [8]. Тем не менее многие вопросы, связанные с потенциалом малодифференцированных стромальных предшественников, локализованных в костном мозге, остаются открытыми.

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что равное число КОЕ-ф сразу после длительного КП, периода реадaptации и в виварном контроле свидетельствует о сохранности стволовых клеток стромального дифферона. Отличие от полученных ранее результатов на крысах, где выявлено уменьшение КОЕ-ф [7, 16], может объясняться видовой особенностью выбранного объекта исследования и увеличением длительности КП. При анализе поведения в культуре тотальной популяции клеток костного мозга, включающей стволовые и прогениторные клетки различных дифферонов, было обнаружено, что на 3-и сутки и далее общее количество клеток в культуре было достоверно больше по сравнению с контрольной группой. Этот результат может объясняться усиленной пролиферацией клеток стромы в группе П во время КП из-за воздействия малых доз ионизирующего излучения [23]. Кроме того, клетки группы П, по-видимому, обладают большей эффективностью прикрепления, так как число удвоений популяций групп П и ВК не отличается. Преобладание рыхлых колоний и снижение числа прикрепившихся клеток в группе П-в по сравнению со значениями групп П и ВК говорит о подавлении как пролиферативных, так и адгезивных свойств стромальных предшественников после 7-суточной реадaptации. В проведенных ранее исследованиях показано, что на 14-е сутки реадaptации не происходит полного восстановления исследуемых функций, полное восстановление наступает после 26–27 сут [18].

Стоит отметить, что изучение влияния факторов КП на ММСК является сложной проблемой, так как на нее накладывается ряд объективных ограничений, основное из них – малое количество клеток. Они составляют 0,001–0,01 % от всех мононуклеарных клеток костного мозга [24] и отличаются большой гетерогенностью, поэтому для тщательного исследования процессов, возникающих при действии факторов КП требуется большое число повторов экспериментов.

#### Выводы

1. Воздействие факторов КП и условий синхронного контрольного наземного эксперимента не повлияло на число КОЕ-ф, пролиферативную активность, спонтанный остео- и адипопотенциал стромальных предшественников костного мозга мышей C57BL/6N.

2. В период 7-суточной реадaptации произошло снижение пролиферативной активности и

эффективности прикрепления стромальных клеток костного мозга. Такая картина наблюдалась в группах П-в и С-в, что свидетельствует о неспецифичности изменений данных параметров.

*Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН и гранта «Ведущие научные школы».*

#### Список литературы

1. Серова Л.В. Изменение уровня гравитации как стрессор // Космическая биол. и авиакосм. мед. 1977. Т. 11. № 5. С. 25–32.
2. Serova L.V. Gravity changes as a stressor // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1977. V. 11. № 5. P. 25–32.
3. Газенко О.Г., Ильин Е.А., Генин А.М. и др. Основные результаты физиологических экспериментов с млекопитающими на биоспутнике «Космос-936» // Там же. 1980. Т. 14. № 2. С. 22–25.
4. Gazenko O.G., Ilyin E.A., Genin A.M. et al. Main results of physiological experiments with mammals on biosatellite Cosmos-936 // Ibid. 1980. V. 14. № 2. P. 22–25.
5. Газенко О.Г., Генин А.М., Ильин Е.А. и др. Основные результаты эксперимента с млекопитающими животными на биоспутнике «Космос-782» // Там же. 1978. Т. 12. № 6. С. 43–49.
6. Gazenko O.G., Ilyin E.A., Genin A.M. et al. The main results of the experiment with mammals on biosatellite Cosmos-782 // Ibid. 1978. V. 12. № 6. P. 43–49.
7. Шве́ц В.Н., Ва́цек А., Ко́зинец Г.И. и др. Состояние гемопоэза у крыс, находившихся в невесомости // Там же. 1984. Т. 18. № 4. С. 12–16.
8. Shvets V.N., Vacek A., Kozinets G.I. et al. Hematopoiesis state in rats after weightlessness // Ibid. 1984. V. 4. P. 12–16.
9. Wronski T.J., Morey E.R. Effect of spaceflight on periosteal bone formation in rats // Am. J. Physiol. 1983. V. 244. № 3. P. R305–309.
10. Jee W.S., Wronski T.J., Morey E.R., Kimmel D.B. Effects of spaceflight on trabecular bone in rats // Am. J. Physiol. 1983. T. 244. № 3. P. R310–314.
11. Domaratskaya E.I., Michurina T.V., Bueverova E.I. et al. Studies on clonogenic hemopoietic cells of vertebrate in space: problems and perspectives // Adv. Space Res. 2002. V. 30. № 4. P. 771–776.
12. Blaber E., Sato K., Almeida E. A.C. Stem cell health and tissue regeneration in microgravity // Stem Cells and Development. 2014. Supp. 1. V. 23. P. 73–78, DOI: 10.1089/scd.2014.0408.
13. Blaber E.A., Dvorochkin N., Lee C. et al. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21 // PLoS One. 2013. V. 8. № 4. P. e61372.
14. Андреева Е.Р., Гончарова Е.А., Горностаева А.Н. и др. Характеристика кариоцитов



костного мозга большеберцовой кости мышей после космического полета на биоспутнике «Бион-М1» // *Авиакосм. и экол. мед.* 2014. № 2. Т. 48. С. 5–11.

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

11. Андреев-Андреевский А.А., Шенкман Б.С., Попова А.С. и др. Экспериментальные исследования на мышах по программе полета биоспутника «Бион-М1» // Там же. 2014. Т. 48. № 1. С. 14–27.

Andreev-Andrievskiy A.A., Shenkman B.S., Popova A. et al. Experimental studies with mice on the program of the biosatellite Bion-M1 mission // *Ibid.* 2014. V. 48. № 1. P. 14–27.

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

13. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск, 2004.

Shakhov V.P. Popov C.V. Stem cells and cardiomyogenesis in norm and pathology. Tomsk, 2004.

14. Dexter T.M., Allen T.D., Lajtha L.G. Conditions controlling the proliferation of hemathopoetic stem cell in vitro // *J. Cell Physiol.* 1977. V. 91. P. 335–344.

15. Паюшина О.В., Домарацкая Е.И. Гетерогенность и возможная структура популяции мезенхимных стромальных клеток // *Цитология*. 2015. Т. 57. № 1. С. 31–38.

Payushina O.V., Domaratskaya E.I. Heterogeneity and possible structure of a population of mesenchymal stromal cells // *Tsitologiya*. 2015. 57. № 1. P. 31–38.

16. Vacek A., Michurina T.V., Serova L.V. et al. Decrease in the number of progenitors of erythrocytes (BFUe, CFUe), granulocytes and macrophages (GM-CFC) in bone marrow of rats after a 14-day flight onboard the Cosmos-2044 biosatellite // *Folia Biol.* 1991. V. 37. № 1. P. 35–41.

17. Швец В.Н., Кривенкова Н.П. Морфология клеток костного мозга крыс на биоспутнике «Космос-605» // *Космическая биол. и авиакосм. мед.* 1977. Т. 11. № 6. С. 75–78.

Shvetz V.N., Krivenkova N.P. The morphology of the bone marrow cells of rats at biosatellite Cosmos-605 // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1977. V. 11. № 6. P. 75–78.

18. Рогачева И.В., Ступаков Г.Н., Воложин А.И. и др. Характеристика костной ткани крыс после полета на биоспутнике «Космос-1129» // Там же. 1984. Т. 18. № 5. С. 39–44.

Rogacheva I.V., Stupakov G.N., Volozhin A.I. et al. Characteristics of bone tissue of rats after flight biosatellite Cosmos-1129 // *Ibid.* 1984. V. 18. № 5. P. 39–44.

19. Поспишилова И., Поспишил М., Серова Л.В. Метаболизм коллагена в коже и костной ткани крыс после 7-дневного космического полета // Там же. 1989. Т. 23. № 2. С. 44–48.

Pospishilova I., Pospishil M., Serova L.V. Collagen metabolism in the rat skin and bone after 7-day space flight // *Ibid.* 1989. V. 23. № 2. P. 44–48.

20. Vacek A., Bueverova E.I., Michurina T.V. et al. Decrease in the number of progenitors of fibroblast (CFU(f)) in bone marrow of rats after a 14-day flight onboard the Cosmos-2044 biosatellite // *Folia Biol.* 1990. V. 36. № 3–4. P. 194–197.

21. Дурнова Г.Н., Капланский А.С., Морей-Холтон Э.Р., Воробьева В.Н. Исследование большеберцовых костей крыс, экспонированных на «Спейслэб-2»: гистоморфометрический анализ // *Авиакосм. и экол. мед.* 1996. Т. 30. № 1. С. 21–26.

Durnova G.N., Kaplansky A.S., Morey-Holton E., Vorobyova V.N. Study tibiae of rats exposed to «Spacelab-2»: Histomorphometric analysis // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 1996. V. 30. № 1. P. 21–26.

22. Evans G.L., Morey-Holton E., Turner R.T. Spaceflight has compartment- and gene-specific effects on mRNA levels for bone matrix proteins in rat femur // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 84. P. 2132–2137.

23. Domaratskaya E.I., Tsetlin V.V., Bueverova E.I. et al. Continuous gamma and neutron irradiation at low doses can increase the number of stromal progenitor cell (CFU-F) in mouse bone marrow // *Adv. in Space Res.* 2005. V. 36. P. 1334–1339.

24. Procop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*. 1997. V. 276. P. 71–74.

Поступила 12.05.2015

## PROFILE OF THE MARROW-DERIVED STROMAL PRECURSORS POPULATION IN C57BL/6N MICE FLOWN ON BIOSATELLITE BION-M1

Markina E.A., Bobyleva P.I., Andrianova I.V., Andreeva E.R., Buravkova L.B.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 41–48

*The CFU-F number, proliferative activity and spontaneous differentiation potential of stromal cells derived from the tibia marrow of C57BL/6N mice readapted to the 1-g gravity following a long-term flight on biosatellite Bion-M1 were evaluated. The CFU-F number, proliferative activity and spontaneous adipogenic and osteogenic differentiation of marrow-derived stromal cells from the space flown group were no different from the group of vivarium control. However, the proliferative activity and adhesion properties of the cells were down-regulated on day 7 of readaptation. These results suggest that space flight factors did not impact the stromal differon of the mouse marrow. The decline of stromal cells activity indicates the decompensation of their functions under 1g gravity.*

Key words: biosatellite Bion-M1, C57BL/6N mice, stromal marrow precursors, CFU-F, proliferative activity, osteodifferentiation, adipodifferentiation.

УДК 612.017.1

## **TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КОСМОНАВТОВ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ НА МЕЖДУНАРОДНОЙ КОСМИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ**

**Берендеева Т.А., Пономарев С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П.**

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

*Представлены результаты изучения Toll-подобных рецепторов (TLR) у 20 российских космонавтов, принимавших участие в длительных (124–199 сут) экспедициях на Международной космической станции. Показано, что на 1-е сутки реадaptации к земным условиям наблюдаются изменения относительного и абсолютного содержания в периферической крови моноцитов, несущих на своей поверхности TLR2, TLR4 и TLR6, экспрессии генов TLR2 и TLR6, а также экспрессии генов молекул, участвующих в проведении сигнала через TLR-сигнальный путь и связанные с ним NF- $\kappa$ B-, JNK/p38-, IRF-сигнальные пути. Отмечена индивидуальная вариабельность этих изменений.*

Ключевые слова: система иммунитета, Toll-подобные рецепторы (TLR), космические полеты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 49–54.

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем фундаментальной и клинической иммунологии является изучение врожденного иммунитета. Реакции врожденного иммунитета не только сдерживают распространение патогена, но и формируют основу для развития адаптивного иммунного ответа. Многофакторность эффекторных механизмов врожденного иммунитета реализуется с помощью специфических, наследственно закодированных образраспознающих рецепторов (*pattern recognition receptors*, PRR), которые определяют стереотипные и консервативные в эволюции молекулы, присущие одновременно большим систематическим группам микроорганизмов (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) [1, 2]. Согласно современным представлениям, центральным элементом многоуровневой системы распознавания PAMP являются Toll-подобные рецепторы (TLR), относящиеся к суперсемейству трансмембранных сигнальных PRR. Сложность и разнообразие строения этих рецепторов позволяют им распознавать не только различные экзогенные лиганды: бактериальный липополисахарид (ЛПС) (грамотрицательные бактерии), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), пептидогликан (грамотрицательные и грамположительные бактерии), маннаны,

бактериальную ДНК, двуспиральную РНК (вирусы) и глюканы (грибы), – но и эндогенные лиганды, появляющиеся в результате развития воспаления и (или) повреждения тканей [1–3]. Специфическое присоединение лиганда к TLR инициирует активацию сигнальных путей, которая приводит к экспрессии генов цитокинов, костимуляторных молекул, противомикробных пептидов и других молекул. Этот механизм обеспечивает усиление эффекторных функций клеток врожденного иммунитета, а также запуск адаптивного иммунитета [4, 5].

Активные исследования роли PRR в развитии патологических состояний в последнее десятилетие уже дали значительные результаты не только с точки зрения фундаментальных представлений об организации противомикробного иммунитета, но и с практических позиций. Множество работ в этом направлении позволили установить, что такие дефекты в системе TLR, как нарушения распознавания лигандов, экспрессии TLR, трансдукции сигнала, выработки эффекторных молекул, а также полиморфизм генов TLR, безусловно, могут быть одной из причин развития тяжелых инфекций, аутоиммунных заболеваний, атеросклероза, аллергопатологии и других заболеваний [6–8]. Однако до настоящего времени гораздо меньше внимания уделяется изучению механизмов, лежащих в основе изменений в функционировании системы PRR при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды обитания.

Цель данного исследования состояла в изучении TLR у космонавтов после длительных орбитальных полетов на Международной космической станции (МКС).

### *Методика*

Материалом для исследования являлась периферическая кровь 20 космонавтов, совершивших длительные (124–199 сут) космические полеты на МКС, взятая в предполетный период и на 1-е сутки после приземления. Венозную кровь брали из локтевой вены в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Исследования проводили в

Таблица 1

**Гены, входящие в состав набора реактивов Human Toll-Like Receptor Signaling Pathway PCR Array (SABiosciences, США) и их условная классификация**

| Функциональные группы генов                                   | Гены                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TLR                                                           | CD180 (LY64), SIGIRR, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10                                                                                                             |
| Адаптерные молекулы и TLR взаимодействующие протеины          | BTK, CD14, HMGB1, HRAS, HSPA1A, HSPD1, LY86 (MD-1), LY96 (MD-2), MAPK8IP3, MYD88, PELI1, RIPK2, SARM1, TICAM2, TIRAP, TOLLIP, TRIF                                                            |
| Эффекторы                                                     | CASP8, EIF2AK2, FADD, IRAK1, IRAK2, MAP3K7 (TAK1), MAP3K7IP1 (TAB1), NR2C2, PPARA, PRKRA, ECSIT (SITPEC), TRAF6, UBE2N, UBE2V1                                                                |
| Компоненты путей внутриклеточного возбуждения и целевые гены: |                                                                                                                                                                                               |
| NF-κB-путь                                                    | CCL2, CHUK, CSF2 (GMCSF), CSF3 (GCSF), IFNA1, IFNB1, IFNG, IKKBK, IL1A, IL1B, IL2, IL6, IL8, IL10, IL12A, LTA, MAP3K1, MAP4K4, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NFKBIL1, NFRKB, REL, RELA, TNF, TNFRSF1A |
| JNK/p38-путь                                                  | ELK1, FOS (c-Fos), JUN, MAP2K3, MAP2K4 (JNKK1), MAP3K1 (MEKK), MAPK8 (JNK1)                                                                                                                   |
| NF/IL6-путь                                                   | CLECSF9, PTGS2                                                                                                                                                                                |
| IRF-путь                                                      | CXCL10, IFNA1, IFNB1, IFNG, IRF1, IRF3, TBK1                                                                                                                                                  |
| Регуляторы адаптивного иммунитета                             | CD80, CD86, RIPK2, TRAF6                                                                                                                                                                      |

соответствии с программой, одобренной Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН и Информированным согласием космонавтов.

Содержание в периферической крови моноцитов, экспрессирующих TLR, оценивали мультипараметрическим методом иммунофлуоресцентного анализа с помощью моноклональных антител TLR2, TLR4, TLR6 и CD14 (eBioscience, США). Учет результатов исследований методом проточной лазерной цитометрии проводили на цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) по программе CellQuest.

Выделение тотальной РНК из образцов венозной крови, стабилизированной ЭДТА, проводили с помощью коммерческого набора LeukoLOCK Total RNA Isolation System (Ambion, USA). Собранный биологический материал хранили при -80 °С. Далее проводили выделение РНК на магнитных частицах. Выход РНК составил 0,06–0,09 мкг в 1 мкл. Реакцию обратной транскрипции и получение кДНК на основе выделенной РНК осуществляли с помощью набора RT First Strand Kit (Quigene, USA).

Скрининг экспрессии генов TLR проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени с использованием набора реагентов Human Toll-Like Receptor Signaling Pathway PCR Array (SABiosciences, США). В набор включены: гены, специфичные для TLR человека; гены, кодирующие TLR-взаимодействующие протеины; компоненты NF-κB-, JNK/p38-, IRF и цитокин-опосредованные сигнальные каскады, а также эффекторы и регуляторы адаптивного иммунитета (табл. 1). Специфичные праймеры исследуемых

генов и контроли качества реакции иммобилизованы в ячейках 96-луночных планшетов, адаптированных для использования с прибором StepOnePlus (Applied Biosystems, USA). Для проведения реакции ПЦР использовались наборы реагентов RT<sup>2</sup>-Real Time SYBR Green / ROX PCR master mix. Для нормализации результатов исследования использовались 5 хаускиппинг-генов: ACTB, B2M, GAPDH, HPRT1, RPLP0, – входящих в состав набора. Обработка данных профилирования экспрессии генов осуществлялась с помощью программного обеспечения фирмы-производителя ([www.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.php](http://www.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.php)).

Статистический анализ полученных результатов исследований проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий оценивалась методом парного сравнения средних по критерию Вилкоксона.

#### Результаты и обсуждение

Исследование содержания моноцитов, несущих на своей поверхности TLR2, TLR4 и TLR6, в периферической крови у 20 членов экипажей длительных экспедиций на МКС показало, что на 1-е сутки после возвращения на Землю по средним показателям на группу не наблюдалось значительных изменений их относительного и абсолютного содержания по сравнению с предполетным уровнем (табл. 2). Вместе с тем при рассмотрении индивидуальных данных была отмечена высокая вариабельность и разнонаправленная динамика изменений этих показателей, характеризующих систему TLR (рисунок).

Таблица 2

**Содержание в периферической крови моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности TLR, у космонавтов в 1-е сутки после завершения длительных космических полетов (n = 20)**

| Показатели |                              | До полета |                                          | 1-е сутки после приземления |                                          |
|------------|------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
|            |                              | Медиана   | Нижний – 25 % и верхний – 75 %, квартили | Медиана                     | Нижний – 25 % и верхний – 75 %, квартили |
| TLR2       | отн., %                      | 47,5      | 31,5–55,0                                | 44,5                        | 16,0–67,5                                |
|            | абс., $\times 10^9/\text{л}$ | 0,121     | 0,087–0,156                              | 0,121                       | 0,051–0,144                              |
| TLR4       | отн., %                      | 8,0       | 3,0–16,0                                 | 4,0                         | 2,5–8,0                                  |
|            | абс., $\times 10^9/\text{л}$ | 0,018     | 0,007–0,039                              | 0,014                       | 0,006–0,031                              |
| TLR6       | отн., %                      | 9,0       | 2,5–20,5                                 | 11,0                        | 3,0–23,0                                 |
|            | абс., $\times 10^9/\text{л}$ | 0,031     | 0,005–0,050                              | 0,029                       | 0,009–0,073                              |

Таблица 3

**Экспрессия генов TLR2, TLR4 и TLR6 в лейкоцитах периферической крови у космонавтов в 1-е сутки после завершения длительных космических полетов (n = 6)**

| Показатели | $2^{-\Delta(\text{Avg.}(\Delta\text{Ct}))}$ |                                         |                             |                                          |
|------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
|            | До полета                                   |                                         | 1-е сутки после приземления |                                          |
|            | Медиана                                     | Нижний – 25% и верхний – 75 %, квартили | Медиана                     | Нижний – 25 % и верхний – 75 %, квартили |
| TLR2       | 0,067073                                    | 0,026523–0,605546                       | 0,252593                    | 0,030359–0,827320                        |
| TLR4       | 0,037969                                    | 0,009896–0,245325                       | 0,051668                    | 0,010582–0,342965                        |
| TLR6       | 0,030137                                    | 0,007577–0,266075                       | 0,008928                    | 0,004434–0,067737                        |

Следующий уровень оценки компонентов системы TLR включал анализ экспрессии генов TLR2, TLR4 и TLR6 у 6 космонавтов (табл. 3). В результате проведенного исследования показано, что уровни экспрессии этих генов существенно не изменялись. Однако следует отметить, что у 1 из обследованных космонавтов на 1-е сутки после завершения космической экспедиции экспрессия генов TLR2 и TLR6 была выше, чем в предполетный период (соответственно в 4,7 и 2,4 раза). Отсутствие снижения экспрессии генов TLR2, TLR4 и TLR6 в лейкоцитах периферической крови позволяет предположить, что одной из вероятных причин отмеченного в ранний послеполетный период у части обследованных космонавтов уменьшения количества моноцитов, экспрессирующих TLR2, TLR4 и TLR6, может быть следствием истощения костно-мозгового пула.

Известно, что эффекты TLR опосредуются сетью молекул внутриклеточного сигналинга, которые инициируют иммуногенный внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к индукции генов антимикробной защиты и продукции провоспалительных цитокинов [4]. TLR-сигнальный путь регулируется TIR-доменсодержащими адаптерами, такими, как MyD88, TIRAP/Mal, TRIF и TRAM,

которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ [9, 10]. Дифференциация использования этих TIR-доменсодержащих адаптеров обеспечивает специфичность индивидуальных TLR-опосредованных сигнальных путей. В настоящее время общепризнано существование 2 сигнальных внутриклеточных систем – зависимой и независимой от адаптерного протеина MyD88 [7, 11]. Первый, MyD88-зависимый путь, инициируется TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, в нем принимают участие внутриклеточные молекулы MyD88, IRAK, TRAF6, факторы транскрипции NFkB, AP-1 и IRF5. Он начинается с взаимодействия адаптерной молекулы MyD88 со смертельным доменом (DD) молекулы IRAK4, которая в последующем фосфорилирует киназу IRAK1. Последняя активирует TRAF-6. Убиквитинирование TRAF6 и протеинкиназы TAK1 приводит к активации ядерного фактора NFkB, инициирующего в ядре транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов, что обеспечивает развитие ранних воспалительных реакций [1, 12].

Второй, MyD88-независимый путь, начинается с активации TLR3, TLR4, а также, возможно, TLR7



и TLR8, далее включается адаптерный белок, индуцирующий интерферон-1 $\beta$  (TRIF), что приводит к фосфорилированию интерферонрегулирующего фактора-3 (IRF3), стимуляции выработки интерферонов I типа и повышению экспрессии интерферониндуцируемых генов и как следствие к активации антивирусной защиты и позднего воспалительного ответа [1, 11].

При первичном скрининге экспрессии генов внутриклеточных сигнальных путей TLR у 6 космонавтов были выявлены значительные (в 2 и более раз по сравнению с предполетным уровнем) изменения в индивидуальных профилях изученных генов. Согласно данным, полученным за 2 мес до старта и на 1-е сутки после возвращения на Землю, в ранний послеполетный период ни у одного из обследованных космонавтов не наблюдалось изменений 3 из 4 адаптерных белков (*MyD88*, *TRIF*, *TICAM2*), необходимых для активации 2 основных внутриклеточных молекулярных сигнальных каскадов – *MyD88*-зависимого и *MyD88*-независимого, TLR-взаимодействующих протеинов (*BTK*, *HRAS*, *HSPA1A*, *HSPD1*, *LY86*, *TOLLIP*), эффекторов (*EIF2AK2*, *MAP3K7* (*TAK1*), *NR2C2*, *PPARA*, *PRKRA*, *UBE2N*, *UBE2V1*) и компонентов путей внутриклеточного возбуждения (*CHUK*, *IKKBK*, *MAP4K4*, *NFKB1*, *TNFRSF1A*, *ELK1*, *MAP2K4* (*JNKK1*), *MAPK8* (*JNK1*), *TBK1*). В то же время в ранний период реадaptации к земным условиям отмечены разнонаправленные изменения таких генов, как *HMGB1*, *CD14*, *LY96* (*MD-2*), *MAPK8IP3*, *PELI1*, *RIPK2*, *SARM1*, *TIRAP*, относящихся к группе TLR-взаимодействующих протеинов; *CASP8*, *IRAK1*, *IRAK2*, *MAP3K7IP1* (*TAB1*), *ECSIT* (*SITPEC*), *FADD*, *TRAF6*, относящихся к группе эффекторов; *CCL2*, *CSF2*, *CSF3*, *IFNA1*, *IFNG*, *IL10*, *IL12A*, *IL1A*, *IL6*, *IL8*, *LTA*, *NFKB2*, *NFKBIA*, *NFKBIL1*, *REL*, *TNF*, *IFNB1*, *IL1B*, *IL2*, *MAP3K1* (*MEKK*), *NFRKB*, *RELA*, относящихся к группе компонентов NF- $\kappa$ B-пути; *FOS* (*c-Fos*), *JUN*, *MAP2K3*, относящихся к группе компонентов JNK/p38-пути; *CLECSF9*, *PTGS2*, относящихся к группе компонентов NF/IL6-пути; *CXCL10*, *IRF3*, *IFNG*, *IRF1*, *IFNA1*, *IFNB1*, относящихся к группе компонентов IRF-пути; *CD80*, *CD86*, *RIPK2*, относящихся к группе регуляторов адаптивного иммунитета.

Рассмотрение индивидуальных данных показало, что у 2 из обследованных космонавтов имело место только повышение экспрессии ряда изученных генов молекул, участвующих в проведении сигнала через TLR-сигнальный путь. У 1 из них было отмечено повышение в 2,1–13,8 раза уровня экспрессии 25 генов (*CD14*, *LY96* (*MD-2*), *MAPK8IP3*, *PELI1*, *RIPK2*, *IRAK1*, *FADD*, *TRAF6*, *CSF2*, *IL10*, *IL1A*,

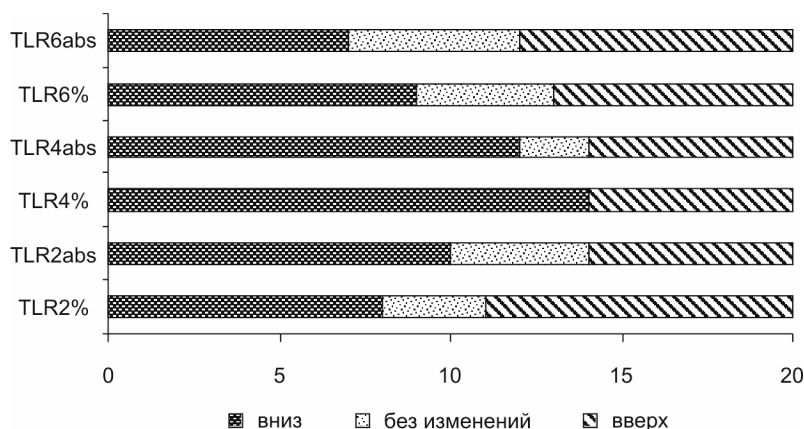


Рисунок. Частота встречаемости отклонений от предполетного уровня относительного (%) и абсолютного (abs) содержания моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы TLR2, TLR4 и TLR6, в периферической крови космонавтов на 1-е сутки после завершения длительных космических полетов (индивидуальные данные)

*IL6*, *NFKB2*, *NFKBIA*, *NFKBIL1*, *REL*, *TNF*, *IL1B*, *IL2*, *MAP3K1*, *NFRKB*, *JUN*, *MAP2K3*, *IRF1*, *CD86*), а у другого – повышение в 2,0–7,1 раза экспрессии 7 генов (*SIGIRR*, *SARM1*, *TIRAP*, *NFKBIA*, *NFKBIL1*, *REL*, *RELA*). Известно, что активация TLR-сигнального пути может быть обусловлена различными стимулами, включающими эндогенные лиганды рецепторов семейства TLR, в первую очередь белками теплового шока HSP60, HSP70. Эти постоянно присутствующие в клетках конститутивные HSP выполняют в основном так называемые шаперонные, вспомогательные функции, обеспечивая процессы фолдинга, транспорта, репарации и утилизации внутриклеточных протеинов [13, 14]. Однако при воздействии на организм различных стрессовых факторов, включая физические и психологические, инфекционные, токсические, происходит массивная экспрессия и возрастание уровня HSP, в частности HSP70 [15]. Анализ результатов, полученных при оценке уровня HSP70 в периферической крови космонавтов ранее, показал, что в сыворотке крови космонавтов на 1-е сутки после приземления наблюдалось значительное повышение концентрации HSP70 [16]. Учитывая этот факт, нельзя исключить вероятность того, что выявленное на 1-е сутки послеполетного периода повышение экспрессии генов TLR-сигнального пути является следствием не прямых эффектов стресса, связанного не только с факторами существования в условиях микрогравитации, но также и с факторами приземления.

Анализ индивидуальных данных также показал, что у 4 космонавтов наблюдались существенные изменения экспрессии 9–16 генов, при этом преобладали изменения, направленные в сторону снижения уровня экспрессии. Характерной особенностью паттерна экспрессии генов на 1-е сутки послеполетного

периода у этих обследованных являлись изменения экспрессии генов NF-κB-сигнального пути: снижение экспрессии гена NFKBIL1 и повышение экспрессии гена IFNA1 или IFNB1. Одним из возможных объяснений механизмов, лежащих в основе выявленного снижения экспрессии генов, является активация ингибирующих молекулярных структур, участвующих в регуляции TLR-ассоциированного возбуждения [17].

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что длительное воздействие на организм космонавтов комплекса факторов космического полета приводит к изменениям в системе TLR, причем выявленные изменения носят выраженный индивидуальный характер. Значительная вариабельность изученных показателей подтверждает известную закономерность, в соответствии с которой характер и выраженность реакций на внешние раздражители определяется генетически наследуемыми конститутивными особенностями, а также состоянием организма в этот период и другими факторами. В частности, начинают накапливаться данные, свидетельствующие о том, что ответ иммунной системы зависит от стресс-реактивности и личностных проявлений отрицательного аффекта [18]. Высокий контроль над стрессовой ситуацией предотвращает иммуносупрессию, в то время как сильное желание контроля в условиях его невозможности приводит к наибольшему снижению иммунологической реактивности [19].

В целом результаты проведенного исследования не только продемонстрировали невозможность оценки функционирования системы TLR при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды обитания на основании средних групповых значений показателей всей выборки, но и указывают на необходимость учета межиндивидуальных различий при проведении профилактических и корригирующих мероприятий.

#### Выводы

1. На 1-е сутки после завершения длительных космических полетов у космонавтов наблюдались изменения относительного и абсолютного содержания в периферической крови моноцитов, несущих на своей поверхности TLR2, TLR4 и TLR6, а также изменения экспрессии генов TLR и внутриклеточных сигнальных путей.

2. Обнаруженные межиндивидуальные различия изменений не только показывают, что усредненные данные не дают полного представления о динамике процессов в системе TLR в реадaptационный период, но и указывают на необходимость учета этих различий при проведении профилактических и корригирующих мероприятий.

Работа частично поддержана грантом Президента РФ «Поддержка ведущих научных школ НШ-371.2014.4».

#### Список литературы

1. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образ-распознающих рецепторов (интегральная иммунология). М., 2009.
2. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunology of pattern recognition receptors (integrated immunology). Moscow, 2009.
3. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // Nature. 2007. V. 149. № 18. P. 819–826.
4. Erridge C. Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants? // J. Leukoc. Biol. 2010. V. 87. № 6. P. 989–999.
5. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // Cell. 2006. V. 124. P. 783–801.
6. Parker L.C., Prince L.R., Sabroe I. Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity // Clin. Exp. Immunol. 2007. V. 147. P. 199–207.
7. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease // Nat. Immunol. 2004. V. 5. P. 975–979.
8. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // Ibid. 2010. V. 11. № 5. P. 373–384.
9. Montero Vega M.T., de Andrés Martín A. The significance of Toll-like receptors in human diseases // Allergologia et Immunopathologia. 2009. V. 37. P. 252–263.
10. Lebeis S.L. TLR signaling mediated by MyD88 is required for a protective innate immune response by neutrophils to *Citrobacter rodentium* // J. Immunol. 2007. V. 179. P. 566–577.
11. Picard C., Puel A., Bonnet M. et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency // Science. 2003. V. 299. P. 2076–2079.
12. Kawai T., Akira S. Innate immune recognition of viral infection // Nat. Immunol. 2006. V. 7. № 2. P. 131–137.
13. O'Neill L.A., Fitzgerald K.A., Bowie A.G. The Toll-IL1 receptor adaptor family grows to five members // Trends in Immunol. 2003. V. 24. № 6. P. 287–290.
14. Asea A., Rehli M., Kabingu E. et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. № 17. P. 15028–15034.
15. Beere H.M., Green D.R. Stress management – heat shock protein-70 and the regulation of apoptosis // Trends. Cell. Biol. 2001. V. 11. P. 6–10.
16. Wendling U., Paul L., van der Zee R. et al. A conserved mycobacterial heat shock protein (HSP) 70 sequence prevents adjuvant arthritis upon nasal administration and induces

IL10-producing T-cells that cross-react with the mammalian self- HSP70 homologue. // J. Immunol. 2000. V. 164. № 5. P. 2711–2717.

16. Моруков Б.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др. Система иммунитета человека // Космическая медицина и биология: Сб. науч. статей / А.И. Григорьев, И.Б. Ушаков, ред. Воронеж, 2013. С. 449–453.

Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al. The human immune system // Space medicine and biology: Collection of scientific articles / A.I. Grigoryev, I.B. Uchakov, eds. Voronezh, 2013. P. 449–453.

17. Krishnan J., Lee G., Choi S. Drugs targeting Toll-like receptors // Arch. Pharm. Res. 2009. V. 32. № 11. P. 1485–1502.

18. Marsland A.L., Bachen E.A., Cohen S. et al. Stress, immune reactivity and susceptibility to infectious disease // Physiol. Behav. 2002. V. 77 № 1–2. P. 711–716.

19. Sieber W.J., Rodin J., Larson L. et al. Modulation of human natural killer cell activity by exposure to uncontrollable stress // Brain Behav. Immunol. 1992. V. 6. P. 141–156.

Поступила 14.05.2015

## **TOLL-LIKE RECEPTORS IN COSMONAUT'S PERIPHERAL BLOOD CELLS AFTER LONG-DURATION MISSIONS TO THE INTERNATIONAL SPACE STATION**

**Berendeeva T.A., Ponomarev S.A., Antropova E.N., Rykova M.P.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 49–54

*Studies of Toll-like receptors (TLR) in 20 cosmonauts-members of long-duration (124–199-day) missions to the International space station evidenced changes in relative and absolute counts of peripheral blood monocytes with TLR2, TLR4 and TLR6 on the surface, expression of TLR2 and TLR6 genes, and genes of molecules involved in the TLR signaling pathway and TLR-related NF- $\kappa$ B-, JNK/p38- and IRF pathways on the day of return to Earth. The observed changes displayed individual variability.*

Key words: immunity system, Toll-like receptors (TLR), space missions.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.821:613.6.027

### НЕЙРОСЕМАНТИЧЕСКИЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ РИТМОСУГГЕСТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ СТРЕССОВЫХ СОСТОЯНИЙ

Ушаков И.Б.<sup>1</sup>, Иванов А.В.<sup>2</sup>, Квасовец С.В.<sup>2</sup>, Бубеев Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>2</sup>ООО «Инструментальные психологические системы», Москва

E-mail: bubeev@imbp.ru

*Исследовались корреляты эффективности ритмосуггестивной коррекции стрессовых состояний у спортсменов, имеющих признаки невротического расстройства, связанного с пережитым ранее стрессом неудачи. Проведена сравнительная оценка эффективности ритмосуггестивной коррекции состояния и рациональных методов психологической коррекции. Для оценки эффективности коррекционных процедур использовались 2 метода: методика оценки вызванных потенциалов мозга при предъявлении эмоционально значимых неосознаваемых вербальных стимулов и изображений, комплексный психофизиологический метод Мастер-тест, позволяющий оценивать динамику показателей функционального состояния.*

*Обнаружено, что рациональные методы коррекции воздействуют на психическую напряженность и произвольные механизмы регуляции состояния. Ритмосуггестивные программы эффективны для коррекции постстрессовых эмоционально-аффективных образований и произвольных механизмов регуляции.*

*Показано, что коррекционные возможности ритмосуггестивной коррекции (РСКС-программ), наряду с психодиагностическими возможностями Мастер-теста, являются перспективными средствами для динамической оценки психического состояния при практической работе, направленной на профилактику стрессовых состояний и реабилитацию в случае наличия их последствий.*

**Ключевые слова:** стресс, коррекция, спортсмены, расстройства, вызванные потенциалы, суггестия.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 55–60.

Одними из часто встречающихся видов дезадаптивных состояний, связанных со стрессом, являются невротические расстройства, при которых устанавливается прочная аффективная связь между пережитым в прошлом стрессом, связанным с неудачами и серьезным ущербом для самооценки, и постоянно возобновляющимися ситуациями, напоминающими о пережитом стрессе. Сам эмоционально-аффективный комплекс, не осознаваемый индивидом, может проявляться на уровне дезадаптивных поведенческих реакций при возникновении

ситуаций, сходных с той, в которой он был сформирован. Такой механизм еще больше закрепляет сложившиеся ассоциативные связи. Психологическая коррекционная работа при подобных расстройствах требует больших усилий и времени.

Ранее были проведены исследования перспективного для применения в различных областях психологической практики метода ритмосуггестивной коррекции состояния (РСКС) [1]. Была продемонстрирована эффективность метода РСКС, который обеспечивает возможность индивидуально-специфичной психофизиологической коррекции за счет учета параметров текущего функционального взаимодействия полушарий мозга, индивидуальных особенностей реагирования на суггестивную информацию и индивидуальных особенностей психологической защиты. При использовании РСКС управляемое изменение активности полушарий и различных областей головного мозга сочеталось с эффективной формой суггестивного воздействия. При этом в модулированном по определенному алгоритму суггестивном сигнале смысловые паттерны комбинировались с ритмическими сенсорными воздействиями. Содержание ритмосуггестивных паттернов формировалось с использованием методов диагностики, основанных на анализе вызванных потенциалов, возникающих при предъявлении на неосознаваемом уровне семантической, эмоционально значимой вербальной информации [2–5]. Регулярное повторение ритмосуггестивных программ позволило оптимизировать состояние и создавать устойчивые психологические установки. Было обнаружено, что ритмосуггестивные процедуры оказывают существенное влияние на психологический статус. К концу серии корректирующих процедур значимо снижалась величина показателей, отражающих степень эмоционального реагирования при восприятии высокозначимой отрицательной информации.

Важнейшим фактором при организации серии процедур ритмосуггестивной коррекции является контроль их эффективности. В работе [1] для оценки эффективности коррекционных процедур



использовалась методика анализа вызванных потенциалов при предъявлении эмоционально значимых изображений. При этом метод, основанный на анализе вызванных потенциалов, использовался как для текущей оценки психоэмоционального статуса респондентов, так и для оценки результирующего эффекта ритмосуггестивных процедур.

Задачам динамического контроля текущего состояния отвечает комплексный метод оценки состояния, Мастер-тест (МТ), который представляет собой комбинированный набор коротких тестовых заданий, позволяющих за 5–6 мин оценить различные аспекты текущего состояния. Входящие в состав МТ задания адресованы к различным областям мозга, затрагивают различные психические процессы и оценивают индивидуальные психологические стратегии, в том числе неосознаваемые. Тестовые задания взаимно дополняют друг друга, а получаемые на их основе интегральные показатели обеспечивают информативность и психологическую значимость результатов. Результаты МТ отражают особенности текущего состояния по широкому спектру показателей и позволяют оценивать и анализировать его динамику при регулярном тестировании.

В основе МТ лежат традиционные психофизиологические методики, модифицированные таким образом, чтобы, помимо определения стандартных показателей, получить возможность проведения анализа ряда психофизиологических характеристик, связанных с особенностями протекания психических процессов и их регуляции.

Этот подход имеет известные предпосылки. В частности, известно [6], что информативными показателями простой сенсомоторной реакции является не только среднее время ответа, но и особенности распределения времени одиночных реакций. Ряд методик, входящих в состав МТ, имеет сходную структуру – повторяющиеся стимулы и регистрация временного ответа. Соответственно для них также реализован анализ распределения времени реакций. Путем сопоставления распределений для простой, сложной реакции, реакции при элементарных мыслительных операциях в МТ формируются шкалы оценки психического состояния в отношении разных уровней переработки информации.

Далее, если рассматривать выполнение задания как определенную деятельность, то большое значение приобретает анализ последовательности одиночных проб с точки зрения влияния результатов предыдущей пробы на последующие. Подобный подход реализован в работе [7] при исследовании механизмов регуляции деятельности с использованием теста РДО (реакция на движущийся объект). В МТ влияние предыдущих ответов на последующие оценивается и по другим методикам. Совместный анализ этих данных позволяет определить значения для шкал самоконтроля и саморегуляции. Анализ

влияния проб при осознании оператором результатов их проведения дает возможность установить значения уровня осознаваемой регуляции. Анализ влияния проб, отклонение которых от среднего было в пределах обычного физиологического разброса и, таким образом, не осознавалось оператором, позволяет оценить уровень неосознаваемой регуляции.

Текущее состояние отдельных интеллектуальных процессов и механизмов регуляции в МТ оценивается по субъективной вероятности появления стимулов. При альтернативном выборе, при однократном, и тем более многократном предъявлении одного и того же стимула субъективная вероятность появления противоположного стимула повышается. Оценка формирования таких субъективных матриц вероятности появления стимулов и реакций на них также отражается в значениях шкал МТ.

Важными с точки зрения оценки состояния являются показатели, получаемые при анализе реакций с учетом латерального предъявления стимулов, особенностей латерального реагирования и латерализованного предъявления интерферирующей стимуляции.

Вышеперечисленные принципы анализа показателей, наряду с рядом методических особенностей предъявления и анализа тестовых заданий, входящих в МТ, позволяют получать индексы, характеризующие различные аспекты состояния респондента в обобщенном виде. В свою очередь, индексы объединяют в себе ряд шкал (более 20), подробно раскрывающих текущие особенности психического состояния. Основными индексами являются: ИИС – интегральный индекс состояния; индекс деятельности; индекс моторики; индекс мышления; индекс самоконтроля; индекс эмоций.

В контексте данной работы основное внимание было обращено на показатели, относящиеся к индексу самоконтроля (шкалы самоконтроля и саморегуляции; осознаваемая и неосознаваемая регуляция), к индексу эмоций (шкале напряженности).

В исследовании принимали участие 10 мужчин – спортсменов-единоборцев в возрасте от 22 до 33 лет. Отбор обследуемых проводился с использованием экспертно-диагностических методов (бесед, психологического тестирования). Основным критерием отбора являлось наличие специфической симптоматики субсиндромального уровня, связанной с нарушениями настроения, тревожностью, проявлениями неуверенности в себе. Указанная симптоматика имела реактивную природу и была связана с ситуациями неудачных выступлений на ответственных соревнованиях, эмоционально переживаемым ухудшением тренировочных результатов, субъективными трудностями в регуляции уровня стресса в условиях соревнований.

В соответствии с принципами биоэтики обследуемые были ознакомлены с условиями проведения

Таблица 1

**Изменение показателей нейросемантического анализа после 1-го этапа**

| Стимулы     | Ac (1) | Ac (2) | p      | Df (1) | Df (2) | p     | As (1) | As (2) | p      |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Verb (spc)  | 75,5   | 7,3    | 0,312  | 86,4   | 81,1   | 0,286 | 34,7   | 39,9   | 0,081  |
| Verb (com)  | 69,3*  | 55,2*  | 0,047* | 39,7   | 42,5   | 0,264 | -22,1* | 19,6   | 0,004* |
| Image (spc) | 71,4   | 65,6   | 0,159  | 74,2   | 69,7   | 0,145 | 49,3   | 34,1   | 0,079  |
| Image (com) | 68,9   | 53,3   | 0,075  | 49,8   | 46,3   | 0,214 | -3,2*  | 28,6   | 0,012  |

достоверные различия по критерию Манна – Уитни.

Таблица 2

**Изменение показателей нейросемантического анализа после 2-го этапа**

| Стимулы     | Ac (2) | Ac (3) | p      | Df (2) | Df (3) | p      | As (2) | As (3) | p      |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Verb (spc)  | 73,3*  | 58,4*  | 0,041* | 81,1*  | 49,4*  | 0,000* | 39,9*  | 12,4*  | 0,011* |
| Verb (com)  | 51,2   | 49,7   | 0,351  | 42,5   | 44,9   | 0,325  | 19,6   | 25,1   | 0,143  |
| Image (spc) | 65,6   | 55,8   | 0,055  | 69,7*  | 53,6*  | 0,038* | 34,1   | -4,5*  | 0,006* |
| Image (com) | 53,3   | 48,3   | 0,173  | 46,3   | 43,4   | 0,273  | 28,6   | 35,7   | 0,157  |

исследования и дали Информированное согласие на участие в нем.

*Организация коррекционной работы, состав и объем циклов коррекции.* Коррекционная работа с каждым участником исследования состояла из 2 этапов, каждый из которых включал 5 процедур. Предварительно и после каждого этапа испытуемые проходили обследование с помощью комплексной методики анализа вызванных потенциалов. После каждой процедуры спортсмены обследовались с помощью МТ. На 1-м этапе специалист-психолог проводил индивидуальные сеансы рациональной психотерапии, направленные на деактуализацию невротизирующей проблематики, с использованием техник обучения аутотренингу. На 2-м этапе спортсмены проходили серию ритмосуггестивных процедур. Все процедуры цикла проводились ежедневно или через день.

*Ритмосуггестивная коррекция состояния.* Как указывалось выше, на 2-м этапе коррекции использовались РКСС программы, направленные на формирование уверенности в себе, волевого усилия, воли к победе. Организация ритмосуггестивных процедур была описана в работе [1].

Аудиосигналы, содержащие суггестивную информацию, аудио- и фотостимуляционные последовательности, автоматически частотно настраивались и объединялись в единые стимуляционные паттерны. С использованием латеральной стимуляции суггестивная информация синхронизировалась с активацией того полушария, которому она была адресована. Общая длительность процедуры составляла 20 мин.

*Методика анализа вызванных потенциалов.* Для оценки эффективности коррекционных процедур использовалась комплексная методика анализа

вызванных потенциалов, основанная на оценке реакций при предъявлении эмоционально значимых изображений и неосознаваемом предъявлении вербальных стимулов – нейросемантический анализ ЭЭГ-реакций [2–4, 8]. Помимо служебных стимулов (нейтральные слова и изображения), стимульная информация была разделена на 2 категории. Первая – это стимулы, связанные с самооценкой как личностной детерминантой невротического состояния, а также с ситуацией, в которой невротические реакции проявляются, т.е. специфические стимулы, связанные с соревнованиями, награждением и т.п. Вторая – стимулы, относящиеся к различным сферам жизни и в той или иной степени значимые для всех испытуемых, в зависимости от их индивидуального опыта.

Использовались следующие вторичные показатели: акцентуация (Ac), отражающая степень отличия высокосемантической информации от нейтральной; защита (Df), характеризующая степень уменьшения реакции при увеличении времени экспозиции; асимметрия (As), отражающая различия в степени реагирования левого и правого полушарий мозга. Показатели Ac и Df на основании нормативных данных были приведены к диапазону 0–100 усл. ед., показатель As – к диапазону -100...+100 (положительные значения соответствуют большим значениям для левого полушария, отрицательные – для правого).

Более подробно структура стимульного материала, алгоритмы обработки и принципы анализа результатов при использовании данной методики были неоднократно описаны в ряде публикаций [2–4, 8].

*Мастер-тест.* Для оценки динамики изменения функционального состояния в ходе сеансов

коррекции были выбраны отдельные показатели МТ: шкалы самоконтроля (Ск), саморегуляции (Ср) и напряженности (Напр). Все шкалы на основании нормативных данных были приведены к диапазону 0–100 усл. ед.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 приведены результаты нейросемантического анализа ЭЭГ-реакций на зрительные и подпороговые вербальные стимулы.

При рассмотрении таблиц видно, что перед началом коррекционной работы высокие значения по показателю Ас имели все группы стимулов, что свидетельствовало о высокой эмоциональной напряженности в психическом статусе обследуемых. По показателю Df высокие значения отмечались у групп стимулов (вербальных и в меньшей степени образных), связанных со специфичной для невротического состояния информацией. Таким образом, данная информация вызывала выраженное напряжение защитных механизмов. Следует отметить также доминирование реагирования в случае специфических стимулов левого полушария, а в случае эмоционально значимой информации общего характера – правого полушария.

После 1-го этапа психокоррекции (см. табл. 1) снижались значения показателей Ас для стимулов, связанных с эмоционально значимой информацией общего характера, т.е. не имеющей прямого отношения к структуре невротического состояния. Это снижение достоверно было выражено для вербальных неосознаваемых стимулов и, на уровне тенденции, для образных стимулов. В то же время на функционирование защитных механизмов 1-й этап коррекционной работы существенного влияния не оказал. Реакции на эмоционально значимую информацию общего характера стали достоверно более выраженными в левом полушарии по сравнению с начальным обследованием.

После 2-го этапа психокоррекции (см. табл. 2) имело место снижение значений показателей Ас для стимулов, относящихся к специфической, связанной с невротическим состоянием информации (как вербальных, так и в меньшей степени образных). Это свидетельствовало о снижении субъективной значимости специфической информации. Далее, весьма существенно уменьшились значения показателя Df для стимулов, связанных со специфической информацией, что позволяет говорить о снижении активности защитных механизмов в отношении информации, связанной со стрессом. Наконец, достоверно уменьшились реакции на специфические стимулы, как неосознаваемые вербальные, так и образные, в левом полушарии головного мозга.

На рисунках показаны графики динамики изменений усредненных по группе показателей МТ в 1-й

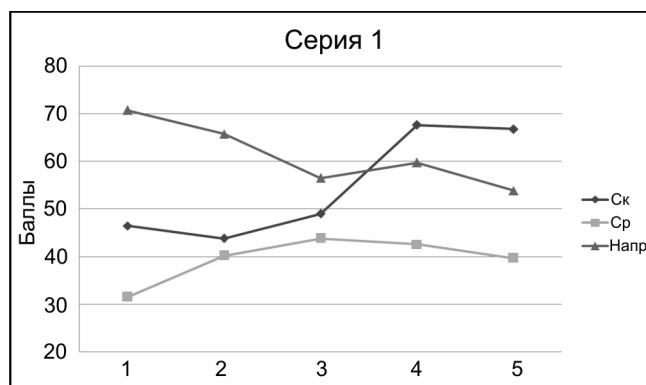


Рис. 1. Динамика изменений показателей МТ при проведении рациональной психокоррекции.

Здесь и на рис. 2: Ск – шкала самоконтроля; Ср – шкала саморегуляции; Напр – шкала напряженности

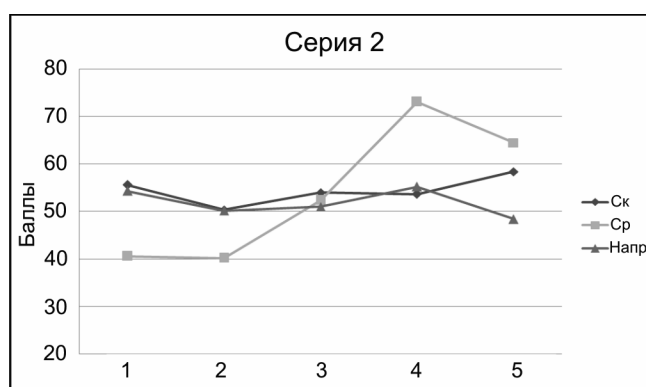


Рис. 2. Динамика изменений показателей МТ при проведении ритмосуггестивной коррекции

серии (на протяжении 1-го этапа коррекции, рис. 1) и во 2-й серии, на протяжении 2-го этапа коррекции (рис. 2).

Как следует из полученных данных, на 1-м этапе в результате коррекции существенно повышались значения показателя Ск (самоконтроль, произвольная саморегуляция) и понижались значения показателя Напр (шкала напряженности). Значения показателя Ср (неосознаваемая саморегуляция) остаются практически без изменений. На 2-м этапе, при использовании ритмосуггестивных коррекционных процедур, существенно повышаются значения показателя Ср, тогда как значения показателей Ск и Напр остаются без изменений.

Полученные результаты можно рассматривать как с содержательно-психологической, так и с методической точек зрения. Основной характеристикой выбранного невротического состояния является установление прочной аффективной связи между пережитым в прошлом стрессом, связанным с неудачами, ущербом для самооценки, и постоянно

возобновляющимися ситуациями, напоминающими о пережитом стрессе. Механизмы и проявления такой аффективной связи напоминают хорошо описанную феноменологию и генез посттравматического стрессового расстройства.

Аффективные связи в этом случае не осознаются человеком, они вытесняются из сознания, но при наличии воздействия, сходного по каким-либо признакам с вызвавшей стресс ситуацией, разворачивается обширная симптоматика стрессовой реакции. Это, в свою очередь, закрепляет сформированные ассоциативные связи и ведет к все возрастающей дезадаптации поведения.

Понятно, что для таких психологических реалий чрезвычайно затруднена как диагностика структуры имеющегося психического расстройства, так и его коррекция. В данной работе в качестве коррекционного подхода использовался метод ритмосуггестивной коррекции с целью формирования действенных механизмов адаптации к ситуациям, несущим угрозу психологическому благополучию человека.

Воздействие на неосознаваемые процессы психической регуляции, связанные с психологической защитой является одним из важнейших условий, обеспечивающих эффективность ритмосуггестии. Используемый в работе метод нейросемантического анализа направлен в первую очередь на то, чтобы оценивать наличие и качественные характеристики неосознаваемых установок в отношении различных смысловых образований, связанных с той или иной сферой жизни человека. В частности, с помощью этой методики было показано, что перед началом психокоррекционной работы у обследуемых выражены проявления психологической защиты при предъявлении информации, связанной с невротической проблематикой. Показатели, относящиеся к защитным механизмам, в большей степени выражены в левом полушарии головного мозга. Кроме того, отмечена значительная реактивность относительно эмоционально значимой информации в целом, безотносительно к невротической проблематике.

Полученные данные подтверждают результаты работы [4], в которой проведены исследования летчиков-испытателей и участников боевых действий, переживших угрожающие жизни события. После 1-го этапа коррекции, проведения серии рационально-психологических сеансов величина показателей, отражающих функционирование механизмов психической защиты, практически не изменилась. Снизились показатели, связанные с субъективной выраженностью эмоциональных реакций при восприятии информации, относящейся к общей проблематике, а также выраженность этих показателей стала больше в левом полушарии головного мозга. Это свидетельствует о снижении эмоциональной напряженности, улучшении эмоционального фона,

ослаблении внутриличностных конфликтов, имеющих место в отношении различных жизненных проблем. В то же время проведенная коррекция не затронула неосознаваемые механизмы психической защиты, связанные с аффективной значимостью информации, непосредственно относящейся к причинам невротического состояния.

После 2-го этапа коррекции, во время которого проводились процедуры РСКС, достоверно и существенно снизились значения показателей, отражающих функционирование механизмов психической защиты в отношении информации, специфической для эмоционально-аффективной основы невротического состояния. Выраженность этих показателей в левом полушарии также значительно уменьшилась. Таким образом, ритмосуггестивные программы оказались эффективны именно при воздействии на стрессогенные эмоционально-аффективные образования и связанные с ними защитные механизмы. Интересным фактом в полученных результатах представляется роль функциональной межполушарной асимметрии. Как показано в работах [3, 4], если показатели реагирования на какую-либо информацию выражены в левом полушарии мозга больше, чем в правом, и при этом отсутствуют признаки психологической защиты в отношении данной информации, это свидетельствует об эффективности регуляторных механизмов и отсутствии риска дезадаптации. Если же доминирование показателей левого полушария в отношении определенных стимулов сопровождается увеличением показателей психологической защиты, то такое сочетание является неблагоприятным в плане наличия и прогноза развития дезадаптационных состояний.

Вторым методом, использовавшимся в данной работе, была оценка состояния с помощью комплексного психодиагностического инструмента МТ. Показано, что в ходе 1-го этапа коррекции снижался показатель напряженности и возрастал показатель произвольной саморегуляции. В то же время показатель непроизвольной саморегуляции на протяжении 1-го этапа не изменялся. В ходе 2-го этапа, при проведении серии ритмосуггестивных программ, существенно возрастал показатель непроизвольной саморегуляции.

### *Выводы*

1. Проведенное исследование демонстрирует закономерные взаимосвязи нейросемантических и психофизиологических показателей состояния, отражающих особенности активности психологических механизмов на начальной стадии нарушений психической адаптации к стрессу и в ходе восстановления адаптации.

2. Коррекционные возможности РСКС программ, наряду с психодиагностическими



возможностями МТ являются перспективными средствами для динамической оценки психического состояния при практической работе, направленной на профилактику стрессовых состояний и реабилитации в случае наличия их последствий.

#### Список литературы

1. Ivanov A.V., Kvasovets S.V., Ushakov I.B., Bubeev Yu.A. Rhythm suggestive compensation and unconscious regulatory mechanisms // Human Physiol. 2013. V. 39. № 7. P. 716–722.
2. Бубеев Ю.А., Ушаков И.Б., Квасовец С.В. и др. Неосознаваемые компоненты психофизиологических реакций в эксперименте со 105-суточной изоляцией // Авиакосм. и экол. мед. 2010. Т. 44. № 4. С. 11–16.  
Bubeev Yu.A., Ushakov I.B., Kvasovets S.V. et al. Extramental components of psychophysiological reactions in the experiment with 105-day isolation // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2010. V. 44. № 4. P. 11–16.
3. Квасовец С.В., Иванов А.В. Подпороговое восприятие вербальных стимулов и психосемантика: разработка методического подхода // Психол. журн. 2001. № 5. С. 86–93.  
Kvasovets S.V., Ivanov A.V. Subliminal perception of verbal incentives and psychosemantics: the development of methodological approach // Psichologicheskii zhurnal. 2001. № 5. P. 86–93.
3. Квасовец С.В., Иванов А.В., Бубеев Ю.А. Анализ подпорогового восприятия вербальных стимулов как инструмент психодиагностического исследования // Там же. 2002. № 3. С. 82–90.  
Kvasovets S.V., Ivanov A.V., Bubeev Yu.A. Analysis of subliminal perception of verbal incentives as means for psycho-diagnostic research // Ibid. 2002. № 3. P. 82–90.
5. Ushakov I.B., Bubeev Yu.A., Kvasovets S.V., Ivanov A.V. Individual psychophysiological mechanisms of adaptation in stress in life-threatening situations // Neuroscience and Behavioral Physiol. 2013. September. V. 43. Is. 7. P. 819–826.
6. Асафов Б.Д., Лоскутова Т.Д. Количественная оценка функционального состояния центральной нервной системы // Функциональные состояния мозга. М., 1975. С. 27–32.  
Asafov B.D., Loskutova T.D. Quantitative evaluation of the functional state of the central nervous system // The functional state of the brain. Moscow, 1975. P. 27–32.
7. Моросанова В.И. Индивидуальный стиль саморегуляции. М., 2001.

Morosanova V.I. Individual style of self-regulation. Moscow, 2001.

8. Квасовец С.В., Иванов А.В., Курчакова М.С. Отражение аффективной насыщенности изображений в показателях вызванных потенциалов // Психол. журн. 2007. Т. 28. № 3. С. 84–94.

Kvasovets S.V., Ivanov A.V., Kurchakova M.S. Reflection of affective saturation images in terms of evoked potentials // Psichologicheskii zhurnal. 2007. V. 28. № 3. P. 84–94.

Поступила 19.02.2015

## NEUROSEMANTIC AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF RHYTHM-SUGGESTIVE CORRECTION OF STRESS CONDITIONS

**Ushakov I.B., Ivanov A.V., Kvasovets S.V., Bubeev Yu.A.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 55–60

*Correlates of successful rhythm-suggestive compensation of stress in sportsmen with neurotic symptoms developed in consequence of painful experience of failure were studied. Effectiveness of the rhythm-suggestive and rational psychological methods was compared by measuring the evoked potentials response to emotionally significant extramental verbal stimuli and images, and using psychophysiological test MASTER to track dynamics of a number of body functional parameters.*

*The rational compensation has been shown to reduce the psychic tension and to set right the voluntary control process. Rhythm-suggestive programs are good for compensation of post-stress emotions and affectations, and the involuntary control process.*

*It was found that correction potentialities of the rhythm-suggestive programs together with the psychodiagnostic advantages of test MASTER are promising instruments for dynamic monitoring of the mental state with the aim to prevent workplace stresses and to provide rehabilitation treatment of aftermaths.*

Key words: stress, correction, sportsmen, disorders, evoked potentials, suggestion.

УДК 539.12.047+616-073.756.8+613.648.4

## ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НИЗКОДОЗОВЫХ МЕТОДИК КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Маткевич Е.И.<sup>1</sup>, Синицын В.Е.<sup>1</sup>, Иванов И.В.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

E-mail: ei.matkevich@gmail.com

*Цель исследования – установление прогностических оценок снижения соматической заболеваемости и временной нетрудоспособности, а также онкологической патологии в результате использования низкодозовых методик компьютерной томографии (КТ) по сравнению со стандартными протоколами. Были определены средние эффективные дозы облучения пациентов по результатам 1627 диагностических КТ-исследований, выполненных в 2012–2014 гг. в Лечебно-реабилитационном центре Минздрава России. КТ-исследования головы, органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с использованием низкодозовых методик выполнены на сканере GE Discovery CT750 HD, в том числе с использованием алгоритмов итеративной реконструкции ASIR и MBIR. Показано, что при однократном проведении КТ со снижением дозы на 10–12 мЗв по сравнению со стандартной дозой прогнозируется уменьшение общей заболеваемости на 0,84–5,52 % и временной нетрудоспособности на 0,55–1,65 % за год на 100 работающих, в 5–10 раз уменьшаются уровни суммарного риска онкологических заболеваний и генетических эффектов, что может составить до 40–90 случаев на 100 тыс. мужчин в возрасте 30 лет.*

*Ключевые слова:* компьютерная томография, стандартные протоколы, низкодозовые методики, малые дозы ионизирующего излучения, снижение дозовой нагрузки, радиационный риск, онкологические и неонкологические заболевания, генетические эффекты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 61–67.

В условиях широкого распространения диагностических методов компьютерной томографии (КТ) и высокой технической оснащенности диагностических центров на передний план выходят вопросы не только совершенствования технологий КТ-визуализации, но и развития методик КТ-исследования, обеспечивающих снижение дозовой нагрузки на пациентов. Особенно важна эта проблема для лиц из отдельных категорий – специалистов, профессиональная деятельность которых связана с источниками ионизирующего излучения – летного и инженерно-технического состава, космонавтов, подвергающихся дополнительному

медицинскому облучению в процессе многократных диагностических и экспертных исследований. В настоящее время дозы облучения населения при медицинских диагностических процедурах вносят существенный вклад в общепопуляционное радиационное воздействие. Среднее по России значение вклада в коллективную дозу за счет медицинского облучения составляет 15 %, при этом наибольший вклад в коллективную дозу медицинского облучения пациентов внесли рентгенографические исследования и КТ (22 %) [1].

Вследствие этого актуальным направлением в сохранении профессионального здоровья и продлении профессионального долголетия авиационных специалистов является уменьшение уровней эффективных доз их облучения в ходе КТ органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости (ОБП) и малого таза (ОМТ) путем внедрения протоколов снижения дозы при КТ-исследованиях, что требует изучения их диагностической ценности, установления показаний к применению, а также оценки снижения дополнительных рисков соматической и онкологической патологии.

Цель исследования состояла в установлении прогностических оценок снижения соматической заболеваемости и временной нетрудоспособности, а также онкологической патологии в результате использования низкодозовых методик КТ по сравнению со стандартными протоколами.

### Методика

На 1-м этапе были проанализированы результаты медицинских наблюдений за состоянием здоровья однородной когорты специалистов, облучавшихся в малых дозах в профессиональных условиях научно-исследовательских полигонных испытаний в 1967–1989 гг. Были сформированы 1 контрольная (202 человека) и 3 основные (2–154 человека, 3а – 70 человек, 3б – 25 человек) группы. Лица, отнесенные к 1-й (контрольной) группе, не имели профессионального контакта с источниками ионизирующего излучения (ИИИ) и работали при

нормальном радиационном фоне. Лица, входившие в состав основных групп, имели периодический (2-я группа) или систематический (3а и 3б группы) контакт с ИИИ. Суммарные дозы облучения за весь период работы с ИИИ во 2-й, 3а, 3-й и 3б группах составили соответственно  $3 \pm 1$ ;  $27 \pm 3$ ;  $44 \pm 6$  и  $88 \pm 15$  мЗв при стаже работы  $7 \pm 1$ ;  $12 \pm 1$ ;  $12 \pm 1$  и  $12 \pm 2$  года. Все обследованные были лицами мужского пола от 20 до 49 лет; средний возраст лиц в 1-й, 2-й, 3а, 3 и 3б группах составлял соответственно  $36 \pm 1$ ;  $36 \pm 1$ ;  $38 \pm 1$ ;  $38 \pm 1$  и  $38 \pm 1$  год без статистических отличий между группами.

Исходными данными по заболеваемости и временной нетрудоспособности служили материалы ежегодных углубленных медицинских обследований, а также текущей обращаемости за медицинской помощью по записям в медицинских книжках обследуемых лиц за период с 1986 по 1990 г. В интегральную базу включались данные по заболеваниям сердечно-сосудистой и нервной системы, желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей и органов дыхания, лор-органов, опорно-двигательного аппарата, почек и мочеполовой системы, кожи и подкожной клетчатки, доброкачественные новообразования по Номенклатуре и классификации болезней и причин смерти, основанной на Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ-8), принятой Всемирной организацией здравоохранения, сгруппированных в последующем по кодам МКБ-10.

В ходе сбора первичных данных из медицинских книжек по каждому из этих заболеваний за каждый год работы регистрировали: 1) количество первичных обращений; 2) общее количество обращений; 3) количество дней лечения; 4) количество случаев временной утраты трудоспособности; 5) количество дней временной утраты трудоспособности. По этим данным вычислялись стандартные медико-статистические показатели заболеваемости (болевшие лица, первичная заболеваемость в среднем за год (частота вновь выявленных заболеваний), общая заболеваемость в среднем за год (болезненность, распространенность заболевания), количество человеко-дней заболевания в год на 100 человек) и временной утраты трудоспособности (временно нетрудоспособные лица, количество случаев нетрудоспособности на 100 человек, количество дней нетрудоспособности на 100 человек, общая средняя длительность нетрудоспособности болевшего лица).

На 2-м этапе с использованием соответствующих разделов пакета компьютерных программ Statistica 10 был проведен корреляционно-регрессионный анализ зависимостей «доза – эффект» для показателей заболеваемости и временной нетрудоспособности при дозах до 150 мЗв.

На 3-м этапе были определены средние эффективные дозы облучения пациентов по

результатам 1627 КТ-исследований, выполненных в 2012–2014 гг. в Лечебно-реабилитационном центре Минздрава России (ЛРЦ). Эффективные дозы (мЗв) вычислялись согласно нормализованным коэффициентам для каждой из областей, приведенным в МУ 2.6.1.2944-11 [2].

На 4-м этапе по результатам выполненных на сканере GE Discovery CT750 HD в центре лучевой диагностики ЛРЦ 15 КТ-исследований головы, органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с использованием низкодозовых методик, в том числе алгоритма снижения дозы ASIR и MBIR, установлены уровни снижения дозовой нагрузки на пациентов. При выполнении КТ-исследований пациенты подписывали добровольное Информированное согласие, методики исследований одобрены в ЛРЦ.

На 5-м этапе оценивали снижение при применении низкодозовых методов КТ по сравнению со стандартными протоколами риска соматической заболеваемости с использованием рассчитанных коэффициентов регрессионного анализа, а также риска онкологических заболеваний (лейкозы –  $0,2 \cdot 10^{-6}$ , другие виды опухолей –  $0,2 \cdot 10^{-6}$ ) и генетических эффектов ( $0,05 \cdot 10^{-6}$ ) в год, исходя из установленных данных на дозу дополнительного облучения 1 мЗв [3].

При статистической обработке результатов исследования оценивались средние значения (М) и стандартные ошибки (m), был проведен корреляционно-регрессионный анализ с использованием пакета Statistica 10.

### Результаты и обсуждение

По результатам статистического анализа (табл. 1) установлено возрастание основных показателей заболеваемости и временной нетрудоспособности пропорционально дозе облучения в группах 2, 3а, 3 и 3б по сравнению с группой 1 (контроль). После определения коэффициентов уравнений регрессии по этим коэффициентам для каждого из показателей были рассчитаны значения для доз 3,5; 10 и 35 мЗв.

Как видно из табл. 1, показатели заболеваемости лиц, облученных в дозах от 3,5 до 35 мЗв, относительно контрольной группы возрастают, при этом их прирост соответственно составит:

- болевшие лица – 0,45–3,11 %;
- первичная заболеваемость в среднем за год – 9,01–30,02 %;
- общая заболеваемость в среднем за год – 8,81–23,33 %;
- количество человеко-дней заболеваний в среднем за год на 100 работающих – 8,21–20,05 %.

Увеличение показателей временной утраты трудоспособности относительно контрольной группы лиц для доз 3,5–35 мЗв соответственно составит:

Таблица 1

Показатели заболеваемости и временной нетрудоспособности специалистов, подвергавшихся облучению в малых дозах в профессиональных условиях

| №<br>п/п                     | Показатели                                                                         | Группы по дозовым уровням** |       |        |        |         |            | Коэффициенты уравнения<br>регрессии** | Прогнозируемый прирост<br>(%) показателя<br>для дозы облучения*** |       |       |    |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|--------|--------|---------|------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------|-------|----|
|                              |                                                                                    | 1                           | 2     | 3а     | 3      | 3б      | а          |                                       | б                                                                 | 3,5   | 10    | 35 |
|                              | Средняя доза в группе М ± m, мЗв                                                   | 0                           | 3 ± 1 | 27 ± 3 | 44 ± 6 | 88 ± 15 |            |                                       |                                                                   |       |       |    |
| Заболеваемость               |                                                                                    |                             |       |        |        |         |            |                                       |                                                                   |       |       |    |
| 1                            | Болевшие лица, %                                                                   | 93,6                        | 92,9  | 97,1   | 97,9   | 100,0   | 93,74646*  | 0,078813*                             | 0,45                                                              | 0,99  | 3,11  |    |
| 2                            | Первичная заболеваемость в среднем за год, %                                       | 81,8                        | 88,8  | 100,6  | 100,4  | 100,0   | 88,55128*  | 0,178047                              | 9,01                                                              | 10,43 | 30,02 |    |
| 3                            | Общая заболеваемость в среднем за год, %                                           | 138,8                       | 137,8 | 189,2  | 189,8  | 192,0   | 148,79358* | 0,639704                              | 8,81                                                              | 11,81 | 23,33 |    |
| 4                            | Количество человеко-дней заболеваний в среднем за год на 100 работающих            | 904                         | 951   | 1148   | 1165   | 1214    | 966,3094*  | 3,39786*                              | 8,21                                                              | 10,65 | 20,05 |    |
| Временная нетрудоспособность |                                                                                    |                             |       |        |        |         |            |                                       |                                                                   |       |       |    |
| 1                            | Временно нетрудоспособные лица, %                                                  | 82,2                        | 85,1  | 91,4   | 91,6   | 92,0    | 85,20709*  | 0,100399                              | 4,09                                                              | 4,88  | 7,93  |    |
| 2                            | Количество случаев временной нетрудоспособности в среднем за год на 100 работающих | 57,5                        | 59,5  | 74,9   | 71,4   | 61,6    | 63,49802*  | 0,045740                              | 10,71                                                             | 11,23 | 13,20 |    |
| 3                            | Количество дней временной нетрудоспособности в среднем за год, на 100 работающих   | 497                         | 493   | 601    | 587    | 550     | 523,3690*  | 0,68614                               | 5,79                                                              | 6,69  | 10,14 |    |
| 4                            | Общая средняя длительность временной нетрудоспособности болеющего лица за год, сут | 5,3                         | 5,3   | 6,2    | 6,0    | 5,5     | 5,569868*  | 0,0027819                             | 5,28                                                              | 5,66  | 6,98  |    |

Примечание. \* – уровень значимости  $p < 0,05$ ; \*\* – коэффициенты регрессии; а – константа уравнения регрессии; b – коэффициент регрессии; \*\*\* – прогнозируемый прирост показателя по отношению к соответствующей группе 1 (контроль).

- временно нетрудоспособные лица - 4,09–7,93 %;
- количество случаев временной нетрудоспособности в среднем за год на 100 работающих – 10,7–13,20 %;
- количество дней временной нетрудоспособности в среднем за год на 100 работающих – 5,79–10,14 %;
- общая средняя длительность временной нетрудоспособности болеющего лица за год – 5,28–6,98 %.

Эти данные в целом согласуются с установленными другими авторами [6–8] закономерностями увеличения показателей общей заболеваемости и временной нетрудоспособности пропорционально накопленной дозе излучения в исследованиях у врачей-рентгенологов и персонала атомных электростанций.

Прогнозируемое при нынешних темпах роста использования КТ увеличение заболеваемости [6–9] и риска возникновения онкозаболеваний [10–12] обуславливает необходимость использования для уменьшения негативных эффектов облучения низкодозовых алгоритмов.

Полученные при применении низкодозовых методик дозы облучения пациентов были разнесены на 4 группы в зависимости от уровня снижения дозы по отношению к средним дозам, полученным в нашем исследовании, и для них рассчитаны прогнозируемое снижение негативных эффектов по показателям заболеваемости (табл. 2) и временной нетрудоспособности (табл. 3) в год.

К 1-й группе были отнесены КТ-исследования сердца и ОГК без применения алгоритма, при которых снижение дозы составляет 0,5–3,4 мЗв, – это позволяет достигнуть снижения показателей заболеваемости до 1,57 %, временной нетрудоспособности до 0,46 %.

Ко 2-й группе были отнесены КТ-исследования сосудов шеи и ОГК с применением алгоритма, при которых снижение дозы составляет 3,5–6,5 мЗв, – это позволяет достигнуть снижения показателей заболеваемости до 3,0 %, временной нетрудоспособности – до 0,91 %.

К 3-й группе были отнесены КТ-исследования ОГК + ОБП, ОБП, ОБП + ОМТ без применения алгоритма, при которых снижение дозы составляет 6,6–10 мЗв, – это позволяет достигнуть снижения показателей заболеваемости до 4,61 %, временной нетрудоспособности – до 1,39 %.

К 4-й группе были отнесены КТ-исследования ОГК + ОБП с применением алгоритма, при которых снижение дозы составляет



Таблица 2

**Прогнозируемое снижение (%) показателей заболеваемости при низкодозовых КТ-исследованиях**

| № п/п | Уровни снижения дозы, мЗв* | Область КТ-сканирования**     | Прогнозируемое снижение показателя по отношению к лицам, не подвергавшимся КТ-сканированию, %*** |                                                         |                                                          |                                                                         |
|-------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|       |                            |                               | БЛ, %<br>a = 93,74646,<br>b = 0,078813                                                           | ПЗ в среднем за год, %<br>a = 88,55128,<br>b = 0,178047 | ОЗ в среднем за год, %<br>a = 148,79358,<br>b = 0,639704 | КЧДЗ в среднем за год на 100 работающих<br>a = 966,3094,<br>b = 3,39786 |
| 1     | 0,5–3,4                    | Сердце, ОГК                   | 0,04–0,29                                                                                        | 0,11–0,74                                               | 0,23–1,57                                                | 0,19–1,28                                                               |
| 2     | 3,5–6,5                    | ОГК + НД-алгоритм, сосуды шеи | 0,29–0,54                                                                                        | 0,76–1,42                                               | 2,52–3,0                                                 | 1,32–2,44                                                               |
| 3     | 6,6–10                     | ОГК + ОБП, ОБП, ОБП + ОМТ     | 0,56–0,84                                                                                        | 1,44–2,18                                               | 3,5–4,61                                                 | 2,48–3,76                                                               |
| 4     | 10,1–12                    | ОГК + ОБП + НД-алгоритм       | 0,84–1,0                                                                                         | 2,2–2,6                                                 | 4,65–5,52                                                | 3,8–4,28                                                                |

*Примечание.* \* – разность между средними дозами, полученными при стандартных и низкодозовых протоколах; \*\* – ОГК – органы грудной клетки, ОБП – органы брюшной полости, ОМТ – органы малого таза, НД-алгоритм – при применении низкодозового алгоритма; \*\*\* – БЛ – болевшие лица, %; ПЗ – первичная заболеваемость в среднем за год, %; ОЗ – общая заболеваемость в среднем за год, %; КЧДЗ – количество человеко-дней заболеваний в среднем за год на 100 работающих; a, b – коэффициенты уравнения регрессии.

Таблица 3

**Прогнозируемое снижение (%) показателей временной нетрудоспособности при низкодозовых КТ-исследованиях**

| № п/п | Уровни снижения дозы, мЗв* | Область КТ-сканирования**     | Прогнозируемое снижение показателя по отношению к лицам, не подвергавшимся КТ-сканированию, %*** |                                                                          |                                                                          |                                                        |
|-------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|       |                            |                               | ВНЛ, %<br>a = 85,20709,<br>b = 0,100399                                                          | КСВН в среднем за год на 100 работающих<br>a = 63,49802,<br>b = 0,045740 | КДВН в среднем за год, на 100 работающих<br>a = 523,3690,<br>b = 0,68614 | ОСДВН БЛ за год, сут<br>a = 5,569868,<br>b = 0,0027819 |
| 1     | 0,5–3,4                    | Сердце, ОГК                   | 0,06–0,41                                                                                        | 0,03–0,28                                                                | 0,08–0,46                                                                | 0,02–0,17                                              |
| 2     | 3,5–6,5                    | ОГК + НД-алгоритм, сосуды шеи | 0,43–0,79                                                                                        | 0,29–0,52                                                                | 0,48–0,91                                                                | 0,19–0,34                                              |
| 3     | 6,6–10                     | ОГК + ОБП, ОБП, ОБП + ОМТ     | 0,8–1,22                                                                                         | 0,52–0,8                                                                 | 0,91–1,39                                                                | 0,36–0,53                                              |
| 4     | 10,1–12                    | ОГК + ОБП + НД-алгоритм       | 1,23–1,46                                                                                        | 0,8–0,96                                                                 | 1,39–1,65                                                                | 0,55–0,64                                              |

*Примечание.* \* – разность между средними дозами, полученными при стандартных и низкодозовых протоколах; \*\* – ОГК – органы грудной клетки, ОБП – органы брюшной полости, ОМТ – органы малого таза, НД-алгоритм – при применении низкодозового алгоритма; \*\*\* – ВНЛ – временно нетрудоспособные лица, %, КСВН – количество случаев временной нетрудоспособности в среднем за год на 100 работающих; КДВН – количество дней временной нетрудоспособности в среднем за год, на 100 работающих; ОСДВН БЛ – общая средняя длительность временной нетрудоспособности болевшего лица за год, сут; a, b – коэффициенты уравнения регрессии.

10,1–12 мЗв, – это позволяет достигнуть снижения показателей заболеваемости на 0,84–5,52 % и временной нетрудоспособности – на 0,55–1,65 %.

Как видно из табл. 2 и 3 более выраженное прогнозируемое снижение отмечено для следующих медико-статистических показателей: общая заболеваемость в среднем за год; количество человеко-дней заболеваний в среднем за год на 100 работающих; временно нетрудоспособные лица и количество дней временной нетрудоспособности в среднем за год на 100 работающих.

Компьютерная томография имеет высокую диагностическую значимость в ходе лечебного процесса, однако сопровождается дополнительным облучением пациентов в малых дозах, которые способствуют скрытым гематологическим и хромосомным нарушениям, а также повышают риск онкологических заболеваний и генетических нарушений у человека [3–5, 10–12]. Применение методик снижения дозы позволяет в 5–10 раз уменьшить уровни потенциального риска онкологических заболеваний и генетических эффектов в год (табл. 4): суммарная частота онкологических

Таблица 4

**Оценка снижения рисков онкологических заболеваний и генетических эффектов  
при низкодозовых КТ-исследованиях**

| Параметры и области<br>КТ-сканирования                                       | Используемый<br>протокол<br>КТ-<br>сканирования | Средняя<br>доза, мЗв             | Уровни рисков и их снижения                     |                                             |                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                              |                                                 |                                  | Лейкоз                                          | Другие виды<br>опухолей                     | Генетические<br>эффекты                      |
| Потенциальные риски                                                          |                                                 |                                  |                                                 |                                             |                                              |
| Спонтанная частота<br>возникновения                                          | -                                               | -                                | $50 \cdot 10^{-6}$                              | $1000\text{--}2000 \cdot 10^{-6}$           | $8000 \cdot 10^{-6}$                         |
| Дополнительный<br>риск в год на 1 мЗв<br>облучения                           | -                                               | -                                | $0,2 \cdot 10^{-6}$ /<br>$0,1 \cdot 10^{-6}$ ** | $0,2 \cdot 10^{-6}$                         | $0,05 \cdot 10^{-6}$                         |
| Дополнительные риски при КТ-сканировании областей                            |                                                 |                                  |                                                 |                                             |                                              |
| Голова, сердце, ОГК,<br>сосуды шеи                                           | стандартный                                     | 1–6,5                            | $1\text{--}6,5 \cdot 0,1 \cdot 10^{-6}$         | $1\text{--}6,5 \cdot 0,2 \cdot 10^{-6}$     | $1\text{--}6,5 \cdot 0,05 \cdot 10^{-6}$     |
|                                                                              | со снижением<br>дозы (НД-<br>алгоритм)          | 0,8–4,4                          | $0,8\text{--}4,4 \cdot 0,1 \cdot 10^{-6}$       | $0,8\text{--}4,4 \cdot 0,2 \cdot 10^{-6}$   | $0,8\text{--}4,4 \cdot 0,05 \cdot 10^{-6}$   |
| ОГК + ОБП, ОБП,<br>ОБП + ОМТ                                                 | стандартный                                     | 11,5–12,2                        | $11,5\text{--}12,2 \cdot 0,1 \cdot 10^{-6}$     | $11,5\text{--}12,2 \cdot 0,2 \cdot 10^{-6}$ | $11,5\text{--}12,2 \cdot 0,05 \cdot 10^{-6}$ |
|                                                                              | со снижением<br>дозы (НД-<br>алгоритм)          | 0,7–4,7                          | $0,7\text{--}4,7 \cdot 0,1 \cdot 10^{-6}$       | $0,7\text{--}4,7 \cdot 0,2 \cdot 10^{-6}$   | $0,7\text{--}4,7 \cdot 0,05 \cdot 10^{-6}$   |
| Уровни снижение дозы и рисков при использовании протоколов со снижением дозы |                                                 |                                  |                                                 |                                             |                                              |
| Голова, сердце, ОГК,<br>сосуды шеи                                           | -                                               | $\approx 5,2^{***}$<br>(0,5–6,5) | $0,52 \cdot 10^{-6}$                            | $1,04 \cdot 10^{-6}$                        | $0,26 \cdot 10^{-6}$                         |
| ОГК + ОБП, ОБП,<br>ОБП + ОМТ                                                 | -                                               | $\approx 11^{***}$<br>(6,6–12)   | $1,10 \cdot 10^{-6}$                            | $2,20 \cdot 10^{-6}$                        | $0,55 \cdot 10^{-6}$                         |

*Примечание.* \* – ОГК – органы грудной клетки, ОБП – органы брюшной полости, ОМТ – органы малого таза, НД-алгоритм – при применении низкодозового алгоритма; \*\* – общее облучение / облучение части тела; \*\*\* — усредненная разность между дозами, полученными при стандартных и низкодозовых протоколах КТ-сканирования данных областей (минимальный и максимальный диапазоны значений разности между средними дозами, полученными при стандартных и низкодозовых протоколах).

и генетических эффектов уменьшится на 1,82–3,85 случая на 106 пациентов в год. Это тем более важно, принимая во внимание возрастание количества КТ-исследований от года к году в стране, а также КТ-исследований у одного и того же пациента.

В исследовании, проведенном авторами работы [13], установлено, что пациенты, проходившие низкодозовую КТ, облучались в дозе 2 мЗв, тогда как при стандартной КТ – в дозе 8 мЗв. Авторы подсчитали, что КТ живота при стандартной дозе облучения приведет к 63 дополнительным случаям рака на каждые 100 тыс. пациентов-мужчин и к 72 дополнительным случаям рака на каждые 100 тыс. пациентов-женщин, которые прошли КТ-сканирование в возрасте 30 лет. При проведении низкодозовой КТ эти показатели уменьшатся до 14 случаев рака на каждые 100 тыс. пациентов-мужчин и до 16 случаев рака на каждые 100 тыс. пациентов-женщин. Таким образом, при низкодозовых КТ-исследованиях могут быть предотвращены дополнительные случаи рака у 49 пациентов-мужчин и 56 пациентов-женщин на каждые 100 тыс. обследованных.

По нашим оценкам установлены несколько меньшие абсолютные значения достигнутого уменьшения частоты негативных онкологических и генетических эффектов. При расчетах по методике

указанных авторов [13] оказалось, что при проведении низкодозовых КТ-исследований снижение дозы облучения на 5,2 и 11 мЗв приводит к предотвращению соответственно 42 и 90 случаев рака на каждые 100 тыс. мужчин в возрасте 30 лет.

Ведущее значение в ограничении необоснованного облучения при определении необходимости КТ-исследования принадлежит лечащему врачу, назначающему данное исследование. Лечащий врач для исключения необоснованного назначения КТ-исследований должен при необходимости применять широкий перечень диагностических процедур, не требующих воздействия на человека ионизирующего излучения (лабораторные анализы, ЭКГ, УЗИ, МРТ и др.), а также разъяснять пациенту дополнительный риск от радиационного воздействия в ходе КТ. Ввиду того что нормирование дозы облучения пациентов при медицинских и в том числе КТ-исследованиях проводится по принципу – «Польза от КТ-исследования должна превышать вред здоровью от дополнительного радиационного воздействия» [2] лечащий врач при решении вопроса об обоснованности назначения КТ должен учитывать комплекс факторов: диагноз заболевания, величину риска последующих осложнений для пациента в urgentных ситуациях без КТ-диагностики,

протяженность области КТ-сканирования и его кратность, возраст пациента [11, 12].

Применяемые технологии уменьшения дозы ИИ влекут за собой ухудшение качества получаемого КТ-изображения. Поэтому в последнее время разрабатываются способы уменьшения дозы с помощью алгоритмов подавления шума, такие, например, как адаптивная статистическая итеративная реконструкция (ASiR). Методика ASiR отвечает современным требованиям к КТ – получения тонких срезов, увеличения объема сканирования, снижения уровня шума и количества артефактов, уменьшения дозы облучения и сокращения времени сканирования, при этом продолжительность постпроцессинговой обработки (реконструкции) изображений всего на 30 % больше, чем при стандартом FBP. Это позволяет добиться повышения качества КТ-диагностирования при сниженной дозе исследования.

Можно заключить, что важным аспектом современной КТ-диагностики является уменьшение дозы радиационного облучения пациентов во время обследования, в том числе с использованием низкодозовых методов КТ без ущерба для качества изображения. В целом более высокие дозы облучения приводят к более высокому разрешению изображения, в то время как более низкие дозы приводят к увеличению шума в изображении и его размытию. Однако увеличение дозы одновременно повышает риск наступления побочных эффектов, в том числе риск развития рака. В связи с этим актуально развитие и внедрение в практику врачебно-лечной экспертизы современных методов рентгенологических исследований, применение новых технологий аппаратного и программного обеспечения КТ-диагностики, которые помогут уменьшить дозу радиационного облучения и его негативные эффекты для здоровья пациентов, что особенно важно для летного состава и космонавтов, профессионально связанных с воздействием ионизирующего излучения. При низкодозовых КТ-исследованиях прогнозируется снижение показателей заболеваемости и временной нетрудоспособности пациентов по сравнению с обследованными с применением стандартных КТ-протоколов, особенно для показателей «Общая заболеваемость в среднем за год», «Количество человеко-дней заболеваний в среднем за год на 100 работающих», «Временно нетрудоспособные лица» и «Количество дней временной нетрудоспособности в среднем за год, на 100 работающих».

### Выводы

1. Внедрение в практику современных методов рентгенологических исследований, применение новых технологий аппаратного и программного обеспечения КТ-диагностики, поможет уменьшить дозу радиационного облучения и его негативные эффекты для здоровья летного состава и космонавтов,

профессионально связанных с воздействием ионизирующего излучения.

2. При низкодозовых КТ-исследованиях с применением алгоритмов адаптивной статистической итеративной реконструкции, при которых уменьшение дозы составляет 10,1–12 мЗв (по сравнению с обследованными с применением стандартных КТ-протоколов), прогнозируется снижение показателей заболеваемости на 0,84–5,52 % и временной нетрудоспособности за год на 100 работающих на 0,55–1,65 %.

3. Применение методик снижения дозы позволит в 5–10 раз уменьшить уровни потенциального риска онкологических заболеваний и генетических эффектов в год по сравнению с лицами, обследованными с применением стандартных КТ-протоколов.

### Список литературы

1. Государственный доклад Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году». М., 2012.  
State report of Rospotrebnadzor «On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2011». Moscow, 2012.
2. МУ 2.6.1.2944-11. 2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований. Методические указания. М., 2011.  
МУ 2.6.1.2944-11. 2.6.1. Ionizing radiation, radiation safety. Monitoring of the effective doses for patients in medical X-ray examinations. Methodical instructions. Moscow, 2011.
3. Григорьев Ю.Г. Радиационная безопасность космических полетов. М., 1975.  
Grigoriev Yu.G. Radiation safety of space flights. Moscow, 1975.
4. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов. М., 2009.  
Shafirkin A.V. Grigoriev Yu.G. Interplanetary and orbital space flights. The radiation risk to astronauts. Moscow, 2009.
5. Иванов И.В. Критериальные показатели воздействия ионизирующих излучений в сублетальных и летальных дозах: Метод. пос. М., 2005.  
Ivanov I.V. Criterion indices of ionizing radiation effects in sublethal and lethal doses: Methodical manual. Moscow, 2005.
6. Воронин П.Ф., Воронина З.И., Третьяков Ф.Д. Взаимосвязь между уровнем заболеваемости и дозой при профессиональном гамма-облучении // Бюл. рад. мед. 1976. № 4. С. 35–40.  
Voronin P.F., Voronina Z.I., Tretyakov F.D. The relationship between dose and incidence in professional gamma irradiation // Buylleten radiatsionnoy med. 1976. № 4. С. 35–40.
7. Малинина В.И., Круговов И.Ф., Иванова А.П. Заболеваемость персонала Нововоронежской АЭС // Там же. 1988. № 2. -С. 69–72.

Malinina V.I., Krugovov I.F., Ivanova A.P. Morbidity of staff of Novovoronezh NPP // Ibid. 1988. № 2. P. 69–72.

8. Малинина В.И., Рязанцев А.П. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности персонала Курской АЭС в начальный период эксплуатации // Там же. 1983. № 2. С. 64–70.

Malinina V.I., Ryazantsev A.P. Morbidity with temporary disability of Kursk NPP personnel in the initial period of operation // Ibid. 1983. № 2. P. 64–70.

9. Малинина В.И., Олейников Н.Ф., Кожевникова З.М. Уровень и характер заболеваемости с временной утратой трудоспособности персонала Ленинградской АЭС // Там же. 1980. № 3. С. 80–84.

Malinina V.I., Oleynikov N.F., Kozhevnikova Z.M. The level and nature of morbidity with temporary disability personnel of Leningrad NPP // Ibid. P. 80–84.

10. Hall E.J., Brenner D.J. Cancer risks from diagnostic radiology // Br. J. Radiol. 2008. V. 81. P. 362–378.

11. Smith-Bindman R., Lipson J., Marcus R. et al. Radiation dose associated with common computed tomography. Examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer // Arch. of Int. Med. 2009. V. 169. № 22. P. 2078–2086.

12. Smith-Bindman R. Environmental causes of breast cancer and radiation from medical imaging: findings from the Institute of Medicine report // Ibid. 2012. V. 172. № 13. P. 1023–1027.

13. Kim K., Kim Y.H., Kim S.Y. et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis // N. Engl. J. Med. 2012. Apr. 26. № 366 (17) P. 1596–1605.

Поступила 12.05.2015

## HEALTH PREDICTION INDICES OBTAINED WITH LOW-DOSE COMPUTER TOMOGRAPHY SCANS

Matkevich E.I., Sinitsyn V.E., Ivanov I.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2015. V. 49. № 6. P. 61–67

*Purpose of the investigation was to make prognostic estimations of reductions in somatic morbidity and temporal disability, and tumor pathology using low-dose computer tomography (CT) scans and to compare with standard protocols. Mean effective radiation doses were determined based on the results of 1627 diagnostic CT investigations made in 2012–2014 at the Treatment and Rehabilitation Center of the Russian Ministry of Health. Low-dose CT scans of the head and thoracic, abdominal and small pelvis organs were obtained on a GE Discovery CT750 HD, and with the help of the ASIR and MBIR algorithms of iterative reconstruction. In comparison with a standard dose, a single CT scan with a dose reduced by 10–12 mSv predicts a decrease in total morbidity by 0.84–5.52 % and temporal disability by 0.55–1.65 % per 100 employees over a year; total risk of tumors and genetic effects reduced in 5 to 10 times, which may be equal to 40–90 cases per 100,000 of 30 y.o. males.*

Key words: computer tomography, standard protocols, low-dose scans, low ionizing radiation doses, dose loading reduction, radiation risk, oncologic and nononcologic diseases, genetic effects.



## ЛЕКЦИИ

УДК 613.693.[574.2+612.017+612.821]

### ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ СТРЕССА

**Худякова Е.П., Карпова О.И.**

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

*Представлены результаты анализа литературы по феноменологии и механизмам стресса. Стресс описывается как целостная адаптационная психофизиологическая реакция организма, возникающая в ответ на физический либо эмоциогенный раздражитель. Показаны физиологический и психологический подходы к анализу стрессовых явлений. Стресс рассматривается как неспецифическая реакция на раздражители и характеризуется определенными изменениями в реакциях организма. Стресс является частью процесса физиологической и личностной адаптации. Стресс-реакция может оказывать как негативное, так и позитивное влияние на здоровье человека и его деятельность.*

Ключевые слова: стресс, неспецифическая реакция, адаптация, формы стресса, отрицательный и положительный стресс, экстремальные профессии.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 68–75.

Понятие стресса (stress – давление, напряжение) впервые было использовано в механике. В XVII в. английский ученый Роберт Гук применял этот термин для характеристики объектов, испытывающих нагрузку и сопротивляющихся ей. Понятие стресса в современной физиологии, психологии, медицине включает в себя представление о связи стрессовых состояний с нагрузкой на сложные системы (биологические, психологические, социально-психологические) и с сопротивлением этой нагрузке [1]. Проблема стресса приобрела не только научное значение, но и отношение к широкому кругу явлений повседневной жизни, связанных, в частности, с экстремальными видами труда. Многоаспектность проблемы стресса стала основной причиной того, что в литературе и в жизни не всегда четко разграничиваются понятия стресса, дистресса, напряжения, напряженности, эмоционального стресса и т.п. [2].

В физиологии понятие стресса появилось в рамках концепции Г. Селье для обозначения стереотипной неспецифической реакции организма на любое неблагоприятное воздействие [3]. Совокупность этих изменений Г. Селье определяет как общий адаптационный синдром, подчеркивая, что синдром адаптации может быть или полезным, или вредным

для организма, поскольку он сочетает в себе как элементы защиты, так и повреждения («признаки чистого повреждения, не имеющие защитного значения»). В связи с этим, как считает М. Дурмишьян, нет ничего парадоксального в том, чтобы приписывать стрессу важное патогенетическое значение. Когда стресс-реакция превышает свою биологически полезную меру или, наоборот, развивается в недостаточной степени, тогда она выступает в своей патогенетической роли и появляются болезни адаптации [4]. Г. Селье отмечал, что стресс – это не просто нервное напряжение, стрессовые реакции присущи и низшим животным, не имеющим нервной системы, и растениям; стресс не всегда результат повреждения и зависит только от интенсивности требований к приспособительной способности организма. Любая нормальная деятельность может вызвать значительный стресс, не причинив никакого вреда. Вредоносный стресс – это дистресс [5].

В общем адаптационном синдроме как в стандартной биологической реакции Г. Селье ведущую роль отводил системе «гипофиз – кора надпочечников» и, по мнению М. Дурмишьяна [4], показал, что действие стрессора по вегетативным нервным путям передается на ткани, в том числе на мозговое вещество надпочечников, секретирующее адреналин и норадреналин. Согласно современным представлениям, пусковые механизмы стресса осуществляются через систему «гипофиз – кора надпочечников», включающую адренокортикотропный гормон, соматотропный, вазопрессин, гонадотропные гормоны и кортикостероиды. Одновременно активируется система симпатических нервов и мозгового вещества надпочечников, в результате чего реализуется эффект высоких концентраций катехоламинов (адреналина и норадреналина) и глюкокортикоидов с широким диапазоном действия по мобилизации энергообеспечения функций стресс-реакций [6, 7].

В реализации стресс-реакций, наряду с упомянутыми механизмами, участвуют корково-подкорковые образования головного мозга [8]. Состояние стресса определяется в первую очередь возбуждением подкорковых мозговых структур, при этом главную роль играет гипоталамус, управляющий вегетативной и

эндокринной системы [9, 10]. К.В. Судаков [11] сформулировал положение о первичной роли лимбико-ретикулярных структур головного мозга в формировании стресса и считал, что при стрессовых нагрузках изменения электрической активности в лимбико-ретикулярных структурах мозга проявляются раньше изменений вегетативных функций.

В стресс-реакции вовлекаются все уровни организма от молекулярных процессов до высших психических функций. Изменения происходят в центральной и вегетативной нервной системе, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной и других системах. В крови увеличивается число эритроцитов (полицитемия), возрастает продукция лимфоцитаактивирующих факторов, повышается уровень интерлейкинов, стимулирующих функции иммунной системы [12–15].

Б.М. Федоров [7] отмечает первостепенную роль в адаптационных перестройках функционального состояния организма системы кровообращения и ее высокую реактивность, определяющую немедленное вовлечение в стресс-реакции. При быстром развитии этих реакций сердечная деятельность во многих случаях становится информативным показателем изменений состояния организма, а кардиоваскулярные реакции стали традиционными объектами экспериментальных исследований при изучении проблемы стресса [16, 17]. Большое значение при этом, по мнению R.W. Backs (1995), имеют автономные (вегетативные) сердечно-сосудистые компоненты стресс-реакций, а некоторые из них (дыхательная синусовая аритмия, волны артериального давления Траубе – Геринга – Мейера) более чувствительны, чем частота сердечных сокращений.

В формировании стресс-реакций существенную роль играют межсистемные связи. При стрессе нарушается взаимная синхронизация циркадианных (суточных) ритмов организма, возникает их рассогласование (десинхроноз), которое Б.С. Алякринский [18] считал обязательным компонентом общего адаптационного синдрома.

Г. Селье различал 3 стадии (фазы) развития стресс-синдрома: реакцию тревоги, отражающую мобилизацию соматических защитных сил организма; стадию сопротивления (резистентности): если действие стрессора совместимо с возможностями адаптации, организм сопротивляется ему; стадию истощения: при продолжительном воздействии стрессора, к которому организм вначале приспособился, достигнутая адаптация утрачивается. Его концепция не сразу получила признание у научного сообщества и подвергалась критике, в частности, по поводу недооценки психической деятельности человека в реакциях на чрезвычайные раздражители, а также по вопросу о соотношении неспецифических и специфических изменений в реакциях организма на конкретные воздействия. Между тем Г. Селье

отмечал, что у человека с его высокоразвитой нервной системой эмоциональные раздражители практически самый частый стрессор [5]. Касаясь соотношения специфических и неспецифических реакций на воздействия, он подчеркивал их неразрывную взаимосвязь, утверждая, что общий адаптационный синдром всегда накладывается на любую специфическую реакцию здорового и больного организма [3]. «Именно это тесное переплетение специфического с неспецифическим, – писал он, – представляло и, боюсь, долго еще будет представлять величайший мыслительный барьер на пути к полному пониманию современных взглядов на стресс и дистресс» [5]. Трудности этого мыслительного барьера преодолел Ф.З. Меерсон и соавт. [19], показав, каким образом в феномене адаптации соотносятся специфические и неспецифические проявления: в ответ на воздействие раздражителя происходит мобилизация функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию к конкретному фактору – к физической нагрузке, холоду, недостатку кислорода и т.п., и одновременно активируется неспецифическая стресс-реализующая система.

При неоднозначном отношении к концепции Г. Селье, проблема стресса вызывала неослабевающий интерес многих исследователей, стремившихся разобраться в этом феномене. В литературе встречается множество определений стресса, по существу не противоречащих концепции Г. Селье и лишь уточняющих или расширяющих содержание понятия. Так, по мнению Ф.З. Меерсона [6], стресс является проявлением адаптации ко всем без исключения факторам среды, от физической нагрузки до сложных форм поведения. Свою интерпретацию феномена стресса предложили Ф.И. Фурдуй и соавт. [20]. По их мнению, многие исследователи рассматривают как стрессовую любую реакцию организма на чрезвычайные воздействия, хотя таковая не всегда ею является. Организм ежедневно подвергается кратковременным, в том числе повреждающим, воздействиям, на которые реагирует усилением функции симпатoadреналовой системы. И необходимо отличать лабильно-обратимые реакции от истинно стрессовых и относящихся к защитным реакциям. Стрессовая реакция возникает при длительно действующих чрезвычайных раздражителях и относится к категориям приспособительных. Ее развитие обуславливается главным образом центрально-нервными образованиями и гипофизарно-кортикоадреналовой системой, но предполагает вовлечение других регуляторных систем организма [20]. Из положения о том, что истинно стрессовые реакции не могут быть защитными, вытекает несовместимость явлений защиты и приспособления в рамках стресс-реакции и необходимость их разделения. Однако если стресс – это необходимое проявление адаптации, то в нем обязательно должны

присутствовать механизмы защиты. В стрессовую реакцию организм вовлекается не сразу всеми своими звеньями, а последовательно. На начальном этапе доминирует мобилизация защитных сил, а позже на первый план выступают элементы повреждения, хотя и на поздних этапах в стресс-реакциях всегда присутствуют явления защиты.

Р. Лазарус [21] разграничивал понятия физиологического и психологического стресса, при этом связывая стрессовую реакцию как исконно физиологический феномен с миром психических явлений. Он раскрыл содержание психологического феномена, участвующего в общей стресс-реакции, и показал, что пусковым механизмом психологических стрессовых реакций является интеллектуальный процесс оценки угрозы и анализ психологических проявлений стресса основан на понимании физиологических механизмов его развития [22]. Б.М. Федоров [7] также считал, что принципиальные различия между стандартным биологическим стрессом животных и гораздо более сложными и разнообразными психофизиологическими стрессами человека не являются основанием для того, чтобы разделять психологические и физиологические аспекты в целостных реакциях стресса человека. Но, в отличие от Г. Селье, он рассматривал стресс как генерализированную реакцию напряжения, отсутствующую в условиях повседневной жизни и возникающую только в связи с действием факторов, угрожающих благополучию организма или требующих интенсивной мобилизации его адаптационных возможностей. П.Д. Горизонтов [23] также считал стресс неспецифической реакцией на действие чрезвычайного раздражителя, вызывающего включение нервных и гормональных звеньев адаптации.

По мнению многих авторов, оцениваемое как стрессовое, состояние организма неразрывно связано с процессом адаптации, и стресс-синдром как физиологическое явление есть необходимое звено в целостном механизме адаптации [14].

А.И. Григорьев в своих трудах большое значение уделял адаптационным процессам. Он считал, что адаптация может быть названа процессом, направленным на сохранение гомеостаза. Процесс адаптации обеспечивается значительными изменениями параметров системы управления функциями организма, в то время как параметры управляемых систем и органов изменяются мало. Он также говорил о существовании индивидуального характера адаптации организма к стресс-факторам (космический полет), который протекает по единой схеме. Вначале включаются механизмы срочной адаптации (период «острой адаптации»). Затем проходит период перестройки функций организма и их регуляторных систем с формированием механизмов долговременной адаптации. Далее происходит очередная активация регуляторных систем, что

указывает на неустойчивость сердечно-сосудистого гомеостаза, который зависит от индивидуальной способности механизмов адаптации адекватно реагировать на стресс (от эффективности адаптационного механизма) [24].

В.И. Медведев определяет сущность человеческой адаптации, которую видит в качестве процесса обеспечения достижения цели, в качестве личностного ответа на проблемные ситуации. Физиологические механизмы адаптации, по В.И. Медведеву, обеспечивающие гомеостазирование внутренней среды, создают возможность свободы, психологические – реализацию свободы [25]. Г.М. Зараковский в статье об учении В.И. Медведева пишет о необходимости принятия во внимание его мыслей о связи личностной адаптации со смыслом жизни [26]. Без понимания смысла жизни личностная адаптация человека не состоится, стресс, вероятнее всего, будет непреодолим. С.И. Степанова [27] понятие адаптации отождествляет с понятием жизни: поскольку жизнь – процесс непрерывный, то и адаптацию нужно рассматривать как процесс непрерывный. Возникновение стресса в конкретной ситуации позволяет выделять стресс повседневного уровня и стресс повышенного уровня («стресс раздражения»), который для практики имеет приоритетное значение. При выделении стресса повседневного уровня имеется в виду психический стресс социогенной природы, основные причины которого связаны с необходимостью членов общества подчиняться его социальным нормативам, и предупреждение стресса должно основываться на предоставлении членам общества благоприятных условий для развития и большой степени свободы в выборе жизненных установок и позиций [28]. Выделяя в качестве стрессогенных социальных факторов различные экономические и семейные трудные ситуации, В.Р. Dohrenwend [29] подчеркивает, что они не всегда негативны, и это соответствует представлениям Г. Селье о том, что не только негативные, но и позитивные факторы могут выступать в качестве стрессоров.

По мнению В.А. Бодрова [30], стресс как особое психическое состояние связан с зарождением и проявлением эмоций, но не сводится только к эмоциональным феноменам, а детерминируется и отражается в мотивационных, когнитивных, волевых, характерологических и других компонентах личности.

Л.А. Китаев-Смык [31] выделяет 4 субсиндрома проявлений психического стресса: когнитивный – изменениями восприятия и осознания информации, поступающей извне; эмоционально-поведенческий – эмоциональными реакциями и особенностями поведения; социально-психологический – изменениями общения людей как позитивными (групповое сплочение, увеличение взаимопомощи), так и негативными (самоизоляция, конфронтация и конфликты), вегетативный – вегетативными реакциями организма.

Из изложенного выше появляются основания считать психический стресс реакцией не столько на физические свойства ситуации, сколько на особенности взаимодействия личности с окружающим миром.

Некоторые отечественные авторы [19] для оценки эмоционального состояния человека используют понятие «психической напряженности». При этом В.А. Бодров [2] определяет психическую напряженность как неспецифическую реакцию активации организма и личности в ответ на воздействие сложной (экстремальной) ситуации, зависящей, прежде всего, от индивидуальных особенностей личностного отражения ситуации и регуляции поведения в ней.

П.В. Симонов писал о феномене эмоционального напряжения, возникающего в ситуациях, в которых практически отсутствовала физическая нагрузка. Большое внимание придавал закону Йеркса – Додсона об оптимуме мотивации при выполнении деятельности, проводя параллель со своей информационной теорией эмоций, в которой степень эмоционального напряжения зависит от силы потребности и от разницы между необходимой и существующей информацией [32].

В литературе наряду с понятием «психологического стресса» в качестве частных видов стресса упоминаются профессиональный, рабочий, организационный, экзаменационный, семейный и т.д. По мнению Б.Л. Покровского [8] и В.А. Бодрова [29] анализ содержания этих видов стресса позволяет считать их разновидностями психологического стресса. Все они характеризуются своеобразием процессов психического отражения экстремальных ситуаций, а также личностными особенностями по их преодолению. При этом К.В. Судаков [10] отмечает, что психическая напряженность у человека связана с психосоциальными факторами и выражается в появлении эмоциональных реакций отрицательного характера как нормальной защитной реакции человека на социальные конфликты (у животных – на биологические конфликты). Поэтому эмоциональный стресс на начальных стадиях является нормальной физиологической реакцией (как и любой другой вид стресса [33]) и должен быть предметом изучения в первую очередь физиологов, занимающихся исследованием вопросов нормы. Однако при длительных или повторяющихся конфликтных ситуациях отрицательные эмоциональные реакции могут перейти в хроническую устойчивую форму, вызывая нарушения ряда вегетативных функций и, прежде всего, сердечно-сосудистой системы.

В феномене психического стресса выделяют его эмоциональную и информационную разновидности. Под эмоциональным стрессом понимают эмоциональные состояния человека, возникающие в психологически трудных ситуациях, оцениваемых им как трудные или неразрешимые. Он возникает в ситуациях угрозы, опасности, обиды и переживается

как тревога, неудача и досада и может стать источником внутриличностного конфликта. По мнению Б.Л. Покровского, его многообразное воздействие на человека можно рассматривать как символ современной жизни: «...проблема эмоционального стресса касается самых разных сторон жизни людей и имеет значение буквально для каждого» [8]. Эмоциональный стресс становится спутником жизни человека, и его вызывают жизненные трудности, социальные перемены, конфликтные ситуации на службе или в семье, переживания различных проявлений социальной несправедливости, чрезмерная рабочая нагрузка, дефицит времени, работа в ночные смены, изменения содержания трудовых процессов, требующие переучивания и перестройки рабочих навыков, и многое другое. Умственный труд нередко сопровождается большим нервным напряжением, чем физический. При умственном труде работа мозга не только более сложна и высококвалифицирована, но и более обширна, включает большее количество систем и подсистем, чем при физическом [8]. И это дает основания рассматривать операторскую деятельность как источник психического стресса [34]. Поведенческие реакции при эмоциональном стрессе в такой деятельности описал Б.Л. Покровский [8]. Показатели качества сложной деятельности достигают верхних значений при меньшем уровне стрессовой напряженности, чем показатели при осуществлении простой деятельности. В то же время при нарастании стресса значения показателей решения сложной задачи могут снижаться, а простой – повышаться [29]. Установивший такую закономерность D.E. Broadbent, по мнению К.В. Судакова [10] показал, что в условиях воздействия стресса раньше происходит нарушение сложной деятельности при одновременном повышении эффективности простой. Однако наблюдаются парадоксальные ситуации, когда при стрессе показатели качества выполнения сложной деятельности могут улучшаться в большей мере, чем показатели менее сложной деятельности [10]. Б.Л. Покровский [8] считает, что с увеличением напряжения появляются ошибки или пропуски отдельных операций и наблюдается стремление перейти к наиболее простым действиям, прочно закрепленным в предыдущей практике. Однако по его мнению, эта схема весьма условна и отражает лишь самые общие, усредненные для всех людей закономерности. Влияние стресса на поведение и работоспособность чрезвычайно вариабельно в симптомах поведения, профессиональном своеобразии и т.д. [8]. Эмоциональный стресс может сопутствовать физическим воздействиям, но в качестве стрессора в таких случаях выступает не сам физический стимул, а его значение – знак, символ, вызывающий эмоциональную реакцию [35].

Физиологическими показателями эмоционального стресса являются изменения биоэлектрической



активности мозга, вегетативных функций и биохимических реакций [36, 37]. Имея это в виду, Г.Н. Кассиль [38], Л.А. Китаев-Смык [31], Б.Л. Покровский [8] и другие авторы под эмоциональным стрессом понимают широкий круг изменений психических и поведенческих проявлений, сопровождающихся выраженными неспецифическими реакциями биохимических и электрофизиологических показателей.

Эмоциональный стресс является профессиональной особенностью авиационной деятельности, и в первую очередь летного труда [8].

О проблеме эмоционального стресса можно говорить и вне связи с профессиональной деятельностью, имея в виду стресс, переживаемый лицами, оказавшимися в опасной для жизни ситуации стихийного бедствия, террористического акта, техногенной катастрофы или в других подобных обстоятельствах. И конечно, эмоциональный стресс, связанный с угрозой для жизни, в том числе в условиях боевой обстановки [39].

Проблема эмоционального стресса имеет непосредственное отношение к космонавтике. Опыт пилотируемых полетов показывает, что весь космический полет, включая этапы отбора и подготовки, сопряжен для космонавтов с высокими нервно-эмоциональными нагрузками. Эмоционально значимыми на этапах подготовки могут стать экспертное обследование на предмет допуска к полету, зачисление в состав экипажа, экзамен по конкретной программе и др. Предполетный период также отмечен эмоциональным стрессом. Космический полет осуществляется в условиях, которые могут вызывать сильные положительные и отрицательные эмоции. Практически каждый этап космического полета (выведение корабля на орбиту, переход к невесомости, орбитальная фаза, спуск с орбиты и посадка на Землю) сопряжен с напряженной умственной оценочной деятельностью с широким диапазоном эмоциональных переживаний [40]. Особой эмоциональной насыщенностью отличаются такие динамические операции, как стыковка кораблей с орбитальной станцией, коррекция орбиты, выход в открытый космос, расстыковка. В качестве факторов, усиливающих эмоциональный стресс при длительном пребывании экипажей на орбите, выступают нарушения режима труда и отдыха, а также трудности межличностного общения.

Предупреждение выраженных эмоциональных реакций и преодоление эмоционального стресса в условиях полета обеспечивается системой психологического отбора и подготовки космонавтов, комплектованием экипажей по принципу психофизиологической совместимости, рациональным распорядком жизни на борту, психологической поддержкой в ходе полета [41].

Информационный стресс в операторской деятельности по своей природе является разновидностью профессионального (рабочего) стресса, и по

механизмам развития его относят к категории психологического стресса, в основе которого лежат нарушения информационно-когнитивных процессов регуляции деятельности [2]. В концепции биологически положительного и отрицательного информационного стресса М.М. Хананашвили [42] считает его формой психического стресса, возникающего при неблагоприятном сочетании факторов информационной триады: большого объема или дефицита информации, подлежащей обработке с целью принятия решения, дефицита времени, отведенного для такой работы мозга, и очень высокой мотивации к принятию оптимального решения. В связи с этим в качестве форм информационного стресса он выделяет нормостресс, гиперстресс и гипостресс.

Анализ литературы по психофизиологическим аспектам стресса показывает разнообразие подходов к оценке феномена стресса как с физиологической, так и с психологической точки зрения, возможность всестороннего рассмотрения стрессового состояния человека, причин возникновения стресс-реакции и этапы ее протекания, а также возможность выбора направления изучения стресса в зависимости от целей и задач исследования.

#### Выводы

1. Стресс является междисциплинарным понятием, используемым для обозначения нагрузки на сложные системы (биологические, психологические, социальные).
2. Стресс-реакция может появиться не только в экстремальных ситуациях, но и в повседневной жизни.
3. Физиологический стресс является биологической реакцией организма, вовлекающей в себя все его системы и уровни от молекулярных процессов до высших психических функций.
4. Физиологический стресс – это неспецифическая биологическая реакция организма на раздражители, заключающаяся в активации симпатoadrenalовой системы.
5. Стресс-реакция, являющаяся звеном процесса адаптации, при оптимальной выраженности адаптирует человека, при избыточной – дезадаптирует.
6. Психологический стресс является особым психическим состоянием, связанным с эмоциями, мотивами, волевыми, характерологическими и другими компонентами личности. Психологический стресс не противопоставляется физиологическому стрессу, а рассматривается как составляющая стресса.

#### Список литературы

1. Соколова Е.Д., Березин Ф.Б., Барлас Т.В. Эмоциональный стресс: психологические механизмы,

- клинические проявления, психотерапия // *Materia Medica*. 1996. № 1 (9). С. 5–25. URL: <http://flogiston.ru/library/sokolova-berezin> (дата обращения: 02.06.2015).
- Sokolova E.D., Berezin F.B., Barlas T.V.* Emotional stress: psychological mechanisms, clinical manifestations, psychotherapy // *Materia Medica*, 1996. № 1 (9). Р. 5–25. URL: <http://flogiston.ru/library/sokolova-berezin> (дата обращения: 02.06.2015).
2. Бодров В.А. Информационный стресс. М., 2000. *Bodrov V.A.* Informational stress. Moscow, 2000.
3. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960. *Selye G.* Essays about adaptation syndrome. Moscow, 1960.
4. Дурмишьян М. Стресс и нервизм. Концепция общего адаптационного синдрома в свете современной физиологии // Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960. С. 5–34. *Durmishyan M.* Stress and nervism. The concept of the general adaptation syndrome in modern physiology // Selye G. Essays about adaptation syndrome. Moscow, 1960. Р. 5–34.
5. Селье Г. Стресс без дистресса. М., 1979. *Selye G.* Stress without distress. Moscow, 1979.
6. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М., 1993. *Meerson F.Z.* Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. Moscow, 1993.
7. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М., 1990. *Fedorov B.M.* Stress and circulatory system. Moscow, 1990.
8. Покровский Б.Л. Эмоциональный стресс // Функциональное состояние летчика в экстремальных условиях / В.А. Пономаренко, П.В. Васильев, ред. М., 1994. С. 273–304. *Pokrovskiy B.L.* Emotional stress // Functional state of a pilot under extreme conditions / V.A. Ponomarenko, P.V. Vasilyev, ed. Moscow, 1994. Р. 273–304.
9. Анохин П.К. Последние данные о взаимодействии коры и подкорковых образований головного мозга. М., 1958. *Anokhin P.K.* Recent data on the interaction of the cortex and subcortical structures of the brain. Moscow, 1958.
10. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М., 1981. *Sudakov K.V.* System mechanisms of emotional stress. Moscow, 1981.
11. Судаков К.В. Церебральные механизмы эмоционального стресса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8: XIX съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова: Тез. докл. Ч. 1. СПб., 2004. С. 93. *Sudakov K.V.* Cerebral mechanisms of emotional stress // Rossiiskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2004. T. 90. № 8: XIX s'езд fiziologicheskogo obshchestva imeni I.P. Pavlova: Tezisy dokladov. Part 1. St. Petersburg, 2004. Р. 93.
12. Соловьева В.П. Исследование корреляционных связей между ЭЭГ и кардиодинамикой при эмоциональном стрессе // Физиология труда: Тез. докл. VI Всесоюз. науч. конф. по физиологии труда. М., 1973. С. 334–337. *Solovieva V.P.* The study of correlations between EEG and cardiodynamic under emotional stress // Fiziologiya truda: Tezisy dokladov VI Vsesoyuznoy nauchnoy konferentsii po fiziologii truda. Moscow, 1973. Р. 334–337.
13. Ганзий Т.В., Демидов В.А. и др. Нейродинамические и эндокринно-вегетативные корреляты эмоционально-стрессовых реакций лимбического происхождения // Матер. XII съезда Всесоюз. физиол. общества им. И.П. Павлова. Т. 3. Тбилиси, 1975. С. 92–93. *Ganzyi T.V., Demidov V.A. et al.* Neurodynamic and endocrine-vegetative correlates of emotional stress reactions of limbic origin // Materialy XII s'ezda Vsesoyuznogo fiziologicheskogo obshchestva imeni I.P. Pavlova. V. 3. Tbilisi, 1975. Р. 92–93.
14. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981. *Meerson F.Z.* Adaptation, stress and prevention. Moscow, 1981.
15. Судаков К.В. Стресс: постулаты, анализ с позиций общей теории функциональных систем // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1992. № 4. С. 86–93. *Sudakov K.V.* Stress: postulates, the analysis from the standpoint of the general theory of functional systems // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 1992. № 4. Р. 86–93.
16. Бьюрстедт Х., Маттель Г. Кардиоваскулярные и дыхательные реакции в период психического стресса // Эмоциональный стресс: Пер. с англ. Л., 1970. С. 109–115. *Byurstedt H., Mattel G.* Cardiovascular and respiratory responses during mental stress // Emotional stress: Translation from English. Leningrad, 1970. Р. 109–115.
17. Weinstein S.E., Quigley K.S., Morgkoff J.T. Influence of control and physical effort on cardiovascular reactivity to a video game task // Psychophysiol. 2002, V. 39. Р. 591–598.
18. Алякринский Б.С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе. М., 1983. *Alyakrinskiy B.S.* Biological rhythms and organization of human life in space. Moscow, 1983.
19. Меерсон Ф.З., Сухих Г.Т., Каткова Л.С. Механизм индивидуальной адаптации к основным факторам и стрессорным ситуациям окружающей среды // Физиологические проблемы адаптации: Тез. IV Всесоюз. симп. по физиол. проблемам адаптации (Таллин, 22–24 мая 1984 г.). Тарту, 1984. С. 31–38. *Meerson F.Z., Sukhikh G.T., Katkova L.S.* The mechanism of individual adaptation to the basic factors and stressor situations of environment // Physiological problems of adaption: Tezisy IV Vsesoyuznogo simpoziuma po fiziologicheskim problemam adaptatsii (Tallin, 22–24 May 1984). Tartu, 1984. Р. 31–38.
20. Фурдуй Ф.И., Бабарэ Г.М., Гурагата Е.Н. и др. Функция некоторых желез внутренней секреции при действии на организм чрезвычайных раздражителей //

Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев, 1973. С. 43–45.

*Furduy F.I., Babare G.M. Guragata E.N. et al.* The function of some endocrine glands on the body by the action of extraordinary stimuli // Stress and its pathogenetic mechanisms. Kishinev. 1973. P. 43–45.

21. Лазарус Р. Теория стресса и психофизиологические исследования // Эмоциональный стресс. Л., 1970. С. 178–208.

*Lazarus R.* Theory of stress and psychophysiological studies // Emotional stress. Leningrad, 1970. P. 178–208.

22. Наенко Н.И. Психическая напряженность. М., 1976.

*Naenko N.I.* Mental stress. Moscow, 1976.

23. Горизонтов П.Д. Общая характеристика и знание реакции стресса // Вестн. АМН СССР, 1975. № 8. С. 81–89.

*Gorizontov P.D.* General characteristics and knowledge of the stress response // Vestnik AMN SSSR, 1975. № 8. P. 81–89.

24. Григорьев А.И., Баевский Р.М. Концепция здоровья и космическая медицина. М., 2007. Grigoriev A.I., Baevskiy R.M. Conception of health and space medicine. Moscow, 2007.

25. Медведев В.И. Адаптация человека. СПб., 2003.

*Medvedev V.I.* Human adaptation. St.-Petersburg, 2003.

26. Зараковский Г.М. Целевая функция адаптации человека (в развитие идей Всеволода Ивановича Медведева) // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 6. С. 6–14.

*Zarakovskiy G.M.* The objective function of human adaptation (The development of ideas of Vsevolod Ivanovich Medvedev) // Fiziologiya cheloveka. V.40. № 6. 2014. P. 6–14.

27. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М., 1986.

*Stepanova S.I.* Biorhythmological aspects of adaptation. Moscow, 1986.

28. Dahrendorf R. The model of social conflict. An essay on the principles of liberty. Berkeley; Los Angeles, 1990.

29. Dohrenwend B.P. The social psychological nature of stress: a framework for causal inquiry // J. Abnormal Social Psychol. 1966. V. 62. P. 294–302.

30. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление. М., 2006.

*Bodrov V.A.* Psychological stress: development and overcome. Moscow, 2006.

31. Китаев-Смык Л.А. Психология стресса. М., 1983.

*Kitaev-Smyk L.A.* Psychology of stress. Moscow, 1983.

32. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека. Мотивационно-эмоциональные аспекты. М., 1975.

*Simonov P.V.* Higher nervous activity of human. Motivational and emotional aspects. Moscow, 1975. 33.

Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2005. Т. 91. № 11. С. 1320–1322.

*Maslova M.N.* Molecular mechanisms of stress // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2005. V. 91. № 11. P. 1320–1322.

34. Китаев-Смык Л.А., Боброва Э.С. Стресс как психологический фактор операторской деятельности // Психологические факторы операторской деятельности. М., 1988. С. 111–125.

*Kitaev-Smyk L.A., Bobrova E.S.* Stress as a psychological factor of operator activity // Psychological factors of operator activity. Moscow, 1988. P. 111–125.

35. Губачев Ю.М., Иовлев Б.В., Карвасарский Б.Д. и др. Эмоциональный стресс в условиях нормы и патологии человека. Л., 1976.

*Gubachev Yu.M., Iovlev B.V., Karvasarskiy B.D. et al.* Emotional stress under normal and pathological conditions of human. Leningrad, 1976.

36. Steptoe A. The assessment of sympathetic nervous function in human stress research // J. of Psychosomatic Res. 1987. V. 31. № 2. P. 141–152.

37. Collet Ch., Vernet-Maury E., Delhomme G., Dittmar A. Autonomic nervous system response patterns specificity to basic emotions // J. of the Autonomic Nervous System. 1997. V. 62. P. 45–57.

38. Кассиль Г.Н. Некоторые гуморально-гормональные и барьерные механизмы стресса // Актуальные проблемы стресса. Кишинев, 1976. С. 100–115.

*Kassil G.N.* Some humoral-hormonal and barrier mechanisms of stress // Actual problems of stress. Kishinev, 1976. P. 100–115.

39. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А. Боевой стресс: психофизиологические маркеры устойчивости // Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях: Сб. науч. тр. симпозиума, посв. 75-летию ГосНИИ ВМ. М., 2005. С.10–12.

*Ushakov I.B., Bubeev Yu.A.* War stress: physiological resistance markers // War stress: mechanisms of stress in extreme conditions: Collection of scientific works of the symposium, devoted to 75th anniversary of the Research Institute of VM. Moscow, 2005. P. 10–12.

40. Мясников В.И., Степанова С.И., Сальницкий В.П. и др. Проблема психической астенизации в длительном космическом полете / В.И. Мясников, С.И. Степанова, ред. М., 2000.

*Myasnikov V.I., Stepanova S.I., Salnitskiy V.P. et al.* The problem of mental asthenia in prolonged space flight / V.I. Myasnikov, S.I. Stepanova, eds. Moscow, 2000.

41. Справочник по космической биологии и медицине / А.И. Бурназян, О.Г. Газенко, ред. М., 1983.

*Handbook of space biology and medicine / A.I. Burnazyan, O.G. Gazenko, eds. Moscow, 1983.*

42. Хананашвили М.М. Биологически положительный и отрицательный психогенный (информационный) стресс // Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский, ред. М., 2002. С. 294–306.

*Khananashvili M.M.* Biologically positive and negative psychogenic (informational) stress // Dysregulating pathology / G.N. Kryzhanovskiy, ed. Moscow, 2002. P. 294–306.

Поступила 15.06.2015

## **PSYCHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE STRESS PROBLEM**

**Khudyakova E.P., Karpova O.I.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2015. V. 49. № 6. P. 68–75

*In the review of literature on stress phenomenology and mechanisms stress is defined as a holistic adaptive*

*psychophysiological reaction in response to a physical or emotiogenic stimulus. Physiological and psychological approaches to stress analysis are demonstrated. Stress is regarded as a nonspecific reaction to stimuli characterized by particular changes in responses of organism. Stress is a part of physiological and personality adaptation. Stress-reaction may produce equally a negative and positive effect on human health and performance.*

Key words: stress, nonspecific reaction, adaptation, forms of stress, negative and positive stress, extreme professions.



УДК 004.896;623.681;612-08;591.08;621.865:004.896

## **ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РОБОТОТЕХНИКИ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЭКИПАЖА И СНИЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РИСКОВ В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ**

**Ушаков И.Б.<sup>1</sup>, Карпов А.А.<sup>2</sup>, Крючков Б.И.<sup>3</sup>, Поляков А.В.<sup>1</sup>, Усов В.М.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

<sup>3</sup>Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина, пос. Звездный, Московская обл.

E-mail: khoper.1946@gmail.com

*Рассмотрены возможности применения космической робототехники в пилотируемых полетах в составе средств медицинского обеспечения экипажей, в частности, с использованием бортовых медицинских роботов, построенных на основе технологий роботизированных биотехнических систем.*

Ключевые слова: пилотируемый космический комплекс, бортовые медицинские роботы, медицинское обеспечение космонавтов в полете, роботизированные биотехнические системы, биологическая обратная связь.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 6. С. 76–83.

Специфика пилотируемых полетов требует рассмотрения предназначения космических роботов с учетом рисков неблагоприятного воздействия среды обитания и расширения возможностей существующих средств и методов сохранения жизни и здоровья экипажа пилотируемого космического комплекса (ПКК). Именно в пилотируемой космонавтике множественный характер рисков искусственной среды обитания для здоровья и работоспособности космонавтов являются основой для настойчивого поиска рациональных решений обеспечения безопасности труда и охраны здоровья человека опасной профессии в классе мобильных сервисных роботов и роботизированных биотехнических систем.

Поиск приоритетных сфер применения медицинских роботов в области космической экологии и медицины должен исходить из следующих предпосылок:

а) развития эргономических знаний построения человеко-машинных систем, предполагающих применение роботов-помощников и сервисных роботов в усложненных условиях (общетехнологического и общесистемного направлений робототехники, охватывающих, в частности, вопросы космической медицинской робототехники);

б) традиционных классификаций средств и методов медицинской робототехники согласно

разделам медицины, в которых они используются, и систематизации мероприятий охраны здоровья, где экономически оправдано применение тех или иных информационных и робототехнических систем;

в) анализа существующих наземных прототипов медицинских роботов и адаптивных биотехнических комплексов, применяемых в авиации, космонавтике, спорте и клинических областях для адаптации организма к выполнению функций, требующих мобилизации функциональных резервов.

В настоящее время применение изделий робототехники рассматривается как значимый ресурс обеспечения жизнедеятельности человека-оператора в экстремальных условиях среды. В большой степени это положение относится к роботам-помощникам и сервисным роботам, области применения которых для поддержки деятельности экипажа ПКК постоянно расширяются [1, 2]. Применение мобильных, снабженных сенсорами роботов, способных обнаружить, идентифицировать и локализовать источники и негативные последствия чрезвычайных событий, предотвратить угрозы и обеспечить сохранение жизни и здоровья космонавтов, дает возможность повысить шансы на спасение экипажа при неблагоприятном развитии ситуации.

Органическое единство применения робототехники с другими современными информационными технологиями позволит обеспечить большую автономность работы экипажа и меньшую его зависимость от поддержки со стороны многочисленных наземных служб и специалистов. Такой подход позволит экономить силы и средства, будет способствовать выживанию экипажа в трудных условиях многомесячных и многолетних космических полетов [3].

Как показано в работе [4], использование медицинских и сервисных роботов будет экономически целесообразным, когда из множества вспомогательных операций удастся выделить те, которые при меньшем участии космонавта (в объеме общего

контроля состояния рабочей среды) удастся «поручить» роботам в автономном режиме их функционирования в рабочей среде. Анализируются также варианты полной замены космонавта автономным роботом для опасных (заранее непрогнозируемых) полетных ситуаций: доставка грузов, транспортировка пострадавшего, работа в неизученной среде.

Систематизируя основные направления использования медицинских роботов на ПКК с акцентом на решение специальных вопросов медицинского обеспечения полета, можно выделить следующие виды робототехнических средств:

- робототехнические бортовые средства для обучения космонавтов приемам неотложной медицинской помощи в полете;
- робототехнические бортовые средства для оказания неотложной медицинской помощи космонавтам в полете;
- комплексные решения в области медицинской робототехники для диагностики острых нарушений работоспособности и поддержки витальных функций;

Рассмотрим подробнее перечисленные виды робототехнических средств.

*Робототехнические бортовые средства для обучения космонавтов приемам неотложной медицинской помощи в полете*

В работе [5] отмечена актуальность применения новых медицинских и информационных технологий, которые могли бы снизить риски появления у экипажа непреднамеренных ошибок, связанных с потерей в полете практических навыков выполнения медицинских мероприятий.

Симуляционные технологии сегодня составляют неотъемлемую часть подготовки медицинских специалистов. В этой связи актуальность их внедрения на борт ПКК в виде бортовых тренажеров (роботов-симуляторов) можно рассматривать в свете естественного расширения квалификационных требований, предъявляемых к медицинским компетенциям космонавтов, в частности «медицинских офицеров» на Международной космической станции (МКС), на которых возложена лидирующая роль по этому кругу обязанностей. Сегодня стоит вопрос об определении объема тех медицинских знаний, навыков и представлений, которыми должен обладать каждый член экипажа в порядке выполнения приемов само- и взаимопомощи, чтобы периодически отрабатывать в длительном полете навыки выполнения мероприятий по оказанию неотложной медицинской помощи.

В качестве перспективной программы развития бортовых тренажеров на базе технологий 3D-визуализации и роботов-симуляторов предлагается рассмотреть следующий перечень медицинских

приемов и методов, который должен составлять основу компетенций космонавта по проведению неотложных мероприятий для таких процедур: первичная реанимация; внутривенное введение лекарственных препаратов; дефибрилляция; катетеризация мочевого пузыря; иммобилизация конечностей при травмах; приёмы извлечения инородных тел (локализация: глаза, ухо, горло, нос); обработка раневых поверхностей и др. Конкретизируя в дальнейшем этот перечень, можно значительно сузить поиск наземных прототипов для бортового тренажёра на базе робота-симулятора, чтобы поставить задачу изготовления бортового образца медицинского робота-симулятора.

Рассматривая вопросы применения медицинских роботов для построения бортовых тренажеров, следует упомянуть и такую возможность, как применение роботов-симуляторов совместно с дистанционно управляемыми манипуляционными роботами для выполнения хирургического вмешательства на борту ПКК, выполняемое в режиме телеуправления с Земли.

Это качественно новая постановка вопроса. О возможности такого применения американского антропоморфного робота Robonaut-2 на МКС можно судить, анализируя упоминания на интернет-сайтах об испытаниях его аналогов в клинических условиях [6, 7].

*Робототехнические бортовые средства для оказания неотложной медицинской помощи космонавтам в полете*

Сегодня большая часть публикаций, посвященных медицинским роботам, относится к вопросам робот-ассистированной хирургии. Закономерен вопрос, в каком объеме возможен перенос этих технологий на борт ПКК? Если обратиться к наземным прототипам и аналогам, то можно отметить, что сегодня выявляются две обнадеживающие тенденции:

Предпринимаются шаги по созданию хирургических роботов, позволяющих врачу осуществлять все большее число задач без расширения состава врачебной бригады и без привлечения дополнительных средств обеспечения [8, 9].

Применение медицинских роботов на поле боя и для ликвидации последствий чрезвычайных происшествий, а также для выполнения эвакуационных мероприятий стимулируют поиск компактных вариантов, портативных роботов небольшой массы и размеров, возможно, менее универсальных, но в большей степени приспособленных для работы вне клинического стационара [10–13].

Действительно, охватить робот-ассистированными вмешательствами весь спектр медицинских операций, которые могут потребоваться на борту МКС пострадавшему члену экипажа, сегодня представляется затруднительным. Но для некоторых

«нештатных» медицинских ситуаций применение технологии робот-ассистированного вмешательства может оказаться целесообразным и даже остро необходимым по жизненным показаниям. Другими словами, при выборе конструкции и функциональности медицинского робота на борту ПКК возможен компромиссный путь – отказ от избыточной универсальности и сужение набора доступных робот-ассистированных операций.

В пользу более компактных (но специализированных) решений говорит наличие ряда отечественных разработок медицинских робототехнических комплексов. Например, создание мехатронного аппарата для наружной компрессии грудной клетки при проведении сердечно-легочной реанимации [14], портативного прибора, предназначенного для проведения диагностических и терапевтических процедур с целью коррекции двигательных функций, в частности, для обеспечения точности введения инъекционной иглы при проведении инъекционных манипуляций [15], а также информационных технологий (дополненной реальности, виртуального наблюдателя и др.), существенно повышающих точность выполнения сложных врачебных мероприятий при дистанционном управлении медицинскими роботами [16].

Большие ожидания специалистов связаны с прогрессом в области создания все более компактных и более функционально развитых изделий робот-ассистированной хирургии, в частности, с мини- и микророботами [17, 18].

*Комплексные решения в области  
медицинской робототехники для диагностики  
острых нарушений работоспособности  
и поддержки витальных функций*

Представленные в предшествующем разделе различные программно-аппаратные комплексы в своем большинстве предназначены для вполне конкретных видов медицинских мероприятий, что позволяет осуществлять их использование в автономном режиме. Однако во многих практически важных ситуациях необходимы комплексные решения, когда информация, получаемая с помощью средств измерения физиологических функций, используется не только для «локального» управления воздействиями, но и для принятия решений о состоянии работоспособности человека-оператора и оценки возможности продолжения выполнения профессиональных обязанностей. Такие системы разрабатываются для применения на транспорте, в частности, известны разработки в области авиационной медицины, позволяющие оценить состояние летчика, осуществить необходимые коррекции в работе бортовых систем жизнеобеспечения и, при необходимости, перевести управление летательным аппаратом в автоматический режим [19–21].

Пример комплексного решения другого рода дают публикации, посвященные разработке военномедицинской техники для использования непосредственно на поле боя и этапах эвакуации пострадавших и раненых военнослужащих, в частности, так называемой «Системы жизнеобеспечения и транспортировки при травмах» – Life Support For Trauma and Transport (LSTAT – platform), разработанной по программе DARPA: участники проекта – Университет Карнеги Меллон (Carnegie Mellon University) и военные медики (U.S. Army's Telemedicine and Advanced Technology Research Center, TATRC). Эта система (в литературе встречается и такое ее название, как «интеллектуальные носилки») создана компанией Integrated Medical Systems, Inc. и испытана в реальной обстановке. В состав этой системы входят:

- 1) многозвенный («змеевидный») манипуляционный робот для дистанционного выполнения медицинских процедур;
- 2) специальным образом сконструированная платформа и носилки, позволяющие разместить пострадавшего;
- 3) набор сенсоров (включая датчик для углекислого газа и кислорода) и видеокамер, для того чтобы так же дистанционно контролировать состояние пострадавшего на платформе;
- 4) набор медицинской аппаратуры для первичной реанимации (аппарат искусственной вентиляции легких, дефибриллятор и физиологические мониторы и др.);
- 5) средства защиты человека от вторичных поражений на платформе.

Многозвенная конструкция медицинского робота позволяет с его помощью легко перемещать видеокамеры над любой точкой тела пострадавшего, что делает его полезным инструментом для проведения первичного медицинского освидетельствования и правильного размещения устройств и аппаратуры (например, робот может поставить кислородную маску без помощи санитара).

Российский вариант конструкции мобильного робота со сходными функциональными характеристиками, рассчитанный на применение в условиях пилотируемого полета, представлен змеевидным роботом «Змеелоком-3» [22–27].

С учетом приведенных материалов можно предположить, что для автономных полетов ПКК может возникнуть необходимость применения средств оказания медицинской помощи пострадавшему и/или получившему травму космонавту с применением стандартного оборудования для проведения обследования и первичной реанимации. Тем самым как перспективное решение может рассматриваться применение на борту ПКК герметически изолированной капсулы по типу LSTAT, оснащенной аппаратурой создания искусственной газовой среды (с

индивидуально оптимизированными параметрами: по температуре, составу газовой смеси, парциальному давлению газов, с добавками биологически активных субстанций и пр.), аппаратурой измерения параметров, характеризующих состояние жизненно важных органов и систем (артериальное давление, частота пульса и дыхания, насыщение крови кислородом, состав выдыхаемого воздуха и пр.) для обеспечения аппаратурного способа коррекции состояния человека на принципах биологической обратной связи. Представленный подход может рассматриваться как применение технологий медицинской робототехники при создании новых поколений средств оказания неотложной медицинской помощи и спасения пострадавших.

*Перспективы применения роботизированных биотехнических комплексов для медицинского обеспечения космонавтов на борту МКС*

К перспективным средствам обеспечения космонавтов на борту МКС можно отнести:

- роботизированные комплексы-тренажеры для проведения цикла профилактических мероприятий, связанных с проблемами адаптации человеческого организма к условиям невесомости (преимущественно в русле гравитационной и сенсорной физиологии, физиологии внешнего дыхания в искусственной газовой среде и др.);
- роботизированные биотехнические комплексы для коррекции нарушений состояния человека на доклинических стадиях и выполнения мероприятий медицинской реабилитации на принципах биологической обратной связи;
- роботизированные биотехнические комплексы для коррекции функциональных состояний, связанных с характером напряженной операторской деятельности, высоких профессиональных нагрузок, а также индивидуальными особенностями реакций на стрессирующие факторы среды обитания.

Изложению материалов по данным направлениям применения медицинских роботов, как нового класса роботизированных биоадаптивных комплексов, необходимо предпослать краткую характеристику тех теоретических и методических подходов, которые позволяют космической медицине сохранять лидирующие позиции и способствуют внедрению ее достижений в здравоохранение, восстановительную и спортивную медицину [28–30].

В число значительных теоретических и методических достижений отечественной авиакосмической медицины входят разработки, связанные с профилактикой и коррекцией нарушений состояния здоровья и работоспособности космонавтов в условиях длительных полетов с применением бортовых комплексов для создания адекватных нагрузок на сердечно-сосудистую систему, опорно-двигательный аппарат, дыхательную систему и др. с учетом

факторов внешней среды и искусственной среды обитания на ПКК [31–33].

Многие научные и практические результаты в области авиакосмической медицины нашли реализацию не только в виде бортовых комплексов для медицинского обеспечения космических полетов [33], но и в области восстановительной медицины и медицинской реабилитации в виде программно-аппаратных комплексов, функционирующих на принципах биологической обратной связи (для роботизированной механотерапии, гипокситерапии и др.) [34, 35], а также в практике подготовки человека-оператора на тренажерах с контролем функционального состояния [35–37].

На этой экспериментально-теоретической основе и с учетом опыта построения систем управления на принципах биологической обратной связи могут быть построены роботизированные биотехнические комплексы самого различного, в том числе и космического, назначения. Например, среди клинических приложений можно указать на оригинальную разработку аппаратной нормотермической перфузии, которая демонстрирует возможность построения искусственной среды для обеспечения жизнеспособности изолированных органов в виде мехатронной биоадаптивной системы [38, 39].

В практике отечественной и зарубежной медицины заметную роль играют методы гипоксической адаптации (тренировки) в качестве немедикаментозного средства лечения, коррекции функционального состояния, повышения физиологических резервов и стресс-устойчивости к экстремальным воздействиям [35].

В определенной мере на начальных этапах своего появления эти методы сформировались на основе военно-медицинских технологий, которые широко применяются в авиационно-космической и морской медицине для подготовки специалистов, обеспечения их в высотных полетах, при подводных погружениях и т.д. В частности, обследования и тренировки летчиков и подводников, осуществляемые в барокамере, и специальная подготовка с использованием тренировочных кислородных приборов, внедряется метод гипо-, гипер- и нормобарической интервальной гипокситерапии для повышения адаптационных возможностей организма, продления профессионального долголетия. Эти технологии могут быть реализованы на основе ряда аппаратурных методик [40].

В авиационно-космической медицине для управления состоянием человека посредством модификации дыхательной газовой смеси при рассмотрении состава биотехнической системы дополнительно вводится такой компонент, как комплекс создания искусственной газовой среды на основе аппаратуры управления подачей газовых смесей, использующей нечеткие регуляторы с биологической



обратной связью по показателям реакции кардиореспираторной системы на дозированную нагрузку [40–43].

В сочетании со средствами дозированного механического воздействия на конкретные области тела космонавта (в том числе созданием избыточного давления или, напротив, с помощью полостей, создающих разрежение, а также выборочным нагружением отдельных звеньев опорно-двигательного аппарата с помощью нагрузочного костюма) биоадаптивная система респираторной поддержки может рассматриваться в качестве немедикаментозного средства лечения, коррекции функционального состояния, повышения физиологических резервов и стрессоустойчивости к экстремальным воздействиям, что сегодня нашло применение в практике отечественной медицины [35, 40, 44].

В области космической медицины сформировались уникальные подходы к решению вопросов регуляции физиологических функций и адаптации организма к среде в целом [28]. На основе подходов адаптационной физиологии и принципов биологической обратной связи возможны новые разработки медицинских роботов для поддержки работоспособности человека в экстремальной среде, коррекции выявляемых нарушений и совершенствования методов и средств охраны его здоровья.

Таким образом, сегодня можно с уверенностью говорить о значительном потенциале использования космических роботов в целом и, как составной части этого направления, применении медицинских и сервисных роботов в пилотируемой космонавтике [1, 45]. Именно в области построения и совершенствования роботизированных биотехнических систем следует ожидать получения значимых результатов при решении практических задач поддержания жизнедеятельности и снижения рисков здоровью космонавтов на борту ПКК.

#### Список литературы

1. Крючков Б.И., Карпов А.А., Поляков А.В. и др. Концептуальные подходы к применению сервисных роботов: общность проблем внедрения (на примерах пилотируемой космонавтики и высокотехнологической медицины) // Биотехносфера. 2013. № 6. С. 3–12.

Kryuchkov B.I., Karpov A.A., Polyakov A.V. et al. Conceptual approaches to the use of service robots: common implementation problems (examples of manned spaceflight and high-tech medicine) // Biotechnosfera. 2013. № 6. P. 3–12.

2. Грязнов Н.А., Лопота А.В., Соснов Е.Н. Комплексный подход к решению задач медицинской робототехники // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. 2013. № 1 (164). С. 144–147.

Gryaznov N.A., Lopota A.V., Sosnov E.N. An integrated approach to solving the problems of medical robotics // Scientific and technical bulletin of St. Petersburg State Polytechnic University. 2013. № 1 (164). P. 144–147.

3. Ушаков И.Б., Усов В.М. Космическая биотехносфера в преддверии сверхдлительных пилотируемых полетов: антропоэкологический подход к анализу рисков // Биотехносфера. 2010. № 5–6 (11–12). С. 3–11.

Ushakov I.B., Usov V.M. Space Biotechnosphere in anticipation ultra-long manned missions: anthropoecological approach to risk analysis // Biotechnosfera. 2010. № 5–6 (11–12). P. 3–11.

4. Крючков Б.И., Курицын А.А., Усов В.М. и др. Исследовательская деятельность космонавтов в длительных орбитальных полетах // Авиакосм. и экол. мед. 2012. Т. 46. № 4. С. 22–26.

Kryuchkov B.I., Kuritsyn A.A., Usov V.M. et al. The research activities of astronauts during long orbital flights // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2012. V. 46. № 4. P. 22–26.

5. Ушаков И.Б., Поляков А.В., Усов В.М. Бортовые тренажеры на основе робота-симулятора для поддержания в автономных длительных космических полетах навыков выполнения медицинских мероприятий // Робототехника и искусственный интеллект: Матер. V Всерос. научн.-техн. конф. с международным участием (г. Железногорск, 15 ноября 2013 г.) / В.А. Углев, ред. Красноярск, 2013. С. 43–45.

Ushakov I.B., Polyakov A.V., Usov V.M. Onboard simulators based on robot simulator to maintain skills to perform medical interventions in stand-alone long-term space flight // Robotics and Artificial Intelligence: Proceedings of the V Russian scientific and technical. conf. with international participation (Zheleznogorsk, 15 November 2013) / V.A. Uglev, ed. Krasnoyarsk, 2013. P. 43–45.

6. Robonaut 2 (R2) Overview by Myron Diftler, Nasa Technical Reports Server (Ntrs) // BiblioGov, July 29, 2013. 32 pp. Электронный ресурс URL: <http://www.chapters.indigo.ca/en-ca/books/robonaut-2-r2-overview/9781289251406-item.html>. Доступ свободный (дата обращения 7.04.2015 г.).

7. Diftler R. Robonaut the Robot Doctor Practices Telemedicine/NASA Space Science HD // Электронный ресурс URL: Coconut Science Lab: <http://www.coconutsciencelab.com>. Доступ свободный (дата обращения 17.01.2014 г.).

8. Beasley Ryan A. Medical Robots: current systems and research directions // J. of Robotics V. 2012. Art. ID 401613. 14 p.

9. Lanfranco A.R., Castellanos A.E., Desai J.P., Meyers W.C. Robotic Surgery. A Current Perspective // Ann. Surg. Jan 2004. V. 239. № 1. P. 14–21.

10. Саврасов Г.В. Тенденции развития медицинской робототехники // Биомедицинская радиоэлектроника. 2007. № 10. С. 42–46.

Savrasov G.V. Trends in the development of medical robotics // Biomeditsinskaya radioelektronika. 2007. № 10. P. 42–46.

11. Батанов А.Ф., Саврасов Г.В., Башлай А.П., Гусаров С.Г. Многофункциональный манипулятор – ассистент хирурга // Там же. 2014. № 10. С. 21–29.
- Batanov A.F., Savrasov G.V., Bashlay A.P., Gusarov S.G. Multifunctional arm – the assistant of surgeon // Ibid. 2014. № 10. P. 21–29.
12. Саврасов Г.В., Батанов А.Ф., Башлай А.П., Гусаров С.Г. Опыт разработки медицинских роботов-манипуляторов в МГТУ им. Н.Э. Баумана // Там же. С. 14–20.
- Savrasov G.V., Batanov A.F., Bashlay A.P., Gusarov S.G. Experience in the development of medical robotics in the Bauman MSTU // Ibid. P. 14–20.
13. Сенчик К.Ю., Харламов В.В. Перспективы создания миниатюрных мехатронных аппаратов поддержания кровообращения в организме человека в экстремальных ситуациях // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. 2013. № 1 (164). С. 148–150.
- Senchik K.Y., Kharlamov V.V. Prospects of creating miniature mechatronic devices for maintaining blood circulation in the human body in extreme situations // Scientific and technical bulletin of St. Petersburg State Polytechnic University. 2013. № 1 (164). P. 148–150.
14. Грязнов Н.А., Кочкарев Д.А., Модягин А.И. и др. Перспективный мехатронный аппарат для наружной компрессии грудной клетки с возможностью контроля процесса сердечно-легочной реанимации организма человека // Труды Межд. научн.-техн. конф. «Экстремальная робототехника». СПб., 2011.
- Gryaznov N.A., Kochkarev D.A., Modyagin A.I. et al. Prospective mechatronic unit for external chest compression with the ability to control the process of cardiopulmonary resuscitation of the human body // Proceedings of the International scientific conference «Extreme Robotics». St. Petersburg, 2011.
15. Сахаров В.Л., Котляров В.В., Максимов И.И. Портативный миографический анализатор, стимулятор, БОС-тренажер // Изв. ЮФУ. Технические науки. № 9. Тематический выпуск «Перспективы медицинского приборостроения». Таганрог, 2009. С. 145–148.
- Sakharov V.I., Kotlyarov V.V., Maximov I.I. Myographic portable analyzer, a stimulant, biofeedback trainer // News of the SFU. Engineering. № 9. The thematic issue of «Prospects of Medical Instrument», Taganrog, 2009. P. 145–148.
16. Тимофеев А.В., Чернакова С.Э., Литвинов М.В. и др. Медицинские аспекты разработки систем человеко-машинного взаимодействия с использованием моделей виртуальной реальности для нейрохирургии // Труды СПИИРАН. Вып. 6. С. 184–196.
- Timofeev A.V., Chernakova S.E., Litvinov M.V. et al. Medical aspects of the development of systems of man – machine interaction using virtual reality models for neurosurgery // Proceedings SPIIRAS. V. 6. P. 184–196.
17. Войнов В.В., Ющенко А.С. Адаптивное управление микророботом для диагностики трубчатых органов // Вопросы оборонной техники. Сер. 16. 2005. Вып. 7–8. С. 103–108.
- Voynov V.V., Yushchenko A.S. Adaptive control of ROV for diagnosis of tubular // Voprosy obronnoy tekhniki. Ser. 16. 2005. V. 7–8. P. 103–108.
18. Саврасов Г.В., Башлай А.П. Структура биотехнической системы внутрисосудистого робототехнического комплекса // Мед. техника. 2014. № 3. С. 27–30.
- Savrasov G.V., Bashlay A.P. The structure of the intravascular biotech robotic system // Meditsinskaya tekhnika. 2014. № 3. P. 27–30.
19. Василец В.М., Вартбаронов Р.А., Пономаренко В.А. и др. Основы методологического подхода к разработке бортового автоматизированного комплекса диагностики и коррекции состояния летчика // Эргономические проблемы разработки и функционирования систем авиакосмической техники. Сер. «Эргономика». М., 1993. Вып. 1–2. С. 13–19.
- Vasilets V.M., Vartbaronov R.A., Ponomarenko V.A. et al. Fundamentals of the methodological approach to the development of on-board diagnostics and automated complex correction of pilot's state // Ergonomic problems of development and operation of aerospace systems. Ser. «Ergonomics». Moscow, 1993. V. 1–2. P. 13–19.
20. Воеводин В.С., Дорофеев Е.Л., Капустин А.В. и др. Бортовая активная система безопасности полетов ИКСЛ-2 // Мехатроника. № 5. 2000.
- Voevodin V.S., Dorofeev E.L., Kapustin A.V. et al. Airborne active flight safety system IKSL-2 // Mechatronika. № 5. 2000.
21. Кукушкин Ю.А., Дворников М.В., Богомолов А.В. и др. Особенности поддержки принятия решений по устранению особых событий и опасных состояний летчика в высотном полете // Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. 2009. № 6. С. 74–79.
- Kukushkin Yu.A., Dvornikov M.V., Bogomolov A.V. et al. Features of decision support to address the special events and hazardous conditions of pilot in high-altitude flight // Problems of security and emergencies. 2009. № 6. P. 74–79.
22. Реанимационный робот: современные достижения. URL: <http://defense-network.livejournal.com/26817.html>.
- Resuscitation robot: modern achievements. URL: <http://defense-network.livejournal.com/26817.html>.
23. Martinic G. Glimpses of future battlefield medicine – the proliferation of robotic surgeons and unmanned vehicles and technologies // J. of Military and Veterans' Health. V. 22 № 3. URL: <http://jmvh.org/article/glimpses-of-future-battlefield-medicine-the-proliferation-of-robotic-surgeons-and-unmanned-vehicles-and-technologies/>.
24. Matthew E.H. Life Support for Trauma and Transport (LSTAT) Patient Care Platform: Expanding Global Applications and Impact // Paper presented at the RTO HFM Symposium on «Combat Casualty Care in Ground Based Tactical Situations: Trauma Technology and Emergency Medical Procedures», held in St. Pete Beach, USA, 16-18 August 2004, and published in RTO-MP-HFM-109. URL: [http://www.researchgate.net/publication/229029386\\_Life\\_Supportfor\\_Trauma\\_and\\_Transport\\_\(LSTAT\)\\_Patient\\_Care\\_Platform\\_Expanding\\_Global\\_Applications\\_and\\_Impact](http://www.researchgate.net/publication/229029386_Life_Supportfor_Trauma_and_Transport_(LSTAT)_Patient_Care_Platform_Expanding_Global_Applications_and_Impact).

25. Иванов А.А., Демидов Д.А., Шмаков О.А. Мобильные змеевидные роботы: теория и практика // Машиностроение. Спецвыпуск. Специальная робототехника и мехатроника. М., 2011. С. 32–41.
- Ivanov A.A., Demidov D.A., Shmakov O.A. Mobile serpentine robots: Theory and Practice // Engineering. Special Issue. Special robotics and mechatronics. Moscow, 2011. P. 32–41.
26. Иванов А.А. Анализ конструктивных компоновок двухступенного мехатронного модуля для змеевидного робота // Междунар. науч.-техн. конф. «Экстремальная робототехника» (Санкт-Петербург, 23–25 ноября 2011). СПб., 2011. С. 104–110.
- Ivanov A.A. Analysis of the structural arrangements of mechatronic module for two-stage serpentine robot // International scientific and technical conference «Extreme Robotics». (St. Petersburg, 23–25 November, 2011). St. Petersburg, 2011. P. 104–110.
27. Иванов А.А., Шмаков О.А., Демидов Д.А. Экспериментальное исследование змеевидного робота «ЗМЕЕЛОК-3» // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Информатика. Телекоммуникации. Управление 2013. С. 132–138.
- Ivanov A.A., Shmakov O.A., Demidov D.A. Experimental study of serpentine robot «ZMEELOK-3» // Scientific and technical bulletin St. Petersburg State Polytechnic University. Science. Telecommunications. Management. 2013. P. 132–138.
28. Григорьев А.И., Козловская И.Б. Перспективы внедрения технологий космической медицины в клиническую практику // Клин. Вестн. «Кремлевская Медицина». М., 2001. С. 10–13.
- Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B. Prospects for the introduction of technologies of space medicine into clinical practice // Clinical Bulletin «Kremlin Medicine». Moscow, 2001. P. 10–13.
29. Григорьев А.И. Вклад космической медицины в здравоохранение // Природа. 2012. № 1. С. 30–34.
- Grigoriev A.I. The contribution of space medicine in health service // Priroda. 2012. № 1. P. 30–34.
30. Черникова Л.А., Козловская И.Б., Билименко А.Е. и др. Опыт применения лечебного костюма Регент в реабилитации больных с постинсультными гемипарезами // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2010. № 2. С. 16–20.
- Chernikova L.A., Kozlovskaya I.B., Bilimenko A.E. et al. Experience with medical Regent suit in rehabilitation of patients with post-stroke hemiparesis // Fizioterapiya, balneologiya, reabilitatsiya. 2010. № 2. P. 16–20.
31. Григорьев А.И., Потапов А.Н. От полета Ю.А. Гагарина к современным пилотируемым космическим полетам и межпланетным экспедициям // Авиакосм. и экол. мед. 2011. Т. 45. № 2. С. 3–15.
- Grigoriev A.I., Potapov A.N. From flight Yu.A. Gagarin to modern manned space flight and interplanetary missions // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2011. V. 45. № 2. P. 3–15.
32. Григорьев А.И., Егоров А.Д., Козловская И.Б., Шипов А.А. Вопросы диагностики и профилактики в марсианском полете // Там же. 2002. Т. 37. № 2. С. 22–31.
- Grigoriev A.I., Egorov A.D., Kozlovskaya I.B., Shipov A.A. Questions diagnosis and prevention in the Martian mission // Ibid. 2002. V. 37. № 2. P. 22–31.
33. Ушаков И.Б., Бедненко В.С. Бортовая система медицинского обеспечения полетов перспективных авиационно-космических комплексов // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 3. С. 5–11.
- Ushakov I.B., Bednenko V.S. Onboard medical support system of prospective aerospace complexes missions // Fiziologiya cheloveka. 2010. V. 36. № 3. P. 5–11.
34. Черникова Л.А., Демидова А.Е., Домашенко М.А. Эффект применения роботизированных устройств («Эриго» и «Локомат») в ранние сроки после ишемического инсульта // Вестн. восстановительной мед. 2008. № 5. С. 73–75.
- Chernikova L.A., Demidova A.E., Domashenko M.A. The effect of the use of robotic devices («Erigo» and «Lokomat») in earliest time after ischemic stroke // Vestnik vosstanovitelnoy meditsiny. 2008. № 5. P. 73–75.
35. Ушаков И.Б., Черняков И.Н., Шишов А.А., Оленев Н.И. Гипобарический вариант интервальной гипоксической тренировки в авиакосмической медицине // Воен.-мед. журн. 2003. № 2. С. 54–57.
- Ushakov I.B., Chernyakov I.N., Shishov A.A., Olenev N.I. Hypobaric version of interval hypoxic training in aerospace medicine // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2003. № 2. P. 54–57.
36. Садыкова Н.А., Сенкевич Ю.И., Суворов Н.Б. Принципы формирования индивидуальных нормативных физиологических параметров человека при периодических обследованиях методом функционального биоуправления с обратной связью // Биомед. радиоэлектроника. 2011. № 5. С. 34–40.
- Sadykov N.A., Senkewich Yu.I., Suvorov N.B. Principles of formation of the individual regulatory physiological parameters in periodic surveys by functional biocontrol method with feedback // Biomeditsinskaya elektronika. 2011. № 5. P. 34–40.
37. Крючков Б.И., Усов В.М. Особенности применения биотехнических систем для подготовки космонавтов и инженерно-психологического проектирования системы «человек – техника – среда» // Биотехносфера. № 3. 2013. С. 48.
- Kryuchkov B.I., Usov V.M. Features of the biotechnical systems application for astronauts' training and design of engineering and psychological system «man - technics – medium» // Biotechnospha. № 3. 2013. P. 48.
38. Багненко С.Ф., Резник О.Н., Скворцов А.Е. и др. Сохранение жизнеспособности изолированных донорских органов с помощью аппаратной нормотермической перфузии: первый опыт применения в клинической практике // Труды Междун. науч.-техн. конф. «Экстремальная робототехника». СПб., 2011.

*Bagnenko S.F., Reznik O.N., Skvortsov A.E. et al.* Preserving the viability of isolated donor organs with the help of hardware normothermic perfusion: the first experience of use in clinical practice // Proceedings of the International scientific conference «Extreme Robotics». St. Petersburg, 2011.

39. *Лопота В.А., Кондратьев А.С., Кириченко В.В. и др.* Разработка нового поколения медицинских аппаратных комплексов на основе перфузионных насосов «Марс» // Современные наукоемкие технологии. 2004. № 4. С. 39–40.

*Lopota V.A., Kondratiev A.S., Kirichenko V.V. et al.* Development of a new generation of medical software complexes on the basis of per-fusional pumps «Mars» // Sovremennye naukoemkie technologii. 2004. № 4. Р. 39–40.

40. *Сударев А.М., Исаев И.А., Кантор П.С. и др.* Новая аппаратура формирования дыхательных газовых смесей для функционально-нагрузочных проб // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2005. № 11–12. С. 52–58.

*Sudarev A.M., Isaev I.A., Kantor P.S. et al.* New equipment for formation respiratory gas mixtures for functional exercise testing // Biomeditsinskie technologii i radioelektronika. 2005. № 11–12. Р. 52–58.

41. *Кантор П.С., Лопашов В., Филатов М., Лескин Г.С.* Новое поколение аппаратов искусственной вентиляции легких // URL: <http://catalog.gaw.ru/index.php?page=document&id=1538>. Доступ свободный (дата обращения: 14.04.15).

*Cantor P.S., Lopashov B., Filatov M., Leskin G.S.* The new generation of equipment for artificial pulmonary ventilation // URL: <http://catalog.gaw.ru/index.php?page=document&id=1538> access 14.04.15.

42. *Кантор П.С., Лескин Г.С., Ульянов С.В.* Применение пропорционального электропневматического регулятора в аппаратах ИВЛ. М., 1994.

*Cantor P.S., Leskin G.S., Ulyanov S.V.* The use of proportional electropneumatic regulator in equipment for artificial pulmonary ventilation. Moscow, 1994.

43. *Ульянов С.В., Колбенко Е.В.* Интеллектуальное управление процессом искусственной вентиляции легких с использованием нечеткого регулятора // Системный анализ в науке и образовании. 2011. Вып. 2. С. 1–16.

*Ulyanov S.V., Kolbenko E.V.* Intelligent management of artificial pulmonary ventilation with the use of fuzzy controller // Systemny analiz v nauke i obrazovanii. 2011. Is. 2. Р. 1–16.

44. *Сударев А.М., Исаев И.А., Кантор П.С., Коротич Е.В.* Техническая реализация аппарата наружной контрпульсации // Труды 4-й Рос.-Бавар. конф. по биомедицинской технике. М., 2008. С. 233–235.

*Sudarev A.M., Isaev I.A., Kantor P.S., Korotich E.V.* Technical realization of external counterpulsation device // Proceedings of the 4th Russian-Bavarian conference on biomedical technology. Moscow, 2008. Р. 233–235.

45. *Лопота А.В., Кондратьев А.С., Тимофеев А.Н., Шардыко И.В.* Проблемы применения в космосе антропоморфных роботов // Вестн. НТУУ «КПИ». Сер. Машиностроение. 2013. Вып. 2 (68). С. 195–200.

*Lopota A.V., Kondratiev A.S., Timofeev A.N., Shardyko I.V.* Problems of application of anthropomorphic robots in space // Herald NTUU «KPI». Ser. Mechanical Engineering. 2013. Is. 2 (68). Р. 195–200.

Поступила 14.05.2015

## **PROMISING OPTIONS FOR MEDICAL ROBOTICS APPLICATION IN SUPPORT OF CREW LIFE ACTIVITIES AND MITIGATION OF MEDICAL RISKS DURING SPACE FLIGHT**

**Ushakov I.B., Karpov A.A., Kryuchkov B.I., Poliakov A.V., Usov V.M.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).* 2015. V. 49. № 6. Р. 76–83

*Theme of the article is integration of robotics, medical robots that embody the bio-engineering technology specifically, into the spacecrew medical care system.*

**Key words:** piloted space complex, onboard medical robots, onboard medical capabilities, robotic bio-engineering systems, biological feedback.



## **УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». 2015. Т. 49. №№ 1-6**

### **Обзоры**

*Шафиркин А.В.* Биологическая эффективность нейтронов спектра деления и протонов с энергией 60–126 МэВ по сравнению с действием рентгеновского и гамма-излучений, оцененная по данным продолжительности жизни животных при их остром и протяженном облучении и различных дозах, № 6 (5)

### **Экспериментальные и общетеоретические исследования**

*Агуреев А.Н., Афонин Б.В., Седова Е.А., Соловьева А.А., Валуев В.А., Сидоренко Л.А.* Оценка пищевого статуса в эксперименте с 105-суточной изоляцией, № 6 (19)

*Берендеева Т.А., Пономарев С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П.* TOLL-подобные рецепторы клеток периферической крови у космонавтов после длительных космических полетов на Международной космической станции, № 6 (49)

*Богомолов В.В., Кондратенко С.Н., Ковачевич И.В.* Оценка стабильности ацетаминофена и фуросемида в таблетированной лекарственной форме при полугодовом хранении в космическом полете, № 2 (12)

*Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Ильин Е.А., Ерофеева Л.М.* Структурно-функциональное состояние лимфоидной ткани лимфатических узлов мышей после 30-суточного космического полета на борту космического аппарата «Бион-М1», № 4 (9)

*Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Зинкин В.Н., Подгорная О.И.* Секвенирование низкомолекулярных ДНК плазмы крови облученных крыс, № 1 (43)

*Войцековская С.А., Астафурова Т.П., Верхотурова Г.С., Постовалова В.М.* Действие гипобарической гипоксии на активность дегидрогеназ дыхательного и фотосинтетического метаболизма в проростках ячменя, № 1 (64)

*Ворожцова С.В., Булынина Т.М., Молоканов А.Г., Иванов А.А.* Модификация цистеамином цитогенетических повреждений эпителия роговицы при облучении мышей корпускулярными излучениями с различной линейной передачей энергии, № 3 (44)

*Ворожцова С.В., Булынина Т.М., Молоканов А.Г., Иванов А.А.* Цитогенетические повреждения эпителия роговицы мышей при воздействии ионизирующих излучений с различными уровнями линейной передачи энергии in vivo, № 1 (50)

*Григоренко Д.Е., Аминова Г.Г., Ерофеева Л.М., Шенкман Б.С., Ильин Е.А.* Перестройка лимфоидной ткани в селезенке и стенке тощей кишки мышей при наземном моделировании условий содержания животных в полете биоспутника «Бион-М1», № 4 (20)

*Давыдов Б.В., Степанова Г.П., Кривицина З.А., Воронцов А.Л., Воронков Ю.И.* Оценка биохимических показателей крови при велоэргометрии, № 5 (17)

*Дорожкина О.В., Иванов А.А.* Цитогенетические исследования клеток костного мозга мышей, экспонированных на биоспутнике «Бион-М1», № 1 (37)

*Дробышев С.Г., Бенгин В.В.* Анализ влияния положения и ориентации космонавта на борту Международной космической станции на уровни облучения органов его тела при прохождении области Южно-Атлантической аномалии, № 1 (57)

*Дьяченко А.И., Ермолаев Е.С., Шулагин Ю.А., Гончаров А.О., Суворов А.В.* Экспериментальное и теоретическое исследование вентиляционной реакции человека на гиперкапнию с помощью математической модели газообмена, № 3 (38)

Ездакова М.И., Андреева Е.Р., Гурьева Т.С., Дадашева О.А., Орлова В.С., Буравкова Л.Б. Влияние гипоксии и ростовых факторов на ангиогенную активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, № 5 (29)

Еремеев А.А., Чеботарев М.А., Кузнецов М.В., Балтин М.Э., Шенкман Б.С. Нейромоторный аппарат в условиях гравитационной разгрузки: центральные и периферические эффекты, № 1 (32)

Жданыко И.М., Писарев А.А., Ворона А.А., Лапа В.В., Хоменко М.Н. Авиационная медицина: теоретические концепции и актуальные научно-практические проблемы (к 80-летию научно-исследовательского испытательного центра авиационно-космической медицины и военной эргономики), № 2 (5)

Иванов А.А., Булынина Т.М., Молоканов А.Г., Ворожцова С.В., Утина Д.М., Северюхин Ю.С., Ушаков И.Б. Демонстрация возможности негативного эффекта физической защиты при тотальном облучении мышей протонами, № 4 (26)

Иванов А.А., Дорожкина О.В., Ляхова К.Н., Булынина Т.М., Абросимова А.Н., Северюхин Ю.С., Гаевский В.Н., Молоканов А.Г., Ушаков И.Б., Красавин Е.А. Ранние радиобиологические эффекты у мышей после  $\gamma$ -облучения в малых дозах, № 3 (12)

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, № 5 (36)

Иванов И.В., Бондаренко Р.А. Индивидуальный подход к использованию лекарственных средств для нормализации ситуационной тревожности в условиях психоэмоционального стресса, № 2 (32)

Иноземцев К.О., Кушин В.В., Толочек Р.В., Шуршаков В.А. Измерение доз и спектров линейной передачи энергии космического излучения внутри биологического спутника «Бион-М1», № 2 (16)

Карташов Д.А., Шуршаков В.А. Расчет радиационных нагрузок в антропоморфном фантоме на борту космической станции при использовании дополнительной защиты, № 4 (31)

Климарев С.И., Синяк Ю.Е. Исследование комбинированного воздействия СВЧ-энергии и серебра на воду в потоке для ее обеззараживания, № 4 (38)

Котовская А.Р. Возникновение у человека и животных признаков кумуляции при действии перегрузок, имеющих разное предназначение, № 6 (14)

Котовская А.Р., Фомина Г.А., Сальников А.В. Изменение состояния вен нижних конечностей космонавтов в длительных космических полетах, № 5 (5)

Котовская А.Р., Фомина Г.А., Сальников А.В. Нормальные значения основных показателей состояния вен нижних конечностей у российских космонавтов перед полетом и у здоровых нетренированных лиц, № 1 (13)

Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Воронцов А.Л., Моруков Б.В., Журавлева О.А., Заболотская И.В., Вострикова Л.В. Комплексная оценка системы гемостаза у испытуемых в эксперименте «Марс-500», № 3 (19)

Кузнецова Г.Д., Габова А.В., Лазарев И.Е., Обухов Ю.В., Обухов К.Ю., Морозов А.А., Куликов М.А., Щацкова А.Б., Васильева О.Н., Томиловская Е.С. Частотно-временная структура электроэнцефалограммы человека в условиях искусственной гипогравитации: модель «сухой» иммерсии, № 3 (25)

Куликов В.П., Осипов И.С., Трегуб П.П. Оптимальные параметры воздействия гиперкапнической гипоксии для увеличения резистентности к острой гипоксии, № 5 (25)

Лапа В.В., Иванов А.И., Давыдов В.В., Рябинин В.А., Голосов С.Ю. Экспериментальная оценка восприятия оператором символьной информации на экране наשלемного дисплея в зависимости от сложности структуры визуальной обстановки, № 4 (5)

Маркина Е.А., Бобылева П.И., Андрианова И.В., Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б. Характеристика популяции стромальных предшественников костного мозга мышей C57/BL/6 после полета на биопутнике «БИОН-М» №1, № 6 (41)

Митрикас В.Г. Оценка эффективных доз ионизирующей радиации у экипажей Международной космической станции методом расчетного моделирования, № 3 (5)

Морева Т.И., Пасекова О.Б., Криушев Е.С., Доброквашина Е.И., Морева О.В., Буйлов С.П., Смирнов О.А., Брагин Л.Х., Воронков Ю.И. Влияние произвольной задержки дыхания и когнитивных нагрузок на регионарный мозговой кровоток и биоэлектрическую активность головного мозга, № 2 (36)

Наумов И.А., Корнилова Л.Н., Глухих Д.О., Павлова А.С., Хабарова Е.В., Екимовский Г.А., Васин А.В. Влияние повторных космических полетов на состояние вестибулярной функции, № 6 (33)

Носков В.Б., Ничипорук И.А., Васильева Г.Ю., Смирнов Ю.И. Состав тела человека при длительном пребывании в невесомости, № 1 (19)

Пасекова О.Б., Степанова Г.П., Воронков Ю.И. Межполушарные различия показателей спектральной мощности альфа-ритма энцефалограммы при велоэргометрии, № 5 (21)

Пастушкова Л.Х., Кононихин А.С., Тийс Е.С., Носовский А.М., Доброхотов И.В., Иванисенко В.А., Николаев Е.Н., Новоселова Н.М., Кусто М.-А. (Custaud M.-A.), Ларина И.М. Изменения белкового профиля мочи в условиях «сухой» иммерсии, № 4 (15)

Пастушкова Л.Х., Кусто М.-А. (Custaud M.-A.), Кононихин А.С., Бржозовский А.Г., Дмитриев Л.Е., Доброхотов И.В., Тийс Е.С., Ларина И.М. Изменения протеома мочи здорового человека во время 21-суточной антиортостатической гипокинезии, № 5 (11)

Пастушкова Л.Х., Фомина Е.В., Лысова Н.Ю., Кононихин А.С., Тийс Е.С., Ларина И.М. Белковый состав мочи здоровых лиц после выполнения локомоторной нагрузки переменной мощности, № 1 (26)

Пащенко П.С., Рисман Б.В. Морфологические аспекты изменения серого вещества спинного мозга при воздействии перегрузок в эксперименте, № 3 (51)

Солдатов П.Э., Дадашева О.А., Гурьева Т.С., Маркин А.А., Татаркин С.В., Носовский А.М., Смирнов И.А., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Шулагин Ю.А., Смоленская Т.С., Гришин В.И. Оценка протекторных свойств аргона в условиях гипоксической гипоксии при подостром воздействии, № 2 (23)

Сун И., Воронков Ю.И., Ардашев В.Н., Глухова С.И. Анализ вариабельности сердечного ритма и оценка болевого синдрома в спине при воздействии «сухой» иммерсии, № 3 (33)

Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В. Новый подход к изысканию вестибулопротекторов, № 1 (5)

Яснецов В.В., Мотин В.Г., Яснецов Вик.В., Карсанова С.К., Иванов Ю.В., Чельная Н.А. Исследование противогипоксического и антиамнестического действия мелатонина на животных, № 5 (43)

Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов Вик.В., Скачилова С.Я., Карсанова С.К., Чельная Н.А. Исследование вестибуло- и термопротекторных свойств нового актопротектора, № 6 (29)

## **Клинические исследования**

Бирюкбаева Г.Н., Быстрова А.Г., Кузьмина А.Ю., Потиевский Б.Г. Особенности врачебно-лётной экспертизы после оперативного лечения атеросклеротических стенозов брахиоцефальных артерий у пилотов гражданской авиации, № 2 (44)

Кузьмина А.Ю. Скрининг-тестирование ишемической болезни сердца у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы, № 5 (54)

*Маткевич Е.И., Синицын В.Е., Иванов И.В.* Низкодозовые компьютерно-томографические исследования и прогнозируемое снижение показателей заболеваемости, № 6 (61)

*Мызников И.Л., Бурцев Н.Н., Бондаренко Н.В., Хамидуллина А.Я.* Заболеваемость моряков из состава экипажей подводной лодки в длительных морских походах, № 4 (42)

*Соловьева К.Б., Долбин И.В.* Пороговые значения основных параметров суточного профиля артериального давления у мужчин Заполярья с изолированной клинической артериальной гипертензией, № 5 (63)

*Стерликова И.В.* К вопросу о реакции организма человека на изменение геомагнитной обстановки, № 4 (47)

*Сухотерин А.Ф., Пашенко П.С., Плахов Н.Н., Журавлев А.Г.* Роль симпатoadреномедуллярной системы в формировании адаптации летчиков к летной нагрузке, № 5 (49)

*Ушаков И.Б., Иванов А.В., Квасовец С.В., Бубеев Ю.А.* Нейросемантические и психофизиологические корреляты эффективности ритмосуггестивной коррекции стрессовых состояний, № 6 (55)

## **Методики**

*Боровик А.С., Прилуцкий Д.А., Попов Д.В., Фадин В.Г., Шарова А.П., Виноградова О.Л.* Аппаратно-программный комплекс для тестирования и тренировки мышц плечевого пояса в массовом спорте и восстановительной медицине, № 5 (69)

## **Краткие сообщения**

*Протасова О.В., Максимова И.А., Морук Б.В., Протасов С.В., Ушаков И.Б.* Исследование содержания железа, цинка, стабильного стронция и лития в биологических жидкостях и тканях в условиях экспериментальной модели космического полета, № 3 (56)

## **Хроника и информация**

*Белаковский М.С.* 6-й Международный конгресс «Медицина в космосе и экстремальных условиях», № 3 (61)

*Ильин Е.А.* Семнадцатое совещание российско-американской совместной рабочей группы по исследованиям в области космической биомедицины и биологии, № 4 (59)

## **Дискуссии**

*Богомолов В.В., Кузьмин М.П., Даниличев С.Н.* К вопросу о внутричерепной гипертензии у астронавтов в условиях длительной невесомости, № 4 (54)

## **Информация**

*Поляков А.В., Богомолов В.В.* Перспективы развития средств оказания неотложной медицинской помощи на российском сегменте Международной космической станции, № 1 (70)

## **Лекции**

*Ступаков Г.П., Симоненко В.Б., Щербинина Н.В.* Универсальная причинность развития хронических заболеваний, их этиотропное и патогенетическое лечение, № 2 (63)

*Тарасова О.С., Софронова С.И., Гайнуллина Д.К., Борzych А.А., Мартыанов А.А.* Регуляция продукции оксида азота эндотелием сосудов при физической нагрузке: роль тиреоидных гормонов, № 2 (55)

*Худякова Е.П., Карпова О.И.* Психофизиологические аспекты проблемы стресса, № 6 (68)



*Ушаков И.Б., Карпов А.А., Крючков Б.И., Поляков А.В., Усов В.М.* Перспективные решения в области медицинской робототехники для поддержания жизнедеятельности экипажа и снижения медицинских рисков в космическом полете, № 6 (76)

*Ушаков И.Б., Поляков А.В., Усов В.М., Бояринцев В.В.* Перспективы использования на пилотируемых космических аппаратах симуляционных технологий для практического освоения и поддержания в полете навыков выполнения космонавтами мероприятий неотложной медицинской помощи, № 2 (50)

### **Из истории авиакосмической медицины**

*Меденков А.А.* Актуальные проблемы авиакосмической психофизиологии в трудах Г.М. Зараковского, № 2 (69)

### **Правила для авторов, № 1 (73)**

## Авторский указатель

- Абросимова А.Н., № 3 (12), № 5 (36)  
 Агуреев А.Н., № 6 (19)  
 Аминова Г.Г., № 4 (20)  
 Андреева Е.Р., № 5 (29), № 6 (41)  
 Андрианова И.В., № 6 (41)  
 Антропова Е.Н., № 6 (49)  
 Ардашев В.Н., № 3 (33)  
 Астафурова Т.П., № 1 (64)  
 Афонин Б.В., № 6 (19)  
 Балтин М.Э., № 1 (32)  
 Белаковский М.С., № 3 (61)  
 Бенгин В.В., № 1 (57)  
 Берендеева Т.А., № 6 (49)  
 Беспалов В.Г., № 1 (43)  
 Бирюкбаева Г.Н., № 2 (44)  
 Бобылева П.И., № 6 (41)  
 Богомолов В.В., № 1 (70), № 2 (12), № 4 (54)  
 Бондаренко Н.В., № 4 (42)  
 Бондаренко Р.А., № 2 (32)  
 Борzych А.А., № 2 (55)  
 Боровик А.С., № 5 (69)  
 Бояринцев В.В., № 2 (50)  
 Брагин Л.Х., № 2 (36)  
 Бржозовский А.Г., № 5 (11)  
 Бубеев Ю.А., № 6 (55)  
 Буйлов С.П., № 2 (36)  
 Булекбаева Л.Э., № 4 (9)  
 Булынина Т.М., № 1 (50), № 3 (12), (44),  
 № 4 (26), № 5 (36)  
 Буравкова Л.Б., № 5 (29), № 6 (41)  
 Бурцев Н.Н., № 4 (42)  
 Быстрова А.Г., № 2 (44)  
 Валуев В.А., № 6 (19)  
 Васильева Г.Ю., № 1 (19)  
 Васильева И.Н., № 1 (43)  
 Васильева О.Н., № 3 (25)  
 Васин А.В., № 6 (33)  
 Верхотурова Г.С., № 1 (64)  
 Виноградова О.Л., № 5 (69)  
 Войцековская С.А., № 1 (64)  
 Ворожцова С.В., № 1 (50), № 3 (44), № 4 (26)  
 Ворона А.А., № 2 (5)  
 Воронков Ю.И., № 2 (36), № 3 (33),  
 № 5 (17), № 5 (21)  
 Воронцов А.Л., № 3 (19), № 5 (17)  
 Вострикова Л.В., № 3 (19)  
 Габова А.В., № 3 (25)  
 Гаевский В.Н., № 3 (12)  
 Гайнуллина Д.К., № 2 (55)  
 Глухих Д.О., № 6 (33)  
 Глухова С.И., № 3 (33)  
 Голосов С.Ю., № 4 (5)  
 Гончаров А.О., № 3 (38)  
 Григоренко Д.Е., № 4 (20)  
 Гришин В.И., № 2 (23)  
 Гурьева Т.С., № 2 (23), № 5 (29)  
 Давыдов Б.В., № 5 (17)  
 Давыдов В.В., № 4 (5)  
 Дадашева О.А., № 2 (23), № 5 (29)  
 Даниличев С.Н., № 4 (54)  
 Демченко Г.А., № 4 (9)  
 Дмитриев Л.Е., № 5 (11)  
 Доброквашина Е.И., № 2 (36)  
 Доброхотов И.В., № 4 (15), № 5 (11)  
 Долбин И.В., № 5 (63)  
 Дорожкина О.В., № 1 (37), № 3 (12)  
 Дробышев С.Г., № 1 (57)  
 Дьяченко А.И., № 3 (38)  
 Ездакова М.И., № 5 (29)  
 Екимовский Г.А., № 6 (33)  
 Еремеев А.А., № 1 (32)  
 Ермолаев Е.С., № 3 (38)  
 Ерофеева Л.М., № 4 (20)  
 Ерофеева Л.М., № 4 (9)  
 Жданько И.М., № 2 (5)  
 Журавлев А.Г., № 5 (49)  
 Журавлева О.А., № 3 (19)  
 Заболотская И.В., № 3 (19)  
 Зинкин В.Н., № 1 (43)  
 Иванисенко В.А., № 4 (15)  
 Иванов А.А., № 1 (37), (50), № 3 (12), (44),  
 № 4 (26), № 5 (36)  
 Иванов А.В., № 6 (55)  
 Иванов А.И., № 4 (5)  
 Иванов И.В., № 2 (32), № 6 (61)  
 Иванов Ю.В., № 5 (43)  
 Ильин Е.А., № 4 (9), (20), (59)  
 Иноземцев К.О., № 2 (16)  
 Карпов А.А., № 6 (76)  
 Карпова О.И., № 6 (68)  
 Карсанова С.К., № 1 (5), № 5 (43), № 6 (29)  
 Карташов Д.А., № 4 (31)  
 Квасовец С.В., № 6 (55)  
 Климарев С.И., № 4 (38)  
 Ковачевич И.В., № 2 (12)  
 Кондратенко С.Н., № 2 (12)  
 Кононихин А.С., № 1 (26), 4 (15), № 5 (11)  
 Корнилова Л.Н., № 6 (33)  
 Котовская А.Р., № 1 (13), № 5 (5), № 6 (14)  
 Красавин Е.А., № 3 (12)  
 Кривицина З.А., № 5 (17)  
 Кriuшев Е.С., № 2 (36)  
 Крючков Б.И., № 6 (76)  
 Кузичкин Д.С., № 3 (19)  
 Кузнецов М.В., № 1 (32)  
 Кузнецова Г.Д., № 3 (25)  
 Кузьмин М.П., № 4 (54)  
 Кузьмина А.Ю., № 2 (44), № 5 (54)  
 Куликов В.П., № 5 (25)  
 Куликов М.А., № 3 (25)

- Кусто М.-А. (Custaud M.-A.), 4 (15), № 5 (11)  
 Кушин В.В., № 2 (16)  
 Лазарев И.Е., № 3 (25)  
 Лапа В.В., № 2 (5), № 4 (5)  
 Ларина И.М., № 1 (26), № 4 (15), № 5 (11)  
 Лысова Н.Ю., № 1 (26)  
 Ляхова К.Н., № 3 (12), № 5 (36)  
 Максимова И.А., № 3 (56)  
 Маркин А.А., № 2 (23), № 3 (19)  
 Маркина Е.А., № 6 (41)  
 Мартыанов А.А., № 2 (55)  
 Маткевич Е.И., № 6 (61)  
 Меденков А.А., № 2 (69)  
 Митрикас В.Г., № 3 (5)  
 Молоканов А.Г., № 1 (50), № 3 (12), (44),  
 № 4 (26), № 5 (36)  
 Морева О.В., № 2 (36)  
 Морева Т.И., № 2 (36)  
 Морозов А.А., № 3 (25)  
 Моруков Б.В., № 3 (19), (56)  
 Мотин В.Г., № 5 (43)  
 Мызников И.Л., № 4 (42)  
 Наумов И.А., № 6 (33)  
 Николаев Е.Н., № 4 (15)  
 Ничипорук И.А., № 1 (19)  
 Новоселова Н.М., 4 (15)  
 Носков В.Б., № 1 (19)  
 Носовский А.М., № 2 (23), № 4 (15)  
 Обухов К.Ю., № 3 (25)  
 Обухов Ю.В., № 3 (25)  
 Орлова В.С., № 5 (29)  
 Осипов И.С., № 5 (25)  
 Павлова А.С., № 6 (33)  
 Пасекова О.Б., № 2 (36), № 5 (21)  
 Пастушкова Л.Х., № 1 (26), № 4 (15), № 5 (11)  
 Пащенко П.С., № 3 (51), № 5 (49)  
 Писарев А.А., № 2 (5)  
 Плахов Н.Н., № 5 (49)  
 Подгорная О.И., № 1 (43)  
 Поляков А.В., № 1 (70), № 2 (50), № 6 (76)  
 Пономарев С.А., № 6 (49)  
 Попов Д.В., № 5 (69)  
 Постовалова В.М., № 1 (64)  
 Потиевский Б.Г., № 2 (44)  
 Прилуцкий Д.А., № 5 (69)  
 Протасов С.В. № 3 (56)  
 Протасова О.В., № 3 (56)  
 Рисман Б.В., № 3 (51)  
 Рыкова М.П., № 6 (49)  
 Рябинин В.А., № 4 (5)  
 Сальников А.В., № 1 (13), № 5 (5)  
 Северюхин Ю.С., № 3 (12), № 4 (26), № 5 (36)  
 Седова Е.А., № 6 (19)  
 Сидоренко Л.А., № 6 (19)  
 Симоненко В.Б., № 2 (63)  
 Синицын В.Е., № 6 (61)  
 Синяк Ю.Е., № 4 (38)  
 Скачилова С.Я., № 6 (29)  
 Смирнов И.А., № 2 (23)  
 Смирнов О.А., № 2 (36)  
 Смирнов Ю.И., № 1 (19)  
 Смоленская Т.С., № 2 (23)  
 Солдатов П.Э., № 2 (23)  
 Соловьева А.А., № 6 (19)  
 Соловьева К.Б., № 5 (63)  
 Софронова С.И., № 2 (55)  
 Степанова Г.П., № 5 (17), (21)  
 Стерликова И.В., № 4 (47)  
 Ступаков Г.П., № 2 (63)  
 Суворов А.В., № 3 (38)  
 Сун И., № 3 (33)  
 Сухотерин А.Ф., № 5 (49)  
 Тарасова О.С., № 2 (55)  
 Татаркин С.В., № 2 (23)  
 Тийс Е.С., № 1 (26), № 4 (15), № 5 (11)  
 Толочек Р.В., № 2 (16)  
 Томиловская Е.С., № 3 (25)  
 Трегуб П.П., № 5 (25)  
 Тюрин-Кузьмин А.Ю., № 2 (23)  
 Усов В.М., № 2 (50), № 6 (76)  
 Утина Д.М., № 4 (26)  
 Ушаков И.Б., № 2 (50), № 3 (12), (56),  
 № 4 (26), № 5 (36), № 6 (55), (76)  
 Фадин В.Г., № 5 (69)  
 Фомина Г.А., № 1 (13), № 5 (5)  
 Фомина Е.В., № 1 (26)  
 Хабарова Е.В., № 6 (33)  
 Хамидуллина А.Я., № 4 (42)  
 Хоменко М.Н., № 2 (5)  
 Худякова Е.П., № 6 (68)  
 Цублова Е.Г., № 6 (29)  
 Чеботарев М.А., № 1 (32)  
 Чельная Н.А., № 5 (43), № 6 (29)  
 Шарова А.П., № 5 (69)  
 Шафиркин А.В., № 6 (5)  
 Шенкман Б.С., № 1 (32), № 4 (20)  
 Шулагин Ю.А., № 2 (23), № 3 (38)  
 Шуршаков В.А., № 2 (16), № 4 (31), № 5 (36)  
 Щацкова А.Б., № 3 (25)  
 Щербинина Н.В., № 2 (63)  
 Яснецов В.В., № 1 (5), № 5 (43), № 6 (29)  
 Яснецов Вик.В., № 1 (5), № 5 (43), № 6 (29)

---

**Уважаемые авторы!**

Правила оформления статей в журнал  
«Авиакосмическая и экологическая медицина»  
будут опубликованы в № 1 за 2016 год  
и на сайте журнала: [journal.imbp.ru](http://journal.imbp.ru)



---

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

*Демина Евгения Павловича*

*Ковачевич Ирину Васильевну*

*Носкова Виктора Борисовича*

Добрые вам пожелания и плодотворного сотрудничества  
с нашим журналом!