

АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

AVIAKOSMICHESKAYA I EKOLOGICHESKAYA MEDITSINA

НАУЧНЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC PERIODIC JOURNAL

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Орлов О.И., д.м.н., член-корреспондент 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
Дьяченко А.И., д.т.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
Синяк Ю.Е., к.х.н., д.т.н., профессор
Сорокин О.Г., к.м.н.
Суворов А.В., д.м.н., профессор
Усов В.М., д.м.н., профессор
Хоменко М.Н., д.м.н., профессор
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, 2016
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2016

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

**Метаданные статей, опубликованных в журнале, доступны в базе данных РИНЦ
(www.elibrary.ru) и на сайте журнала journal.imbp.ru**

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

Адрес: 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а, метро «Полежаевская»,
Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН
(редакция) тел.: 8 (499) 195-68-74, факс: 8 (499) 195-22-53, эл. почта: library@imbp.ru
(отв. секретарь) тел.: 8 (499) 195-65-12, эл. почта: arhiv@imbp.ru

Сдано в набор 29.09.2016.
Подписано в печать 12.10.2016.
Формат 60 × 84 1/8.
Гарнитура Times.
Печать офсетная.
Усл. печ. л. 9,06.
Тираж 220 экз.
Заказ № 237.

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

Содержание

Contents

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Богомолов В.В., Кондратенко С.Н., Ковачевич И.В., Репенкова Л.Г. Фармакокинетика пропранолола и гемодинамические показатели в условиях антиортостатической гипокинезии

5

Bogomolov V.V., Kondratenko S.N., Kovachevich I.V., Repenkova L.G. Propranolol pharmacokinetics and hemodynamic indices in antiorthostatic hypokinesia

Волова Л.Т., Россинская В.В., Милякова М.Н., Болтовская В.В., Неведова И.Ф., Кулагина Л.Н., Пугачёв Е.И. Изучение влияния факторов космического полета на культуру хондробластов в 3d-модели

11

Volova L.T., Rossinskaya V.V., Milyakova M.N., Boltovskaya V.V., Nefedova I.F., Kulaguina L.N., Pugachev E.I. Studies of spaceflight effects on a 3d model of chondroblast culture

Пономарёв С.А., Берендеева Т.А., Калинин С.А., Муранова А.В. Состояние системы сигнальных образ-распознающих рецепторов моноцитов и гранулоцитов периферической крови космонавтов до и после длительных полетов на Международную космическую станцию

18

Ponomarev S.A., Berendeeva T.A., Kalinin S.A., Muranova A.V. Status of the system of signaling pattern recognition receptors of monocytes and granulocytes in cosmonauts' peripheral blood before and after long-duration missions to the international space station

Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Функциональное состояние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при моделировании эффектов микрогравитации

24

Ratushny A.Yu., Buravkova L.B. Functional state of multipotent mesenchymal stromal cells during modeling the effects of microgravity

Моисеев Ю.Б., Игнатович С.Н., Страхов А.Ю. Антропометрические характеристики летного состава при проектировании амортизаторов для противоударных кресел членов экипажей вертолетов

30

Moiseev Yu.B., Ignatovich S.N., Strakhov A.Yu. Anthropometric characteristics of flight personnel for designing dampers for shockproof seats of helicopter crews

Смолеевский А.Е., Цапенко И.В., Лантух Е.П., Назарова Г.А., Манько О.М., Зуева М.В., Нероев В.В., Ушаков И.Б. Оценка влияния динамического светодиодного освещения на функциональное состояние зрительного анализатора в условиях гермокамеры с регулируемыми параметрами среды обитания

37

Smoleevsky A.E., Tsapenko I.V., Lantukh E.P., Nazarova G.A., Manko O.M., Zueva M.V., Neroev V.V., Ushakov I.B. Assessment of the effect of dynamic light-emitting diode illumination on the functional state of visual analyzer in an environmentally controlled chamber

Гиззатуллина Е.А., Брындина И.Г. Внутриглазное давление и показатели гидродинамики глаза в условиях кратковременного антиортостатического воздействия

43

Guizzatullina E.A., Bryndina I.G. Intraocular pressure and eye hydrodynamics during brief head-down tilt

Фомина Е.В., Уськов К.В. Эффективность 47
тренировок разной направленности для поддер-
жания физической работоспособности в услови-
ях сниженного уровня двигательной активности

*Fomina E.V., Us'kov K.V. Effectiveness of
different training programs for physical performance
maintenance in the condition of low motor activity*

Яшина Е.Р., Курашвили В.А., Турзин П.С. 56
Влияние достижений авиакосмической медицины
на развитие методологии спортивной медицины

*Yashina E.R., Kurashvili V.A., Turzin P.S. Influence
of aerospace medicine achievements on the deve-
lopment of sport medicine methodology*

Клинические исследования

Clinical Investigations

Тищенко А.А., Рудько Е.А., Маркович Д.Ю., 63
Малинин А.В., Васильев К.Ю. Трансмеридианный
десинхроноз и его фармакологическая коррек-
ция

*Tishchenko A.A., Rudko E.A., Markovich D.Yu.,
Malinin A.V., Vasiliev K.Yu. Transmeridian jet lag and
its pharmacological correction*

Лекции

Lectures

Ильин Е.А. Биоэтика в исследованиях на 69
человеке и животных

*Ilyin E.A. Bioethics in human and animal
researches*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 619:615.015.4

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОПРАНОЛОЛА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В УСЛОВИЯХ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Богомолов В.В.¹, Кондратенко С.Н.², Ковачевич И.В.¹, Репенкова Л.Г.¹

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

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: repenkova@imbp.ru

Целью работы явилось изучение фармакокинетики бета-адреноблокатора – пропранолола, а также ряда гемодинамических показателей у добровольцев в условиях моделирования эффектов невесомости. Исследования были осуществлены с участием 8 практически здоровых лиц с использованием модели, воспроизводящей некоторые эффекты микрогравитации – антиортостатической гипокинезии (АНОГ) с углом наклона -8° .

В ходе исследований были выполнены 3 последовательные серии исследований (1-я серия – до начала АНОГ, 2-я – на 2-е сутки АНОГ, 3-я серия – на 1-е сутки после ее завершения). Концентрацию пропранолола в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием. Гемодинамические показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем сердца, минутный объем сердца, сердечный индекс, общее периферическое сопротивление оценивали с помощью метода интегральной реографии; среднее артериальное давление (АДср) измеряли методом Короткова. Изучение фармакокинетики пропранолола во всех 3 сериях исследований не выявило статистически значимых изменений фармакокинетических показателей. Исследование основных гемодинамических показателей в 3 сериях показало, что наиболее характерными реакциями в ответ на прием пропранолола было снижение АДср (во всех сериях исследований) и уменьшение ЧСС (в 1-й и 3-й сериях), которые регистрировались через 2 ч после приема препарата. Отмеченные изменения не носили патологического характера и находились в рамках физиологических колебаний для здоровых лиц. Это позволяет рекомендовать пропранолол для проведения рациональной фармакотерапии при острых сердечно-сосудистых заболеваниях в условиях пилотируемых космических полетов.

Ключевые слова: фармакокинетика, антиортостатическая гипокинезия, гемодинамика, пропранолол.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 5–10.

DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-5-5-10

Воздействие факторов космического полета (КП) влечет за собой изменения деятельности многих функциональных систем организма человека, ведет к перестройке основных процессов метаболизма [1].

Любое из изменений может оказывать существенное влияние на фармакокинетику лекарственных средств, применяемых в условиях полета с лечебно-профилактическими целями, что может потребовать внесения коррекций в схемы их применения.

Имеющиеся в литературе немногочисленные исследования фармакокинетических параметров в условиях кратковременных КП и модельных экспериментов подтверждают правомерность такого предположения [2, 3].

Учитывая, что в ходе пилотируемых полетов могут возникать различные нарушения сердечного ритма, а также регистрируемые при ЭКГ-контроле изменения конечной части желудочкового комплекса, которые могут потребовать назначения лекарственных средств, чрезвычайно актуальными являются систематические исследования особенностей фармакокинетики различных групп сердечно-сосудистых препаратов, в частности лекарственных средств из группы бета-адреноблокаторов, в процессе их апробации в условиях, моделирующих воздействие некоторых факторов КП.

В связи с тем что в условиях микрогравитации происходит перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении, оказывающее влияние на гемодинамику в целом, целесообразно фармакокинетические исследования сочетать с изучением показателей состояния сердечно-сосудистой системы (ССС).

Цель данной работы: изучение фармакокинетики одного из представителей группы бета-адреноблокаторов – пропранолола, а также оценка ряда гемодинамических показателей у здоровых добровольцев, находящихся в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ).

Методика

Исследования были осуществлены с участием 8 практически здоровых мужчин в возрасте от 26 до 48 лет (в антропометрических показателях которых не было обнаружено выраженных различий: возраст – $36 \pm 2,3$ года, масса тела – $75 \pm 3,2$ кг, рост – $175 \pm 2,4$ см) с использованием одной из моделей, воспроизводящей некоторые эффекты микрогравитации – 7-суточной АНОГ с углом наклона -8° .

Все добровольцы были ознакомлены с методикой исследований, от каждого из участников было получено Информированное согласие.

В ходе исследований были выполнены 3 последовательные серии (1-я серия – до начала АНОГ в условиях обычного двигательного режима; 2-я – на 2-е сутки АНОГ; 3-я серия – на 1-е сутки после окончания пребывания в условиях АНОГ).

Между окончанием 1-й и началом 2-й серии исследований был сделан перерыв в течение 7 сут.

Для исследования во всех 3 сериях был использован препарат из группы бета-адреноблокаторов – пропранолол (анаприлин, производство «Татхимфармпрепараты», РФ).

За 5 сут до начала и в течение исследований запрещали прием каких-либо лекарственных препаратов (кроме исследуемого пропранолола) или биологически активных добавок.

В указанных 3 сериях проводили исследования по стандартному протоколу: натощак утром, после установки в кубитальную вену тefлоновой браунюли, брали исходную фоновую пробу крови.

Затем проводился пероральный прием пропранолола в разовой дозе 80 мг строго в одно и то же время (за 1 ч до еды), препарат запивался 100 мл кипяченой воды комнатной температуры.

Кровь для анализа отбирали из кубитальной вены в гепаринизированные пробирки до и через 0,33, 0,75, 1, 2, 3, 5 и 8 ч после приема препарата. Плазму крови отделяли центрифугированием и хранили при -20°C до проведения анализа.

Концентрацию пропранолола в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуорометрическим детектированием [4].

Полученные данные анализировали с помощью программы M-IND [5] для персонального компьютера, рассчитывая модельно-независимые параметры: максимальную концентрацию $C_{\max}$, время ее достижения $T_{\max}$, площадь под кривой концентрация – время AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, общий клиренс Cl_r , среднее время удержания препарата в организме MRT, период полужизни $T_{1/2}$ и объем распределения V_z .

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы InStat, рассчитывались среднее арифметическое по группе

(Mean), геометрическое среднее (G. Mean), медиана (Mediana), стандартная ошибка (SD), стандартное отклонение среднего результата (SE) и коэффициент вариации (CV %).

Состояние гемодинамических показателей: ЧСС, ударный объем сердца – УОС, минутный объем сердца – МОС, сердечный индекс – СИ, общее периферическое сопротивление – ОПСС оценивали с помощью метода интегральной реографии с применением регистрирующей аппаратуры «Мингограф-410». Кроме того, рассчитывали АДср по данным АД систолического и диастолического, которые регистрировали по методу Короткова.

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами вариационной статистики с использованием компьютерных программ. Достоверность различия оценивали методом парной параметрической и непараметрической статистики при 5 %-ом уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Динамика средних значений концентрации пропранолола в плазме крови после приема препарата в однократной дозе 80 мг в условиях обычной жизнедеятельности (1-я серия) представлена на рис. 1.

Максимальный уровень пропранолола в плазме регистрировался в интервале времени от 0,75 до 2 ч и колебался от 31 до 164 нг/мл.

В 1-й серии исследований наблюдался умеренный разброс индивидуальных значений концентрации пропранолола в плазме – 35–64 %.

Результаты расчетов фармакокинетических параметров пропранолола представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, пропранолол при его приеме внутрь относительно быстро всасывался в системный кровоток.

Полученные результаты в целом согласуются с результатами исследований других авторов, проводивших фармакокинетические исследования пропранолола [6, 7].

Выполненное параллельное изучение ряда показателей гемодинамики в 1-й серии исследований показало, что через 2 ч после приема препарата наблюдалось достоверное снижение (по сравнению с периодом до приема пропранолола) следующих величин: АДср ($94,4 \pm 2,1$ до $86,5 \pm 2,5$ мм рт. ст.), ЧСС ($63,0 \pm 2,3$ до $54,0 \pm 2,3$ уд/мин), МОС ($3,8 \pm 0,74$ до $2,8 \pm 0,17$ л/мин).

Спустя 5 ч после приема препарата величины МОС и АДср практически возвращались к исходным величинам, а ЧСС оставалась несколько ниже фоновых значений. На протяжении всего периода исследований в 1-й серии значения УОС, СИ, ОПСС практически не изменялись.

Данные, полученные при изучении концентрации пропранолола в плазме крови на 2-е сутки

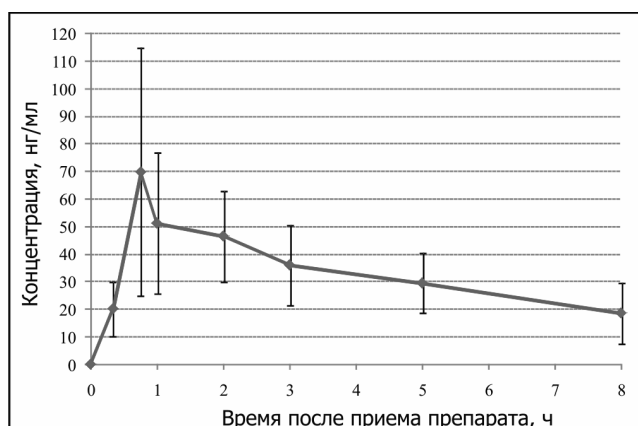


Рис. 1. Динамика концентрации пропранолола в плазме крови после однократного приема 80 мг препарата в 1-й серии исследований ($M \pm SE$)

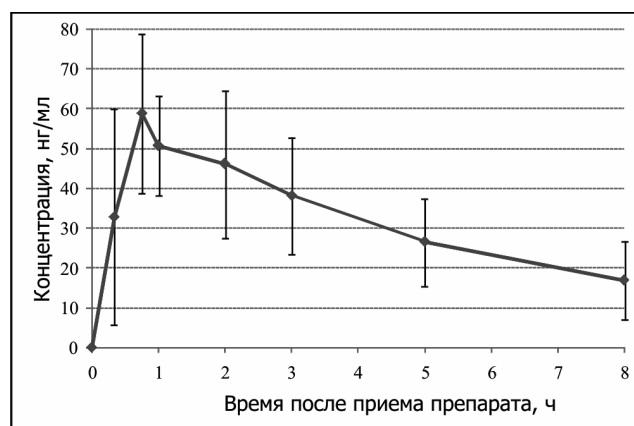


Рис. 2. Динамика концентрации пропранолола в плазме крови после однократного приема 80 мг препарата во 2-й серии исследований ($M \pm SE$)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры пропранолола после приема его в дозе 80 мг в 1-й серии исследований

Параметры	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-t} , нг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	Cl_r , л/ч	$T_{1/2}$, ч	MRT, ч	V_z , л
Mean	70,9	0,91	268,1	448,9	206,4	5,9	8,6	1630,6
G. Mean	61,6	0,85	251,1	417,3	191,8	5,6	8,3	1538,4
Mediana	52,0	0,75	217,0	415,5	194,0	6,4	9,3	1784,0
SD	43,6	0,44	106,7	183,4	85,4	1,8	2,4	559,0
SE	15,4	0,16	37,7	64,8	30,2	0,6	0,9	197,6
CV	61,6	48,8	39,8	40,8	41,4	30,6	28,3	34,3

Таблица 2

Фармакокинетические параметры пропранолола после приема его в дозе 80 мг во 2-й серии исследований

Параметры	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-t} , нг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	Cl_r , л/ч	$T_{1/2}$, ч	MRT, ч	V_z , л
Mean	67,0	0,92	254,5	392,9	233,7	5,0	7,2	1498,4
G. Mean	64,7	0,82	244,3	368,1	217,4	4,6	6,7	1447,9
Mediana	73,5	0,75	227,0	401,0	199,7	5,2	7,8	1540,0
SD	17,5	0,48	79,8	145,0	100,6	1,8	2,4	415,2
SE	6,2	0,17	28,2	51,3	35,6	0,6	0,8	146,8
CV	26,1	52,9	31,4	36,9	43,0	36,8	33,4	27,7

АНОГ (2-я серия исследований), представлены на рис. 2.

В этой серии исследований максимальный уровень пропранолола в плазме регистрировался в интервале от 0,33 до 2 ч и колебался в пределах от 38 до 89 нг/мл.

На 2-е сутки АНОГ, так же как и в 1-й серии исследований, наблюдался умеренный разброс индивидуальных значений концентрации препарата в плазме – 25–83 %.

Анализируя усредненные фармакокинетические кривые в 1-й и 2-й сериях исследований, необходимо отметить, что их профили практически

идентичны, а различия величин средней концентрации пропранолола в 1-й и 2-й сериях не носили статистически достоверного характера.

В табл. 2 отражено состояние фармакокинетических показателей пропранолола во 2-й серии исследований (на 2-е сутки АНОГ).

Из представленных данных следует, что исследуемый препарат на 2-е сутки АНОГ, так же как и в 1-й серии исследований, довольно быстро всасывался в системный кровоток, а значение времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) было сопоставимо с аналогичным показателем в 1-й серии исследований.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры пропранолола после приема в дозе 80 мг в 3-й серии исследований

Параметры	$C_{\max}$ нг/мл	$T_{\max}$ ч	AUC_{0-12} нг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$ нг·ч/мл	Cl_r л/ч	$T_{1/2}$ ч	MRT, ч	V_z л
Mean	65,0	0,93	269,1	447,3	200,7	5,9	8,6	1630,7
G. Mean	62,4	0,92	258,7	424,4	188,6	5,7	8,4	1552,9
Mediana	65,0	1,00	270,5	443,0	180,8	5,6	8,5	1540,0
SD	17,5	0,12	74,9	145,8	83,4	1,6	2,1	588,6
SE	6,6	0,05	28,3	55,1	31,5	0,6	0,8	222,5
CV	26,9	13,1	27,9	32,6	41,5	28,0	24,1	36,1

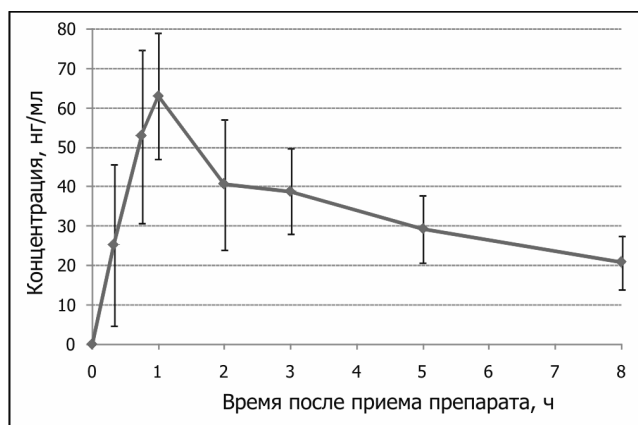


Рис. 3. Динамика концентрации пропранолола в плазме крови после однократного приема 80 мг препарата в 3-й серии исследований ($M \pm SE$)

В условиях АНОГ не было выявлено статистически достоверных изменений показателей максимальной концентрации, площади под фармакокинетической кривой, периода полуэлиминации, среднего времени удержания препарата, объема его распределения в организме и общего клиренса по сравнению с данными, полученными в 1-й серии исследований.

Проведенный анализ основных гемодинамических показателей во 2-й серии исследований показал, что через 2 ч после приема пропранолола (по сравнению с периодом до его приема) было зафиксировано достоверное снижение АДср (с $98,3 \pm 3,1$ до $86,0 \pm 5,7$ мм рт. ст.), которое продолжало оставаться сниженным и через 5 ч после начала исследований ($89,0 \pm 4,1$ мм рт. ст.).

Величина АДср спустя 2 ч после приема препарата во 2-й серии исследований не претерпевала статистически достоверных изменений: $56,2 \pm 2,7$ уд/мин (до приема пропранолола) и $53,0 \pm 1,8$ уд/мин (через 2 ч после его приема).

Остальные гемодинамические показатели (МОС, УОС, СИ, ОПСС) во 2-й серии исследований статистически достоверно не изменялись.

Полученные данные о динамике концентрации пропранолола в плазме крови в 3-й серии

исследований представлены на рис. 3. Максимальный уровень содержания пропранолола в плазме крови регистрировался в интервале 0,75–1 ч и варьировал в пределах 32–82 нг/мл. Препарат в этой серии исследований, так же как в 1-й и 2-й сериях, довольно быстро поступал в системный кровоток. Был отмечен умеренный разброс индивидуальных значений концентрации пропранолола в плазме в 3-й серии исследований – 24–81 %.

Анализируя усредненные фармакокинетические кривые, полученные во всех 3 сериях исследований, необходимо отметить, что их профили практически идентичны, но в 3-й серии исследований профиль достигался на 0,25 ч позднее, чем в 2 других сериях.

Фармакокинетические параметры, полученные в 3-й серии исследований, представлены в табл. 3. В этой серии исследований показатели, характеризующие фармакокинетику пропранолола, были сопоставимы со значениями фармакокинетических показателей, полученных в 1-й и 2-й сериях исследований.

Анализ величин гемодинамических показателей в 3-й серии исследований (через 2 ч после приема препарата) выявил достоверное снижение величин АДср (с $101,7 \pm 4,5$ до $90,6 \pm 1,9$ мм рт. ст.) и ЧСС (с $66,0 \pm 2,1$ до $60,0 \pm 1,7$ уд/мин). Спустя 5 ч после приема пропранолола ЧСС и АДср постепенно возвращались к исходным величинам. Средние значения МОС, УОС, СИ, ОПСС на протяжении 3-й серии не подвергались заметным колебаниям.

Таким образом, наиболее характерными гемодинамическими изменениями, отмечаемыми при приеме пропранолола во всех проведенных исследованиях, было снижение АДср (во всех 3 сериях) и уменьшение ЧСС (в 1-й и 3-й сериях) через 2 ч после его приема.

Выявленные через 2 ч после приема препарата изменения АДср и ЧСС регистрировались несколько позже достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови, которое было отмечено в среднем через 1 ч после приема пропранолола (см. табл. 1–3).

Отмеченные изменения АДср и ЧСС являлись закономерными гемодинамическими реакциями,

характерными для препаратов группы бета-адреноблокаторов, к которой относится пропранолол.

Как известно, наиболее выраженными эффектами бета-адреноблокаторов для ССС являются: уменьшение ЧСС (отрицательное хронотропное действие), снижение АД (снижение постнагрузки, гипотензивное действие), снижение сократительной способности миокарда (отрицательное инотропное действие) [8, 9]. В данных наблюдениях у здоровых добровольцев не было выявлено снижения сократительной способности миокарда, так как ни в одной из серий наблюдений не было отмечено значимых изменений величины УОС.

Уменьшение значений МОС через 2 ч после введения пропранолола в 1-й серии исследований являлось следствием сопутствующего уменьшения ЧСС, а не снижения величины УОС.

Следует отметить, что выявленные изменения ряда гемодинамических показателей при приеме пропранолола находились в рамках физиологических колебаний для здоровых лиц.

Это дает основание считать, что при проведении фармакотерапии острых заболеваний сердечно-сосудистого профиля в условиях микрогравитации с использованием пропранолола не будет значимых нарушений гемодинамики, что позволит минимизировать медицинские риски.

Анализируя средние величины фармакокинетических показателей, необходимо отметить, что во всех 3 сериях исследований не было выявлено статистически достоверных изменений основных фармакокинетических показателей, а следовательно, можно считать, что процессы всасывания, распределения и элиминации пропранолола при его пероральном приеме как в обычных условиях жизнедеятельности, так и на 2-е сутки АНОГ и по ее завершении не подвергались значительным изменениям.

Это позволяет рекомендовать препарат пропранолол для проведения рациональной фармакотерапии острых заболеваний ССС в условиях пилотируемых КП, особенно при кратковременных полетах, совершаемых космонавтами-непрофессионалами средних и пожилых возрастных групп, имеющих особенности в состоянии здоровья.

Выводы

1. Изучение фармакокинетики пропранолола в обычных условиях жизнедеятельности, на 2-е сутки АНОГ и по ее окончании не выявили статистически значимых изменений фармакокинетических показателей препарата.

2. Изучение величин основных гемодинамических показателей в обычных условиях жизнедеятельности, на 2-е сутки АНОГ и по ее окончании показало, что наиболее характерным проявлением

действия пропранолола на ССС у здоровых добровольцев было снижение АД_{ср} (во всех сериях исследований) и уменьшение ЧСС (в 1-й и 3-й сериях), которые регистрировались через 2 ч после приема препарата. Отмеченные изменения не носили патологического характера и находились в рамках физиологических колебаний для здоровых лиц.

Работа выполнена в соответствии с Программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Список литературы

1. Grigoriev A.I. General mechanisms of the effects of weightlessness on the human // *Advan. in Space Biol. and Med.* / S.L. Bonting ed., 1992. V. 2. P. 1–42. London.
2. Putcha L., Cintron N.M., Vanderploeg J.M. Pharmacokinetics of scopolamine in normal subjects placed on antiortostatic bedrest // *Ann. Sci. Meet. of Aerosp. Med. Assoc.* Washington, 1989.
3. Kovachevich I.V., Kondratenko S.N., Starodubshev A.K. et al. Pharmacokinetics of acetaminophen administered in tablets and capsules under long-term space flight conditions // *Kliniko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2009. V. 43. № 3. P. 130–133.
4. Сапрыгина Т.В., Петросян Ю.Р., Казарян А.Б. и др. Определение пропранолола в плазме крови с помощью ионообменной ВЭЖХ // *Хим.-фарм. журн.* 1989. Т. 23. № 9. С. 1143–1146.
5. Saprigina T.V., Petroysan U.R., Kazaran A.B. et al. Determination of plasma propranolol via an ion exchange HPLC // *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 1989. V. 23. № 9. P. 1143–1146.
6. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-IND оценки системных параметров фармакокинетики модельнонезависимым методом статистических моментов // *Там же.* 1991. Т. 25. № 10. С. 16–19.
7. Agafonov A.F. Piotrovskiy V.K. M-IND program evaluation of system parameters by pharmacokinetic model independent method of statistical moments HPLC // *Ibid.* 1991. V. 25. № 10. P. 16–19.
8. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М., 1985.
9. Holodov L.E., Yakovlev V.P. Clinical pharmacokinetics. Moscow, 1985.
10. Walle T., Tagan T.C., Walle K. et al. Food-induced increase in propranolol bioavailability – relationship to protein and effects on metabolites // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981. V. 30. № 6. P. 790–795.
11. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-adrenoceptors // *Beta-blockers in clinical practice* / J.M. Cruickshank, B.N.C. Prichard, eds. London, 1996. P. 9–86.
12. Леонова М.В. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: данные доказательной медицины и реальная практика // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012. Т. 8. № 1. С. 75–80.

Leonova M.V. Beta-blockers in the treatment of hypertension: data of evidence-based medicine and the actual practice // *Ratsionalnay farmakoterapiya v cardiologii*. 2012. V. 8. № 1. P. 75–80.

Поступила 20.04.2016

PROPRANOLOL PHARMACOKINETICS AND HEMODYNAMIC INDICES IN ANTIORTHOSTATIC HYPOKINESIA

**Bogomolov V.V., Kondratenko S.N.,
Kovachevich I.V., Repenkova L.G.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 5–10

Purpose of the work was to study pharmacokinetics of beta adrenoblocker propranolol, and hemodynamic indices in volunteers for simulation of some effects of microgravity.

The study involved 8 essentially healthy subjects and the head-down tilt (~8°) bedrest model reproducing the effects of microgravity (BD).

This was designed as three series of investigations, i.e. before BD, on BD day-2 and on the first day of BD completion. Propranolol concentration in blood plasma was determined using high performance liquid chromatography with fluorescence detection. Hemodynamic indices including heart rate (HR), stroke volume, cardiac output, cardiac index and total peripheric resistance were measured using integral rheography; average blood pressure (BPav) was assessed by Korotkov's method. Statistical deviations in propranolol pharmacokinetics were found in none of the three series. The most characteristic reactions to propranolol were BPav reductions in all series and HR decreases 2 hours after intake in the first and second series. These deviations were not pathologic but physiological variations typical of healthy people. Therefore, propranolol can be advised for rational pharmacotherapy of acute cardiovascular diseases in piloted space missions.

Key words: pharmacokinetics, bed rest (BP), hemodynamics, propranolol.

УДК 57.045:57.085.23

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА КУЛЬТУРУ ХОНДРОБЛАСТОВ В 3D-МОДЕЛИ

Волова Л.Т., Россинская В.В., Милякова М.Н., Болтовская В.В., Нефедова И.Ф., Кулагина Л.Н., Пугачёв Е.И.

Самарский государственный медицинский университет

E-mail: rossinskaya_v_v@mail.ru

Влияние условий длительного космического полета (КП) на процессы жизнедеятельности хондробластов человека in vitro было изучено с помощью комплекса морфологических, биохимических и оптических методов исследований. В работе использовали биологическую модель, которая представляет собой трехмерный пористый бионоситель (3D-бионоситель), заселенный культивируемыми клетками и помещенный в герметично закрытую емкость, целиком заполненную ростовой средой. Исследования были проведены на борту беспилотного космического аппарата «Фотон-М4» с использованием научной аппаратуры «Сигма». Синхронные эксперименты осуществлялись в наземных условиях. Результаты исследований на клеточной культуре, полученной из гиалинового хряща человека, подтвердили, что данная модель пригодна для использования в длительных экспериментах на беспилотных космических аппаратах для изучения эффектов воздействия микрогравитации на адгезивные клетки в культуре in vitro, и позволили предположить, что адгезивные клетки во время КП в условиях микрогравитации переходят в суспензионное состояние.

Ключевые слова: культура клеток, эксперимент in vitro, 3D-бионоситель, космический полет, микрогравитация, ЛДГ-тест.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 11–17.

DOI: 10.21687/0233-528-2016-50-5-11-17

Исследования влияния факторов космического полета (КП) на живые организмы регулярно проводятся с начала космической эры. Накоплен большой фактический материал, отражающий изменения в органах и тканях животных и человека в таких условиях. В частности, активно изучаются механизмы повреждения костной и хрящевой ткани под влиянием микрогравитации [1, 2]. Интенсивное развитие биотехнологий в XXI в. привлекло внимание ученых всего мира к культурам клеток млекопитающих как к живой системе, которую можно использовать для исследований на космических аппаратах различного типа [3, 4]. Воздействие микрогравитации на культуры лимфоидных и мезенхимальных стромальных клеток, остеобластов, эндотелиоцитов,

фибробластов исследовали как в условиях КП, так и в наземных экспериментах с использованием метода клинотатирования [5–7]. Полученные в этих работах результаты свидетельствуют об изменениях формы и размеров клеток, модификации их адгезивных свойств, метаболизма, нарушениях в структурной организации цитоскелета [8–12].

Эксперименты с использованием клеточных культур в космической медицине и биологии соответствуют современным требованиям биоэтики и являются более экономичными по сравнению с экспериментами на лабораторных животных, так как объекты занимают малые объемы и не требуют столь сложных систем жизнеобеспечения. Вместе с тем в длительных КП на непилотируемых аппаратах встает вопрос о поддержании жизнедеятельности клеток в культуре в течение всего полета.

Цель исследования: изучить влияние факторов длительного КП на жизнедеятельность адгезивных клеток in vitro на примере хондробластов человека.

Методика

Космический эксперимент (КЭ) был проведен на борту беспилотного космического аппарата «Фотон-М4» с использованием научной аппаратуры (НА) «Сигма». Общая продолжительность эксперимента составила 54 сут, из них КП – 44 сут. Синхронный эксперимент проводили в наземных условиях.

Создание модельного объекта и проведение синхронного наземного эксперимента (СНЭ) осуществляли на базе лаборатории культуры клеток Института экспериментальной медицины и биотехнологий (директор – докт. мед. наук, профессор Л.Т. Волова) Самарского государственного медицинского университета (ректор – академик РАН, профессор Г.П. Котельников).

В данном проекте задействована разработанная нами биологическая модель (патент на изобретение № 143101 от 30.12.2013 г.) [13], которая впервые была использована в эксперименте на борту беспилотного космического аппарата «Бион-М1» [14].

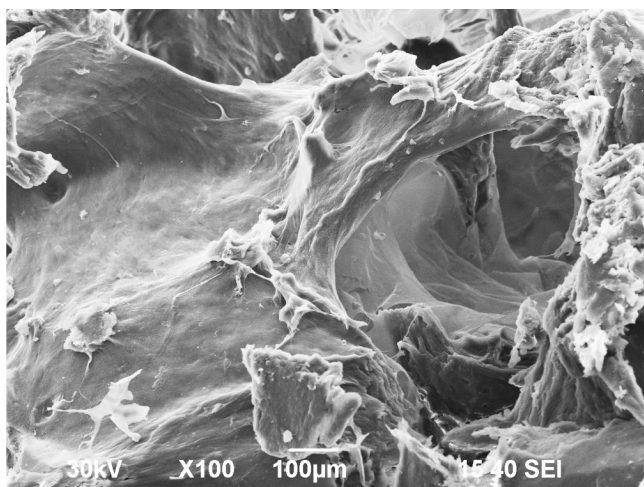


Рис. 1. Модельный объект. 24 ч после заселения носителя хондробластами, опыт. РЭМ. Ув. 100

Она представляет собой 3D-тканеинженерную конструкцию (ТИК), помещенную в герметично закрытую культуральную емкость, до отказа заполненную ростовой средой. Компонентами ТИК являются адгезивные клетки мезенхимального происхождения (в данном исследовании – хондробласты) и трехмерный пористый бионоситель (3D-бионоситель). В качестве бионосителя предложена деминерализованная лиофилизированная спонгиоза человека серии «Лиопласт®». Этот материал изготовлен в Самарском тканевом банке по оригинальной технологии из губчатого компонента кадаверной костной ткани (патент на изобретение № 2366173 от 10.09.2009 г.) [15].

Данное исследование выполнено с применением культуры хондробластов. Хондробласты выращивали по методике авторов работы [16] в собственной модификации из реберного гиалинового хряща человека. Забор первичного материала проводили у органных доноров, основываясь на положениях Федерального закона РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 и после одобрения Комитетом по биоэтике при СамГМУ. На 3-м пассаже осуществляли иммунофенотипирование клеток методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре BD FACSCanto II с программным обеспечением FACSDiva (Becton Dickinson, США). В работе использовали мышинные моноклональные антитела компании BD Pharmingen (США) к поверхностным маркерам CD34, CD44, CD45, CD73, CD90, CD105, CD106. Морфофункциональное состояние хондробластов оценивали после окраски монослоя гематоксилином Майера и суданом IV, орсеином.

Создание биообъектов для КЭ и СНЭ производили в день отправки экспериментального материала к месту снаряжения НА. Носитель объемом

100 мм³ заселяли культурой хондробластов в количестве 100 тыс. клеток. Тканеинженерную конструкцию помещали в культуральную емкость объемом 4 мл, которую заполняли до краев средой 199, содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ООО «Биолот», Россия). Контрольную серию представлял носитель без клеток. Биообъекты находились при постоянной температуре 37 °С с момента их создания до момента доставки их в ИЭМБ СамГМУ для послеполетных исследований. Как для КЭ, так и для СЭ было подготовлено одинаковое количество биообъектов, которые изымали из эксперимента в день доставки их в лабораторию культуры клеток ИЭМБ для послеполетных исследований. Модельные объекты изучали непосредственно перед началом и после окончания КЭ и СНЭ. Для подтверждения наличия клеток на бионосителе использовали растровую электронную микроскопию (РЭМ).

Для контроля динамики происходящих в ходе СНЭ процессов были подготовлены дополнительные модельные объекты, которые изымали из эксперимента через 1, 3, 21 и 29 сут после посева, а также в день взлета (через 8 сут после посева).

Растровую электронную микроскопию модельных образцов проводили на аппаратуре JEOL JSM-6390A (Япония). Для улучшения электропроводности перед просмотром образцы напыляли золотом. Для общеморфологических исследований биообъекты после проводки по спиртам восходящей крепости заливали в целлоидин-парафин. Затем на ротационном микротоме Sacura Accu-Cut® SRM™ 200 (Sacura, Япония) готовили срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Жизнеспособность клеток в составе модельного объекта (ТИК) определяли с помощью ЛДГ-теста. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – цитоплазматический фермент, который появляется в культуральной среде только при нарушении целостности клеточных мембран, поэтому соотношение ее активности в клетках на носителе и в ростовой среде отражает соотношение живых и поврежденных клеток данной культуры. В данном исследовании определение проводили в культуральной среде и лизате клеток, находившихся на бионосителе и в осадке после центрифугирования культуральной среды [17]. Количество жизнеспособных/поврежденных клеток определяли как отношение активности ЛДГ в лизате/среде к суммарной активности ЛДГ в лизате и в ростовой среде и выражали в процентах.

Окрашенные препараты анализировали и фотографировали с помощью аппаратно-программного комплекса (АПК) с программным обеспечением «Морфология 5.2» (ООО «ВидеоТест», Россия). В окрашенных гематоксилином Майера и суданом IV препаратах определяли плотность монослоя (ПМ) – количество клеток на единицу площади (в данном случае на 1 мм²). На основании полученных

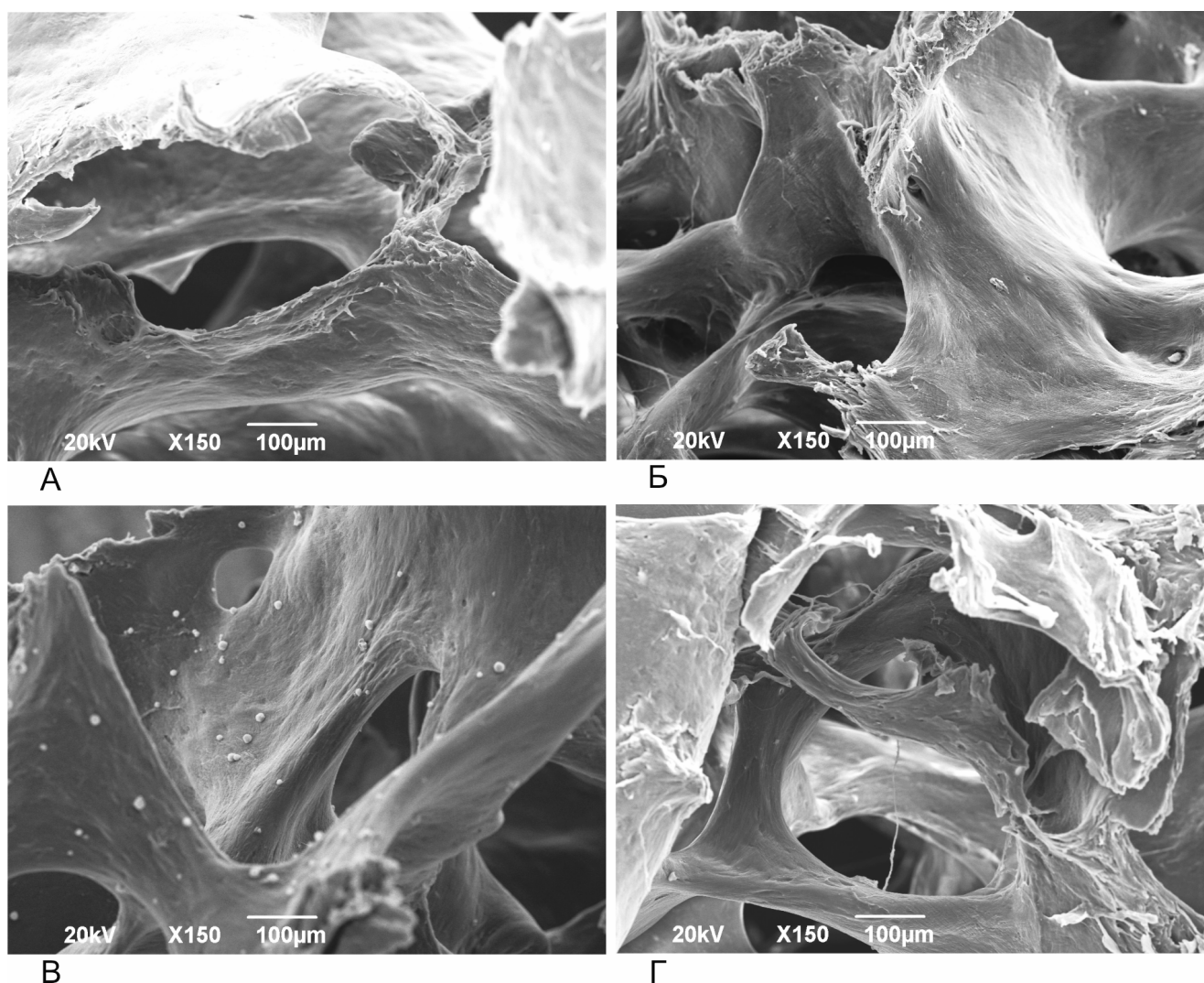


Рис. 2. Структура модельного объекта в ходе эксперимента. Окончание КЭ: А – опыт, Б – контроль; окончание СНЭ: В – опыт, Г – контроль. РЭМ. Ув. 150

данных рассчитывали показатели пролиферативной активности культуры: индекс адгезии (ИА), индекс пролиферации (ИП), время удвоения (ВУ) и процентное содержание жизнеспособных клеток в монослое (ЖК).

Результаты морфометрии обрабатывали с использованием критерия Стьюдента, результаты биохимических исследований – с помощью U-критерия Манна – Уитни.

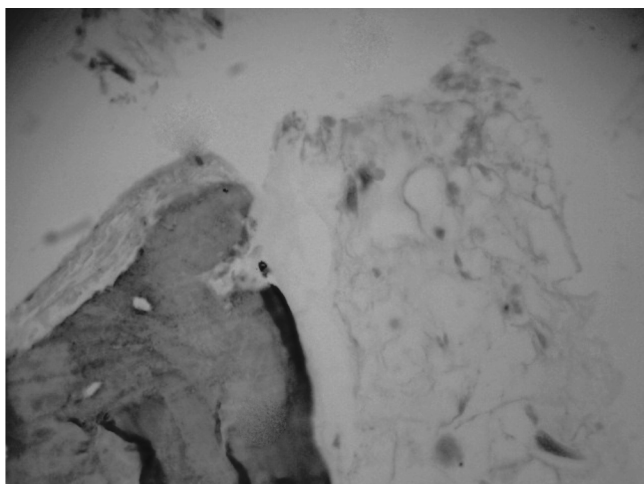
Результаты и обсуждение

Морфофункциональные характеристики клеток, использованных в данном эксперименте, соответствовали характеристикам хондробластов здорового человека. В течение первых 4 сут культивирования показатели пролиферативной активности были следующими: ИА – $90,2 \pm 0,8$; ИП – $1,7 \pm 0,2$; ВУ – $32,2 \pm 0,7$; ЖК – $97,3 \pm 0,2$ %; ПМ к концу

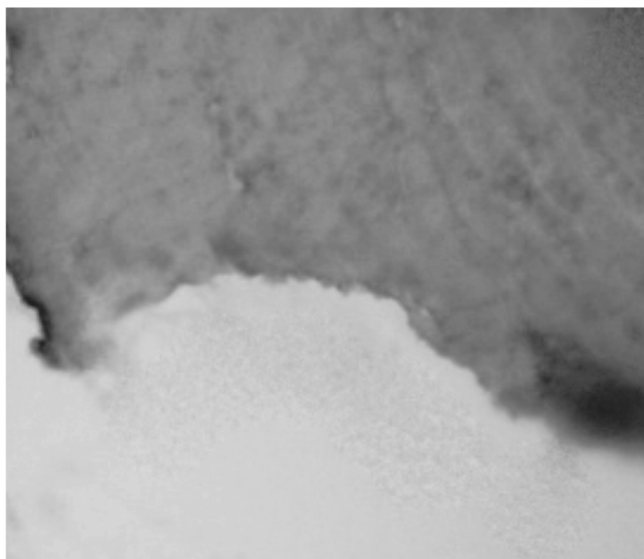
4 сут – $309,1 \pm 4,7$ кл/1 мм². Клетки экспрессировали поверхностные антигены CD44, CD73, CD90, CD105 (+55 %), экспрессия CD34, CD45, CD106 отсутствовала.

Исследование модельных объектов через 1 сут после их создания показало наличие в их составе клеточного компонента. По результатам ЛДГ-теста к носителю прикрепляется 68–73 % от внесенных хондробластов. Растровая электронная микроскопия позволяет верифицировать клетки, которые либо распластаны на покрытой тяжами белка поверхности балок спонгиозы, либо прикреплены к балкам своими отростками (рис. 1).

По окончании КЭ в опытных образцах на носителе клетки обнаружены не были, на поверхности балок верифицировались только тяжи белка, адсорбированного из полной ростовой среды (рис. 2, А). В контрольных образцах наблюдалась аналогичная картина (см. рис. 2, Б).



А



Б

Рис. 3. СНЭ. Окончание эксперимента: А – опыт, Б – контроль. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

В опытных образцах СНЭ на поверхности балок обнаруживались тяжи белка с прикрепленными клетками шаровидной формы, которые равномерно располагались по всей поверхности носителя (см. рис. 2, В). В контрольных образцах СНЭ визуализировались тяжи белка (см. рис. 2, Г). Следует отметить, что архитектура носителя как в КЭ, так и в СНЭ полностью сохранялась.

Результаты изучения модельных образцов с помощью общеморфологических и биохимических методов подтвердили наличие жизнеспособных клеток на носителе после окончания СНЭ. При анализе гистологических препаратов СНЭ на поверхности балок четко визуализировались клетки удлиненной формы с крупными округлыми или овальными ядрами, прикрепленные к матриксу. Мембраны клеток

четко отграничивали их от матрикса. Цитоплазма не содержала грубых включений и вакуолей. Ядра – с гладкой оболочкой и диффузно расположенным мелкозернистым хроматином (рис. 3, А). В контрольных образцах, как и в контроле КЭ, на поверхности балок – отложения адсорбированного из ростовой среды белка (см. рис. 3, Б). При изучении гистологических препаратов опытных биообъектов по окончании КЭ клетки на носителе не были обнаружены, на поверхности балок визуализировались только окрашенные эозином в розовый цвет тяжи или скопления белка.

Биохимические исследования показали, что общая активность ЛДГ клеточного происхождения (т.е. суммарная активность ЛДГ в живых клетках и в инкубационной среде, за вычетом фоновой активности самой среды) на момент окончания эксперимента одинакова как в пробах СНЭ, так и в пробах, вернувшихся из КП (табл. 1). Динамика изменения активности ЛДГ в СНЭ позволяет с определенной долей вероятности предположить наличие пролиферативной активности клеток как минимум до конца 3-й недели с момента посева, так как к этому моменту величина активности ЛДГ достоверно увеличивается по сравнению с исходной (на сроке 1-е сутки). Величина активности ЛДГ и в СНЭ, и в КЭ на момент окончания эксперимента одинакова и достоверно превышает исходную с учетом эквивалентности посевных доз. Приведенные данные позволяют предположить наличие аналогичной пролиферативной активности клеток также и в ходе КЭ, однако определить временные рамки этого процесса не представляется возможным. После 3 нед инкубации в СНЭ наблюдается торможение пролиферации и начало гибели клеток, о чем свидетельствует прогрессивное увеличение активности ЛДГ в ростовой среде.

Величина активности ЛДГ в живых клетках в СНЭ достоверно и более чем 5-кратно возрастает к концу 3-й недели эксперимента, а затем начинает снижаться и к моменту завершения эксперимента достоверно (в 3 раза) меньше, чем в его начале. В космических пробах активность ЛДГ в живых клетках на момент прилета достоверно и почти 5-кратно ниже, чем в соответствующих наземных, что свидетельствует о наличии дополнительного фактора, вызвавшего гибель клеток в КЭ (табл. 2).

Динамика процентного содержания живых клеток в пробе в наземном эксперименте показывает, что процент живых клеток максимален на сроке 3 нед от начала эксперимента и резко падает к его концу. При этом сохраняется однотипность локализации живых клеток – на всех сроках наблюдения живые клетки сосредоточены строго на носителе. На момент окончания эксперимента в наземных пробах 92,6 % живых клеток обнаружены на носителе. Что же касается проб, вернувшихся из КП,

Таблица 1

Активность ЛДГ в КЭ и СНЭ (нмоль/мин)

Сроки эксперимента, сут	СНЭ			КЭ		
	ЛДГ суммарная	ЛДГ в лизате клеток	ЛДГ в среде	ЛДГ суммарная	ЛДГ в лизате клеток	ЛДГ в среде
1	9,95	5,54	4,41	-	-	-
3	13,53	5,69	7,84	-	-	-
8	11,76	11,10**	0,66**	-	-	-
21	28,52**	27,54**	0,98**	-	-	-
29	25,73**	20,07**	5,64	-	-	-
54	22,28**	1,84**	20,44**	22,64	0,39*	22,25**

Примечание. n = 3 во всех временных точках; * – различия достоверны по U-критерию, $p < 0,05$ между наземной и космической сериями эксперимента; ** – различия достоверны по U-критерию, $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками внутри одной серии эксперимента.

Таблица 2

Доля жизнеспособных клеток на этапах СНЭ и КЭ (%)

Сроки эксперимента, сут	Жизнеспособные клетки		Доля жизнеспособных клеток на носителе от всех жизнеспособных клеток	
	СНЭ	КЭ	СНЭ	КЭ
1	55,6	-	90,5	-
3	44,3	-	83,3	-
8	94,5**	-	98,3	-
21	96,2**	-	99,2	-
29	77,6**	-	99,6	-
54	8,5**	2,3*	92,6	15,7*

Примечание. n = 3 во всех временных точках; * – различия достоверны по U-критерию, $p < 0,05$.

только 15,7 % живых клеток находились на носителе, основное их количество было обнаружено в осадке после центрифугирования культуральной среды (различия достоверны). При окраске мазков из осадка после центрифугирования ростовой среды КА также были обнаружены жизнеспособные клетки.

Полученные данные позволяют предположить, что адгезивные клетки (хондробласты) в условиях орбитального КП переходят во флолирующее состояние. Это согласуется с результатами ряда авторов об откреплении адгезивных клеток от поверхности носителя при моделировании микрогравитации в наземных условиях [18, 19]. Многочисленные данные литературы об изменениях адгезивной способности и цитоскелета клеток монослоя под действием факторов КП и при моделировании микрогравитации могут косвенно свидетельствовать в пользу нашего предположения.

Выводы

1. Предложенная биологическая модель показала свою пригодность для использования в длительных экспериментах на беспилотных

космических аппаратах с целью изучения эффектов воздействия микрогравитации на адгезивные клетки в культуре *in vitro*.

2. Результаты морфологических (в том числе РЭМ) и биохимических исследований позволяют предположить, что хондробласты, прикрепленные к 3D-бионесителю, в условиях микрогравитации во время орбитального КП переходят во флолирующее состояние.

3. Динамика изменения активности ЛДГ клеточного происхождения позволяет с достаточной долей вероятности предположить наличие пролиферативной активности клеток как в СНЭ, так и в КЭ, однако в силу отсутствия возможности динамического наблюдения за состоянием клеток в КЭ определить временные рамки этого процесса не представляется возможным.

Список литературы

1. Оганов В.С., Бакулин А.В., Новиков В.Е. и др. Изменения костной ткани человека в космическом полете: о возможных механизмах остеопении // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 2. С. 2–7.

- Oganov V.S., Bakulin A.V., Novikov V.E. et al. Changes of human bone tissue in space flight: on the possible mechanisms of osteopenia // Osteoporoz i osteopatii. 2005. № 2. P. 2–7.
2. Простяков И.В., Моруков Б.В., Моруков И.Б. Динамика изменений минеральной плотности и структурной организации костной ткани космонавтов до и после космического полета // Авиакосм. и экол. мед. 2010. Т. 44. № 3. С. 24–28.
- Prostyakov I.V., Morukov B.V., Markov I.B. Dynamics of changes in bone mineral density and structural organization in cosmonauts before and after space flight // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2010. V. 44. № 3. P. 24–28.
3. Сушков Ф.В., Руднева С.В. Эксперименты с культурами клеток млекопитающих // Биологические исследования на биоспутниках «Космос». М., 1979. С. 199–213.
- Sushkov F.V., Rudneva S.V. Experiments with mammalian cell cultures // Biological research on biosatellites «Cosmos». Moscow, 1979. P. 199–213.
4. Таирбеков М.Г. Молекулярные и клеточные основы гравитационной чувствительности. М., 2002.
- Tairbekov M.G. Molecular and cellular basis of gravitational sensitivity. Moscow, 2002.
5. Hughes-Fulford M., Rodenacker K., Jutting U. Reduction of anabolic signals and alteration of osteoblast nuclear morphology in microgravity // Cell Biochem. 2006. V. 99. № 2. P. 435–449.
6. Tamma R., Colaanni G., Camerino C. et al. Microgravity during spaceflight directly affects in vitro osteoclastogenesis and bone resorption // The FASEB J. 2009. V. 23. P. 2549–2554.
7. Капитонова М.Ю., Кузнецов С.Л., Салим Н. и др. Морфологические и фенотипические особенности остеобластов человека после краткосрочного космического полета // Бюл. эксперим. биологии и мед. 2013. Т. 156. № 9. С. 371–376.
- Kapitonova M.Yu., Kuznetsov S.L., Salim N. et al. Morphological and phenotypic characteristics of human osteoblasts after short-term space flight // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2013. V. 156. № 9. P. 371–376.
8. Буравкова Л.Б. Проблемы гравитационной биологии клетки // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 6. С. 10–18.
- Buravkova L.B. Problems of gravitational cell biology // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008. V. 42. № 6. P. 10–18.
9. Константинова Н.А., Мануилова У.С., Гривенников И.А., Буравкова Л.Б. Изучение первичных эффектов длительного клиностатирования на эмбриональные стволовые клетки мыши in vitro // Там же. 2006. Т. 40. № 5. С. 34–37.
- Konstantinova N.A., Manuilova U.S., Grivennikov I.A., Buravkova L.B. The study of the primary effects of a long clinorotation on murine embryonic stem cells in vitro // Ibid. 2006. V. 40. № 5. P. 34–37.
10. Qian A.R., Li D., Han J. et al. Fractal dimension as a measure of altered actin cytoskeleton in MC3T3-E1 cells under simulated microgravity using 3-D/2-D clinostats // Biomed. Engineering. 2012. V. 59. № 5. P. 1374–1380.
11. Li H., Chen J., Zhang Y. et al. Effects of oriented substrates on cell morphology, the cell cycle, and the cytoskeleton in Ros 17/2.8 cells // Sci. China Life Sciences. 2010. V. 53 № 9. P. 1085–1091.
12. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M. et al. Simulated weightlessness changes the cytoskeleton and extracellular matrix proteins in papillary thyroid carcinoma cells // Cell Tissue Res. 2006. V. 324 № 2. P. 267–277.
13. Волова Л.Т., Россинская В.В., Болтовская В.В. и др. Патент № 143101 от 30.12.2013 г. Устройство для культивирования клеток во время беспилотного космического полета. М., 2014.
- Volova L.T., Rossinskaya V.V., Boltovskaya V.V. et al. Patent № 143101. 30.12.2013. Device for culturing cells during unmanned space flight. Moscow, 2014.
14. Волова Л.Т., Милякова М.Н., Россинская В.В. и др. Изучение влияния космического полета на клеточную популяцию хондробластов человека in vitro // Технологии живых систем. М., 2013. Т. 10. № 8. С. 54–58.
- Volova L.T., Milyakova M.N., Rossinskaya V.V. et al. The study of space flight effect on the population of human chondroblasts in vitro // Tekhnologii zhuyvykh sistem. Moscow, 2013. V. 10. № 8. P. 54–58.
15. Волова Л.Т. Патент № 2366173 от 10.09.2009 г. Способ изготовления крупноблочных лиофилизированных костных имплантатов. М., 2009.
- Volova L.T. Patent №2366173. 10.09.2009. A method for manufacturing large-block lyophilized bone grafts. Moscow, 2009.
16. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A. et al. Autologous cartilage cell transplantation. The goal is pain relief and restored joint function // Nord Med. 1995. V. 110. № 12. P. 330–334.
17. López E., Figueroa S., Oset-Gasque M.J., González M.P. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced by cadmium in cortical neurons in culture // Brit. J. of Pharmacol. 2003. V. 138. P. 901–911.
18. Гершович П.М., Гершович Ю.Г., Буравкова Л.Б. Цитоскелет и адгезия культивируемых стромальных клеток – предшественников костного мозга человека при моделировании эффектов микрогравитации // Цитология. 2009. Т. 51. № 11. С. 896–904.
- Gershovich P.M., Gershovich Yu.G., Buravkova L.B. Cytoskeleton and adhesion of cultured stromal progenitor cells of human bone marrow in the effects of microgravity modeling // Tsitologiya. 2009. V. 51. № 11. P. 896–904.
19. Gershovich P.M., Gershovich Yu.G., Buravkova L.B. Simulated microgravity alters actin cytoskeleton and integrin-mediated focal adhesions of cultured human mesenchymal stromal cells // J. of Gravit. Physiol. 2008. V. 15. № 1. P. 203–204.

Поступила 21.10.2015

STUDIES OF SPACEFLIGHT EFFECTS ON A 3D MODEL OF CHONDROBLAST CULTURE

Volova L.T., Rossinskaya V.V., Milyakova M.N., Boltovskaya V.V., Nefedova I.F., Kulagina L.N., Pugachev E.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2016. V. 50. № 5. P. 11–17

The effect of long-duration space flight on the vital processes in human chondroblasts in vitro was studied with a number of morphologic, biochemical and optic techniques.

Object of investigation was a 3-D porous biocarrier populated by a cell culture in a leak-free vessel completely full of growth medium. The investigation was performed onboard automatic spacecraft Foton-M4 with the use of research equipment SIGMA. Synchronous experiments were conducted in ground laboratory. The experiment with cell culture prepared of the human hyaline cartilage validated suitability of this model for long-duration experiments with adhesive cells on automatic spacecraft; besides, the experimental results suggest that in spaceflight microgravity adhesive cells exist in the state of suspension.

Key words: cell culture, experiment in vitro, 3D-biocarrier, space flight, microgravity, LDH-test.

УДК 612.017.2

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ СИГНАЛЬНЫХ ОБРАЗ-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ МОНОЦИТОВ И ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КОСМОНАВТОВ ДО И ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ ПОЛЕТОВ НА МЕЖДУНАРОДНУЮ КОСМИЧЕСКУЮ СТАНЦИЮ

Пономарёв С.А., Берендеева Т.А., Калинин С.А., Муранова А.В.

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

E-mail: cd147@bk.ru

Система сигнальных образ-распознающих рецепторов была изучена у 8 космонавтов в возрасте от 35 до 56 лет до и после завершения длительных космических полетов (КП) на Международную космическую станцию (МКС). В периферической крови космонавтов оценивали содержание моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих сигнальные образ-распознающие рецепторы семейства Toll-like (TLR) с поверхностной (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6), и внутриклеточной (TLR3, TLR8, TLR9) локализацией. Параллельно проводилось измерение сывороточной концентрации основных лигандов TLR2 (HSP60), а также TLR4 (HSP70, HMGB1). Результаты проведенных исследований показали, что на 1-е сутки после завершения длительного КП наблюдалось увеличение концентрации HSP60, HSP70 и HMGB1. При этом вслед за увеличением концентрации эндогенных лигандов у подавляющего большинства обследуемых космонавтов происходило увеличение содержания как моноцитов, так и гранулоцитов, экспрессирующих соответствующие образ-распознающие рецепторы TLR2 и TLR4. Такая закономерность дает основание предполагать, что изменения, происходящие в системе сигнальных образ-распознающих рецепторов, могут быть обусловлены преобладающим влиянием эндогенных лигандов в ответ на воздействие на организм человека факторов длительного КП.

Ключевые слова: образ-распознающие рецепторы, моноциты, гранулоциты, космический полет, TLR.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 18–23.

DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-5-18-23

Иммунная система человека состоит из 2 взаимосвязанных элементов – врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета [1].

Ключевыми рецепторами системы врожденного иммунитета являются TLR, играющие ведущую роль в процессах распознавания антигенов клетками системы естественной резистентности [2–4] и последующим запуском каскада реакций адаптивного иммунитета [5–8].

К настоящему времени накоплен большой фактический материал о состоянии адаптивного

иммунитета человека при воздействии на организм неблагоприятных факторов космических полетов (КП), таких как микрогравитация, космическое излучение, нервно-эмоциональное напряжение, изоляция в герметичном помещении ограниченного объема и др. Исследования, проведенные до и после завершения космических экспедиций различной продолжительности космонавтов и астронавтов на космических кораблях и орбитальных станциях, выявили ряд негативных сдвигов в адаптивном звене иммунной системы, включающих изменения количественного содержания и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [9–12]. Однако, несмотря на то что к сегодняшнему дню опубликованы многочисленные работы, посвященные состоянию адаптивного звена иммунной системы [13–15], остаются малоизученными важные вопросы, касающиеся функционирования врожденного иммунитета, в первую очередь системы сигнальных образ-распознающих рецепторов при воздействии на организм человека экстремальных факторов КП. В связи с этим целью данного исследования являлось изучение влияния факторов длительного КП на систему сигнальных образ-распознающих рецепторов клеток врожденного иммунитета человека.

Методика

Исследования влияния факторов реального КП на состояние системы врожденного иммунитета были выполнены до и после завершения длительных экспедиций (170–199 сут) на Международную космическую станцию (МКС) с участием 8 российских космонавтов в возрасте от 32 до 56 лет во время клинко-физиологического обследования космонавтов в рамках космического эксперимента «Иммунорецепторы». Отбор проб крови для иммунологического анализа проводился в предполетном периоде за 60 сут до старта (фоновые значения), а в периоде реадаптации к земным условиям – на 1-е и 7-е сутки после приземления. Исследования

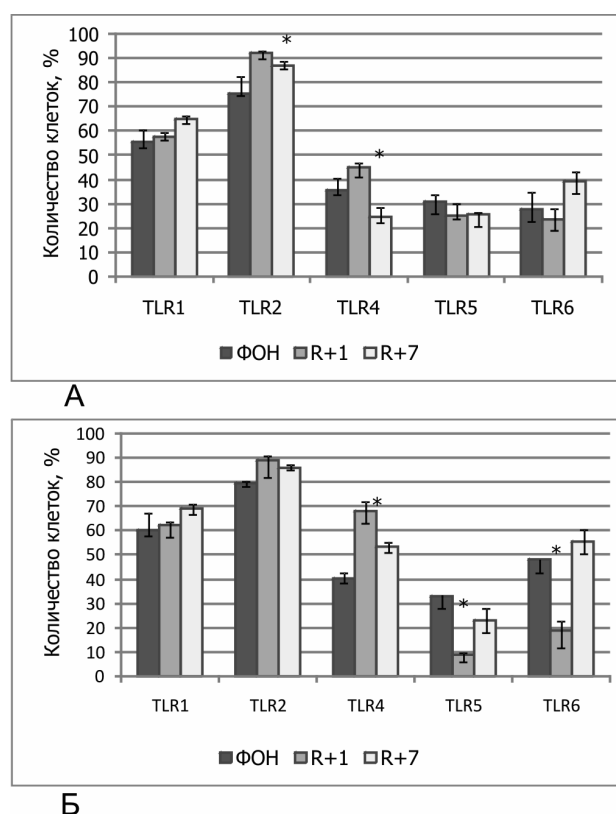


Рис. 1. Процентное содержание моноцитов (А), гранулоцитов (Б) в периферической крови, экспрессирующих на своей мембране сигнальные образ-распознающие рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 у космонавтов до и после завершения длительных полетов на МКС. Здесь и на рис. 2, 3: * – достоверное различие с фоном ($p < 0,05$)

проводились в соответствии с программой, одобренной Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, протокол № 336 от 11.10.2013 г., а также Информированным согласием космонавтов на участие в эксперименте.

Исследования проводились с использованием иммунологических методов, позволяющих оценить:

- долю клеток, экспрессирующих сигнальные образ-распознающие рецепторы семейства Toll-like (TLR) с поверхностной (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6) и внутриклеточной (TLR3, TLR8, TLR9) локализацией на моноцитах и гранулоцитах периферической крови;
- содержание белков теплового шока (heat shock proteins, HSP) HSP60, HSP70 и негистонового ядерного протеина (high-mobility group protein) HMGB1 в сыворотке крови.

Материалом для исследований служила периферическая кровь обследуемых космонавтов, взятая из кубитальной вены по стандартной методике в асептических условиях утром натошак в вакуумные пробирки фирмы Greiner Bio-One (Австрия) со

стандартным содержанием антикоагулянтов (КЗ-ЭДТА и гепарин).

Определение поверхностных и внутриклеточных рецепторных структур иммунокомпетентных клеток проводили мультипараметрическим методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием панели моноклональных антител, в состав которой входили моноклональные антитела к CD14 (IQ products, Голландия), TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR8 и TLR9 (Nycult biotechnology, Голландия).

Учет результатов исследований проводили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) в программе CellQuest Pro.

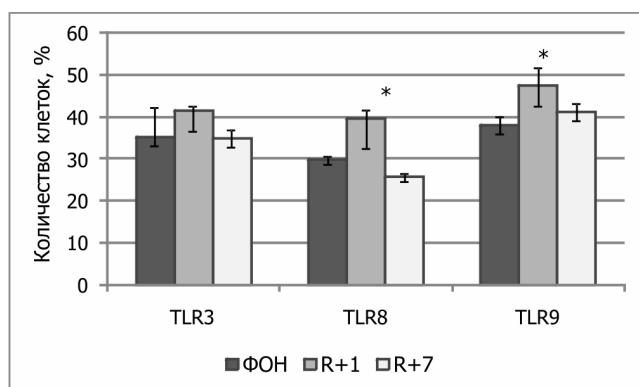
Содержание белков теплового шока HSP60, HSP70 и негистонового ядерного протеина (high-mobility group protein) HMGB1 в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов с реактивами HSP70 high sensitivity EIA kit и HSP60 high sensitivity EIA kit (Enzo Life Sciences, Дания), а также HMGB1 ELISA kit (Tecan, Австрия) на автоматическом анализаторе Tecan MINILYSER (Австрия).

Результаты исследований были обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica v.6.0 for Microsoft Windows. Данные исследования представлены в виде медианы и интерквартильной широты (0,25–0,75). Достоверность полученных результатов оценивалась при помощи критерия Вилкоксона.

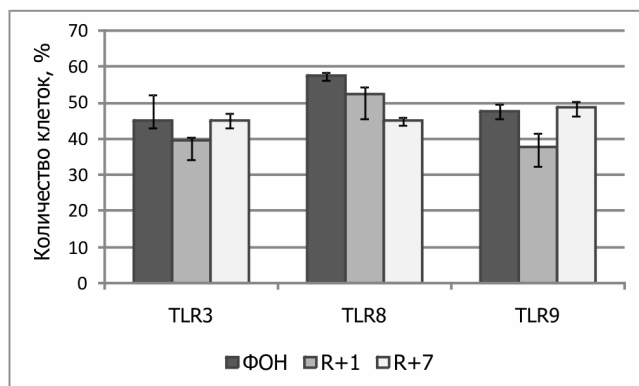
Результаты и обсуждение

Результаты исследований выявили ряд изменений, происходящих с системой сигнальных образ-распознающих рецепторов после завершения длительного КП.

Как видно из рис. 1, на 1-е сутки после завершения длительных КП на борту МКС происходит достоверное повышение содержания в периферической крови моноцитов, экспрессирующих на своей мембране TLR2 и TLR4, приближающееся к фоновым значениям на 7-е сутки после завершения длительного КП. Количество моноцитов, экспрессирующих TLR1, TLR5 и TLR6, достоверно не отличалось по сравнению с фоном. Однако количество TLR1⁺ моноцитов незначительно повышалось на 1-е и 7-е сутки, а количество TLR5⁺ и TLR6⁺ моноцитов, напротив, снижалось на 1-е сутки с последующим восстановлением на 7-е сутки после возвращения космонавтов на Землю. Аналогичная картина характерна и для гранулоцитов периферической крови, за исключением того, что указанные изменения имеют более выраженный характер (см. рис. 1). Кроме того, отмечается достоверное снижение процентного содержания гранулоцитов периферической крови, экспрессирующих на своей поверхности TLR5 и TLR6 на 1-е сутки после завершения длительной



А



Б

Рис. 2. Процентное содержание моноцитов (А), гранулоцитов (Б) в периферической крови, экспрессирующих внутриклеточные сигнальные образ-распознающие рецепторы TLR3, TLR8, TLR9 у космонавтов до и после завершения длительных полетов на МКС

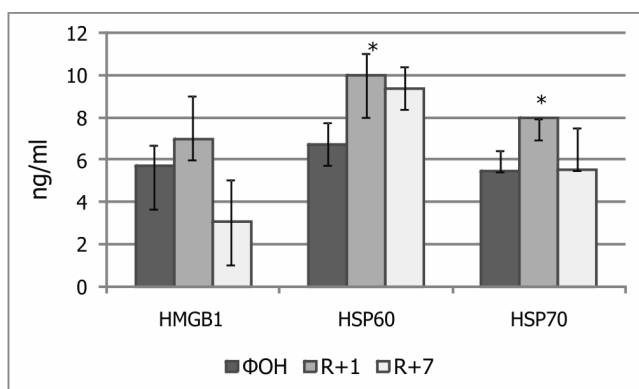


Рис. 3. Концентрация в сыворотке крови космонавтов эндогенных лигандов TLR2 (HSP60) и TLR4 (HSP70, HMGB1) до и после завершения длительных полетов на МКС

космической экспедиции с последующим приближением к фоновым значениям на 7-е сутки периода реадaptации к земным условиям. Надо заметить, что, в отличие от моноцитов, изменения содержания TLR2⁺ гранулоцитов были недостоверными.

Исследование клеточных факторов врожденного иммунитета, экспрессирующих сигнальные образ-распознающие рецепторы, имеющие внутриклеточную локализацию, выявило на 1-е сутки послеполетного периода существенное повышение содержания в периферической крови моноцитов, экспрессирующих TLR8 и TLR9 (рис. 2). Изменения в экспрессии TLR3 были недостоверными. Изменения в субпопуляционном составе клеток гранулоцитарного ряда, в отличие от клеток моноцитарного ряда, демонстрировали тенденцию к снижению содержания в периферической крови нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих TLR3, TLR8 и TLR9, на 1-е сутки после завершения длительного КП (см. рис. 2).

Исследования концентрации основных эндогенных лигандов TLR2 и TLR4 – HSP60, HSP70 и HMGB1 в сыворотке крови показали, что на 1-е сутки после завершения длительных КП наблюдалось достоверное повышение концентрации HSP60 и HSP70 с выраженной тенденцией к снижению до фоновых значений на 7-е сутки после возвращения космонавтов на Землю. Динамика изменений концентрации HMGB1 имела ту же направленность, однако выявленные изменения были статистически недостоверными (рис. 3).

Сравнивая динамику концентрации лигандов и рецепторов, можно сделать вывод, что как для моноцитов, так и гранулоцитов она имела однонаправленный характер с пиком на 1-е сутки и началом снижения на 7-е после завершения длительного КП (рис. 4). Аналогичная картина наблюдалась для TLR4 и 2 его главных эндогенных лигандов – HSP70 и HMGB1 (см. рис. 4). Сопоставление динамики изменений концентрации эндогенных лигандов образ-распознающих рецепторов, с динамикой изменений количества клеточных факторов врожденного иммунитета, экспрессирующих на своей поверхности TLR, показало, что они имели однонаправленный характер. Как видно из рис. 4, динамика изменения уровня лигандов TLR4 повторяет динамику изменения содержания моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих на своей поверхности данный рецептор.

Из 8 обследованных космонавтов динамика изменений лигандов и рецепторов совпадала у 7. У 1 космонавта изменения в системе сигнальных образ-распознающих рецепторов были иными. Как видно из табл. 1 и 2, несмотря на повышение уровня HSP60, HSP70 и HMGB1, доля моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4, не только не возрастала, но даже и незначительно снижалась на 1-е сутки после завершения длительного КП по сравнению с фоновыми значениями.

Подобные изменения, когда отсутствует реакция со стороны рецепторов на повышение лиганда, могут свидетельствовать о начале истощения резервов иммунной системы организма.

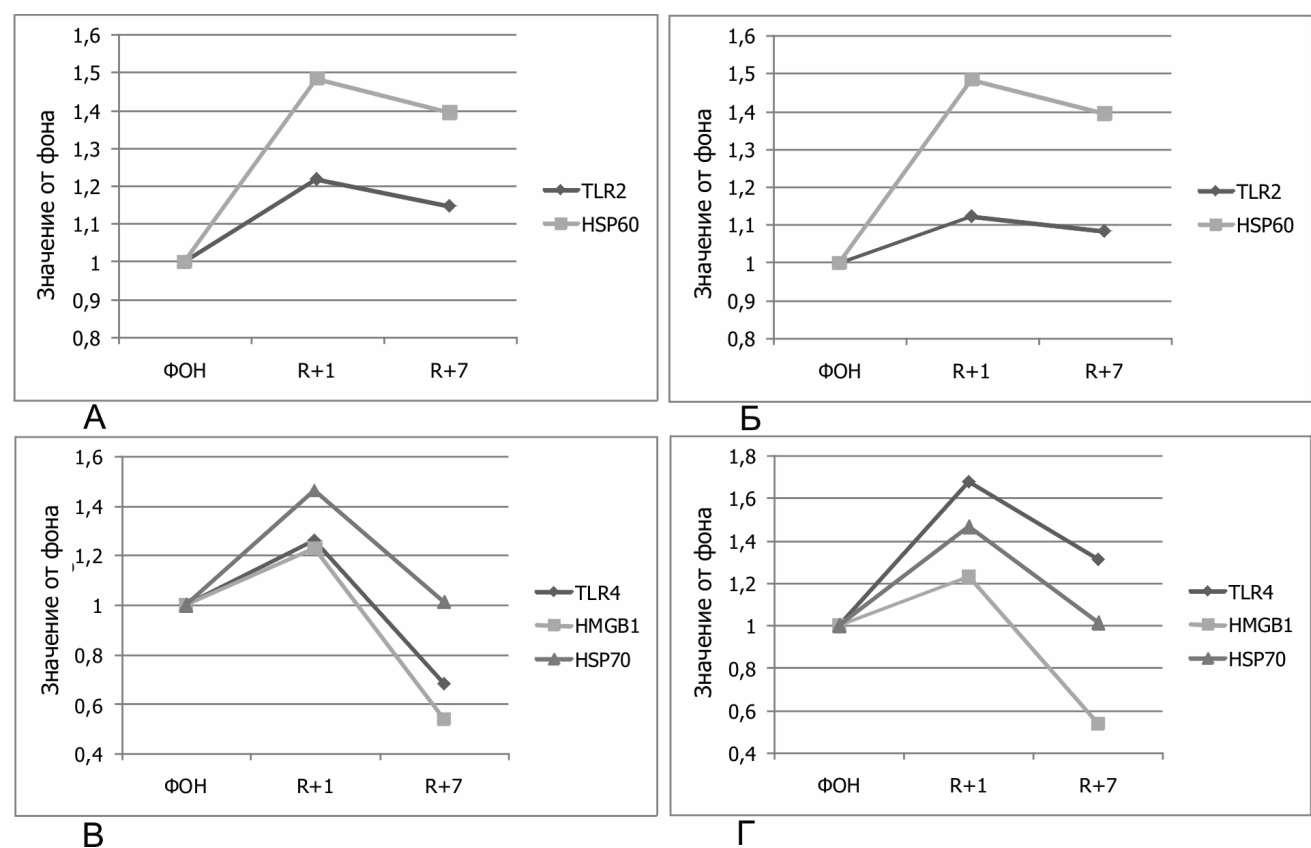


Рис. 4. Сравнение динамики концентрации HSP60 (А, Б), HSP70 и HMGB1(В, Г) в сыворотке крови и содержания моноцитов (А, В) и гранулоцитов (Б, Г), экспрессирующих на своей поверхности TLR2 (А, Б) и TLR4 (В, Г) у космонавтов до и после завершения длительного КП на МКС

Таблица 1

Концентрация HSP60, HSP70 и HMGB1 в сыворотке крови одного из обследованных космонавтов, до и после завершения длительного полета на МКС

Лиганд	Концентрация, нг/мл		
	Фон	R+1	R+7
HSP60	6,74	10,00	9,39
HSP70	5,70	7,00	3,08
HMGB1	5,45	7,98	5,52

Таблица 2

Процентное содержание моноцитов и гранулоцитов периферической крови одного из обследованных космонавтов, экспрессирующих на своей мембране сигнальные образ-распознающие рецепторы TLR2 и TLR4 до и после завершения длительного полета на МКС

Рецептор	Содержание клеток, %		
	Фон	R+1	R+7
Моноциты			
TLR2	75,57	91,98	86,83
TLR4	35,77	45,10	24,42
Гранулоциты			
TLR2	79,32	89,00	86,06
TLR4	40,51	68,00	53,20

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что при воздействии на организм экстремальных факторов КП система сигнальных образ-распознающих рецепторов претерпевает значительные изменения. Это утверждение справедливо для поверхностных и внутриклеточных рецепторов как моноцитов, так и гранулоцитов. Стоит отметить, что изменение содержания моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих образ-распознающие рецепторы с поверхностной локализацией, имели схожую динамику, а изменения внутриклеточных рецепторов моноцитов и гранулоцитов имели несколько отличий. Так, для моноцитов характерно повышение экспрессии TLR3, TLR8 и TLR9 на 1-е сутки после окончания длительного КП, а для гранулоцитов, наоборот, снижение. В настоящий момент сложно объяснить этот феномен, необходимо проведение ряда дополнительных исследований. Однако можно предположить, что ответ разных типов клеток на действие факторов КП отличается в зависимости от их функций.

После завершения длительного КП наблюдается увеличение концентрации HSP60, HSP70 и HMGB1. При этом вслед за увеличением концентрации эндогенных лигандов у подавляющего большинства обследуемых космонавтов происходит увеличение содержания как моноцитов, так и гранулоцитов, экспрессирующих соответствующие образ-распознающие рецепторы. Такая закономерность дает основание предполагать, что изменения, происходящие в системе сигнальных образ-распознающих рецепторов, могут быть объяснены повышением концентрации эндогенных лигандов в ответ на действие факторов КП.

К сожалению, отсутствуют данные о субпопуляционном составе клеточных факторов врожденного иммунитета, а также о различных эндогенных лигандах и активаторах иммунной системы человека непосредственно на борту МКС, поэтому в настоящий момент невозможно сделать вывод, какой из факторов длительного КП оказывает наибольшее влияние на систему сигнальных образ-распознающих рецепторов. Можно лишь предположить, что стресс посадки вызывает повышение концентрации эндогенных лигандов TLR [11], что, в свою очередь, ведет к повышению содержания моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих рецепторы семейства Toll-like (TLR).

Косвенным подтверждением данной гипотезы является и постепенная нормализация показателей к 7-м суткам периода реадаптации к земным условиям. Кроме того, обратимость изменений изученных показателей дает основание предположить, что происходящие процессы играют роль физиологической компенсации и направлены на адаптацию человеческого организма к условиям длительного КП.

Выводы

1. Факторы длительного КП оказывают существенное влияние на систему сигнальных образ-распознающих рецепторов моноцитов и гранулоцитов.
2. Изменения в фенотипе моноцитов и гранулоцитов имеют одинаковую направленность для поверхностных TLR, различие динамики наблюдается для внутриклеточных TLR.
3. Под влиянием факторов КП происходит повышение концентрации эндогенных лигандов TLR2 и TLR4 – HSP60, HSP 70 и HMGB1 на 1-е сутки после завершения КП.
4. Динамика фенотипических изменений субпопуляционного состава моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих на своей мембране TLR2 и TLR4, совпадает с изменением концентрации их эндогенных лигандов – HSP60 и HSP70, HMGB1 соответственно.

Работа поддержана грантом РФФИ «мол_а» № 14-04-31446.

Список литературы

1. Хаитов Р.М., Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // Иммунология. 2009. № 1. С. 66–80.
2. Khaitov R.M., Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. The role of pattern-recognition receptors in innate and adaptive immunity // Immunologiya. 2009. V 1. P. 66–80.
3. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 338–344.
4. Stowe R.P., Sams C.F., Mehta S.K. et al. Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight // J. Leukoc. Biol. 1999. V. 65. P. 179.
5. Yanssens S., Beyard R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition // Clin. Microbiol. Rev. 2003. V. 16. P. 1–19.
6. Akira S. Toll-like receptor signaling // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. P. 38105–38108.
7. Backhed F., Normark S., Schweda E.K. et al. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications // Microbes Infect. 2003. № 5. P. 1057–1063.
8. Gargo A., Tominac M., Krsulovic-Hresic V. et al. Increased Toll-like receptors 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis // J. Clin. Exp. Immunol. 2004. V. 135. № 2. P. 267.
9. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // Nat. Rev. Immunol. 2001. V. 1. № 2. P. 135–145.
10. Константинова И.В. Система иммунитета в экстремальных условиях // Космическая иммунология. М., 1988. С. 1–289.

Konstantinova I.V. The immune system under extreme conditions // Space immunology. Moscow, 1988. P. 1–289.

10. Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Мешков Д.О. Результаты иммунологического обследования космонавтов в период реадaptации после космического полета // Орбитальная станция «Мир». М., 2001. Т. 1. С. 615–618.

Rykova M.P., Antropova E.N., Meshkov D.O. Results of cosmonauts' immunological studies in the period of re-adaptation after space flights // Orbital station «Mir». Moscow, 2001. V. 1. P. 615–618.

11. Crucian B., Stowe R., Mehta S. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle // J. Clin. Immunol. 2013. Feb. V. 33. № 2. P. 456–465.

12. Konstantinova I.V., Rykova M.P., Lesnyak A.T. et al. Immune changes during long-duration missions // J. Leukoc. Biol. 1993. V. 54. P. 189.

13. Crucian B.E., Stowe R.P., Pierson D.L. et al. Immune system dysregulation following short- vs long-duration spaceflight // Aviat. Space Environ. Med. 2008. V. 79. P. 835.

14. Meehan R.T., Whitson P., Sams C.F. The role of psychoneuroendocrine factors on spaceflight-induced immunological alterations // J. Leukoc. Biol. 1993. V. 54. P. 236.

15. Morukov B., Rykova M., Antropova E. et al. T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights // Acta Astronaut. 2011. V. 68. P. 739–746.

Поступила 31.03.2016

STATUS OF THE SYSTEM OF SIGNALING PATTERN RECOGNITION RECEPTORS OF MONOCYTES AND GRANULOCYTES IN COSMONAUTS' PERIPHERAL BLOOD BEFORE AND AFTER LONG-DURATION MISSIONS TO THE INTERNATIONAL SPACE STATION

Ponomarev S.A., Berendeeva T.A., Kalinin S.A., Muranova A.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 18–23

The system of signaling pattern recognition receptors was studied in 8 cosmonauts aged 35 to 56 years before and after (R+) long-duration missions to the International space station. Peripheral blood samples were analyzed for the content of monocytes and granulocytes that express the signaling pattern recognition Toll-like (TLR) receptors localized as on cell surface (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6), so inside cells (TLR3, TLR8, TLR9). In parallel, serum concentrations of TLR2 (HSP60) and TLR4 ligands (HSP70, HMGB1) were measured. The results of investigations showed growth of HSP60, HSP70 and HMGB1 concentrations on R+1. In the majority of cosmonauts increases in endogenous ligands were followed by growth in the number of both monocytes and granulocytes that express TLR2 и TLR4. This consistency gives ground to assume that changes in the system of signaling pattern recognition receptors can stem from the predominantly endogenous ligands' response to the effects of long-duration space flight on human organism.

Key words: pattern recognition receptors, monocytes, granulocytes, space flight, TLR.

УДК 576.32/.36

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭФФЕКТОВ МИКРОГРАВИТАЦИИ

Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б.

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

E-mail: ratushkin@mail.ru

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) вовлечены в поддержание тканевого гомеостаза, обеспечивая, среди прочего, адаптацию к изменяющимся факторам среды. В данном исследовании было изучено функциональное состояние ММСК, выделенных из жировой ткани человека, в условиях моделирования микрогравитации *in vitro* при помощи RPM (random position machine). Обнаружено повышение прироста клеток в 1,5–2 раза, снижение активности лизосомального компартмента, уменьшение размера и гранулярности клеток. Не выявлено изменений в уровне АФК и трансмембранном потенциале митохондрий. Оценка изменений в паракринной активности относительно статического контроля показала увеличение продукции IL-8 и уменьшение IL-6, отмечено увеличение продукции VEGF. Данные дополняют ранее полученные результаты и позволяют сделать вывод об универсальности реакции клеток мезенхимального происхождения на моделирование условий микрогравитации. Проведенное исследование указывает на отсутствие признаков клеточного стресса при культивировании ММСК из жировой ткани в условиях моделированной микрогравитации при экспозиции до 96 часов.

Ключевые слова: ММСК, RPM, состояние органелл, паракринная активность, АФК.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 24–29.

DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-5-24-29

Несмотря на расширение возможностей исследователей на Международной космической станции, изучение влияния микрогравитации на физиологию клетки непосредственно в условиях космических полетов (КП) сопряжено с рядом технических трудностей. Для моделирования эффектов микрогравитации в наземных условиях используется рандомизация положения объекта относительно вектора гравитации при помощи RPM (random position machine) [1].

Немалый интерес представляет влияние микрогравитации на стволовые клетки взрослого организма, которые поддерживают процессы регенерации и обновления тканей. Мультипотентные

мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) являются одной из популяций стволовых клеток, и на сегодняшний день они обнаружены практически во всех тканях. Впервые минорный пул клеток фибробластоподобной морфологии был выделен из костного мозга и идентифицирован как колониеобразующие единицы. В отличие от гемопоэтических, данные клетки обладают высокой адгезионной способностью в условиях *in vitro* и могут дифференцироваться в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях [2–4].

В последние годы получены убедительные доказательства гравичувствительности ММСК [5]. В том числе показано, что при моделировании эффектов микрогравитации происходит реорганизация актинового цитоскелета, перераспределение винкулина, изменяются экспрессия интегринов на поверхности мембраны [6], дифференцировочный потенциал [7, 8] и продукция интерлейкинов [9]. Однако многообразие экспериментальных подходов и использование различных объектов (животных, иммортализованных линейных клеток, первичных клеточных линий различного происхождения и др.) порой затрудняют сопоставление результатов и их анализ. Неоднократно показано, что ММСК, полученные из различных источников (костный мозг, жировая ткань, пульпа зуба и др.), могут кардинально различаться по своим свойствам [10, 11], что указывает на необходимость отдельного изучения каждой популяции. Цель данного исследования заключается в оценке функционального состояния ММСК, выделенных из жировой ткани человека, на начальных этапах действия моделированной микрогравитации.

Методика

Выделение ММСК из жировой ткани человека проводили, используя методику Zuk et al. [12] с модификациями, описанными в работе [13]. Клетки культивировали в среде α -МЕМ, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки, 50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина.

Таблица

Жизнеспособность ММСК

	Неокрашенные, %	An+, %	An+PI+, %
Статический контроль	96,30 ± 2,53	1,29 ± 1,42	2,40 ± 1,35
Шейкер	96,15 ± 2,54	0,96 ± 1,26	2,88 ± 1,60
RPM	96,85 ± 2,08	1,04 ± 1,22	2,12 ± 1,65

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, $n = 4$.

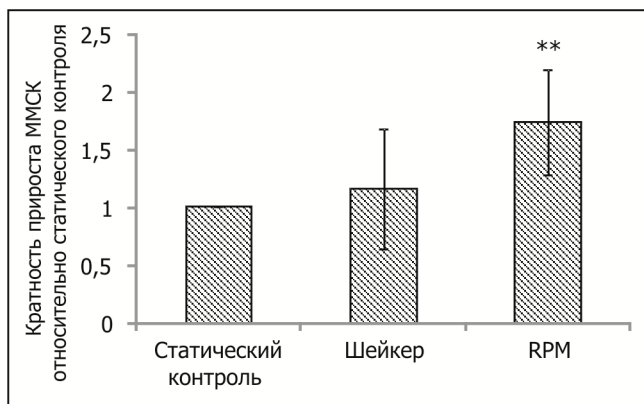


Рис. 1. Прирост ММСК.

Данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, $n = 8$.

Различия статистически значимы по сравнению с контролем: ** – $p \leq 0,01$

Для моделирования эффектов микрогравитации использовали прибор Desktop RPM (Duchspace, Нидерланды). Клетки, предварительно посаженные во флаконы за 72 ч до эксперимента в стандартной плотности 3000 кл/см², помещали на платформу RPM и подвергали экспозиции на 96 ч. Для анализа вклада перемешивания среды идентичный флакон с клетками помещали на шейкер (динамический контроль), третий флакон представлял собой статический контроль. После эксперимента кондиционированную среду отбирали на анализ паракринных факторов, а клетки снимали раствором трипсин-ЭДТА (Gibco, США) для дальнейших манипуляций.

Прирост ММСК оценивали по конечному количеству снятых с флаконов клеток относительно статического контроля.

Жизнеспособность ММСК определяли методом проточной цитофлуориметрии на приборе Accuri C6 (BD, США) с использованием набора Annexin V-FITC/PI (Immunotech, Франция) согласно инструкции производителя.

Детекцию активных форм кислорода в ММСК проводили с помощью 2,7-дихлорфлуоресцеин ди-ацетата (H₂DCFDA) (Sigma, США). Для окрашивания клеток H₂DCFDA, растворенный в ДМСО, вносили

в среду культивирования ММСК в конечной концентрации 20 μ M. Для определения функциональной активности митохондрий и лизосом использовали катионный потенциал-зависимый краситель Mitotracker Red FM (500 nM) и pH-зависимый маркер LysoTracker Green DND-26 (200 nM) соответственно. Инкубацию клеток с H₂DCFDA, Mitotracker Red FM, LysoTracker Green DND-26 проводили 30 мин при 37°C, 5 % CO₂. Анализировали клетки на проточном цитофлуориметре Accuri C6 (BD, США).

Концентрацию паракринных факторов оценивали при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкциям производителей: IL-6, IL-8 – BD (США); VEGF – PeproTech (США); TGF β – R&D (США).

Эксперименты проводили на 4 первичных линиях ММСК (2–6 пассажей). Достоверность различий подтверждали при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни относительно статического контроля, * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что пролиферативная активность при экспозиции ММСК на RPM увеличивалась в 1,5–2 раза относительно статического контроля в аналогичных условиях (рис. 1). Анализ данных литературы выявил отсутствие единой точки зрения относительно пролиферации культивируемых клеток при моделировании микрогравитации. Некоторые авторы приходят к выводу о повышении пролиферативных свойств клеток при рандомизации положения монослоя ММСК относительно вектора гравитации [14, 15]. Схожие данные были получены при изучении стволовых клеток из пульпы зуба при моделировании эффектов микрогравитации [16]. Другие исследователи, напротив, указывают на остановку клеточного цикла в G0/G1 фазе [7]. Выявляемые различия объясняют особенностями экспериментальных подходов при культивировании [17].

Жизнеспособность ММСК не различалась во всех используемых условиях культивирования (таблица). Доля апоптотических клеток, (позитивно окрашенные аннексином – An+) и клеток, находящихся

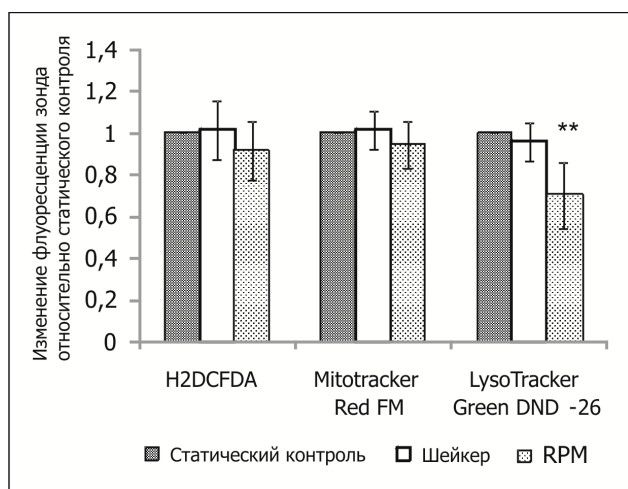


Рис. 2. Уровень АФК (флуоресцентный краситель – H_2DCFDA), трансмембранный потенциал митохондрий (флуоресцентный краситель – MitotrackerRed FM), активность лизосомального компартмента (флуоресцентный краситель – LysoTrackerGreen DND-26).

Данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, $n \geq 4$.

Различия статистически значимы по сравнению с контролем: ** – $p \leq 0,01$

на поздней стадии клеточной гибели (двойное окрашивание – $An+PI+$), оказалась примерно одинаковой во всех исследуемых образцах, и после 96 ч экспозиции не превышала 5 %. Схожие данные были получены при работе с ММСК, выделенными из костного мозга человека и из костного мозга крыс [8].

Для оценки функционального состояния клеток были изучены уровень эндогенных активных форм кислорода (АФК), а также клеточные органеллы (лизосомы и митохондрии). АФК являются одним из главных маркеров клеточного стресса и представляют собой высокоактивные молекулы, способные вызывать перекисное окисление белков и липидов, а также повреждения ДНК. Изучение артерий крыс, подвергнутых 4-недельному вывешиванию, показало снижение митохондриального потенциала и повышение уровня АФК. Использование антиоксидантов позволяло сохранить функционирование митохондрий на нормальном уровне, что, по мнению авторов, может указывать на повреждающее действие АФК, которое вызывает дисфункцию митохондрий [18]. Исследования *in vitro*, проводимые на клеточной линии феохромоцитомы крысы PC12, показали, что моделирование микрогравитации на протяжении 96 ч вызывало в клетках изменения, характерные для клеточного старения. В частности, отмечено повышение активности β -галактозидазы, частичная остановка клеточного цикла в G1 фазе, характерные морфологические изменения, а также

снижение активности антиоксидантных ферментов. Авторы считают, что главным индуктором наблюдаемых изменений является повышение уровня АФК, поскольку добавление антиоксиданта позволяло полностью нивелировать различия в активности β -галактозидазы [19].

В наших экспериментах уровень АФК значительно не изменялся при экспозиции ММСК на RPM. Достоверных изменений митохондриального потенциала также не обнаружено (рис. 2). В то же время было показано снижение флуоресценции зонда LysoTracker Green DND-26, что свидетельствует о снижении активности лизосомального аппарата клетки (рис. 2). Лизосомы выполняют функцию утилизации широкого спектра органических частиц, в том числе дефектных белков, и содержат гидролитические ферменты, которые активируются при низких значениях pH. Снижение флуоресценции зонда может указывать на ослабление аутофагических процессов в клетках. При изучении морфологических показателей было отмечено значимое уменьшение среднего размера и гранулярности ММСК при экспозиции на RPM (рис. 3). Таким образом, суммируя полученные результаты, можно заключить, что ММСК не испытывают стресса при рандомизации вектора гравитации в используемом временном диапазоне. Более того, усиление пролиферации наряду со снижением среднего размера клеток и уменьшением потребности в аутофагических процессах является доказательством хорошего состояния клеточной культуры. Вероятно, ММСК являются более устойчивыми к повышению уровня АФК, который считается пусковым механизмом для описанных другими авторами изменений [18, 19]. Данное предположение косвенно подтверждают другие работы на клетках мезенхимального происхождения, в которых пролиферативный потенциал не уменьшался при моделировании эффектов микрогравитации [14–16].

Еще одним важным показателем функционального статуса клеток является паракринная активность. Есть предположение, что регенеративный потенциал ММСК связан, в первую очередь, с их способностью к секреции биологически активных медиаторов. При этом секретируемые медиаторы оказывают значительное влияние на функциональное состояние всех окружающих клеток, включая и ММСК по принципу обратной связи [18]. Нами проанализированы концентрации некоторых интерлейкинов и факторов роста (IL-6, IL-8, VEGF-A, TGF- β). IL-6 и IL-8 являются провоспалительными цитокинами, кроме того IL-6 обладает проангиогенным действием, а IL-8 является хемоаттрактантом [21]. Показано, что при моделировании микрогравитации происходит разнонаправленное изменение продукции данных цитокинов. Концентрация IL-6 при экспозиции на RPM оказалась ниже, чем

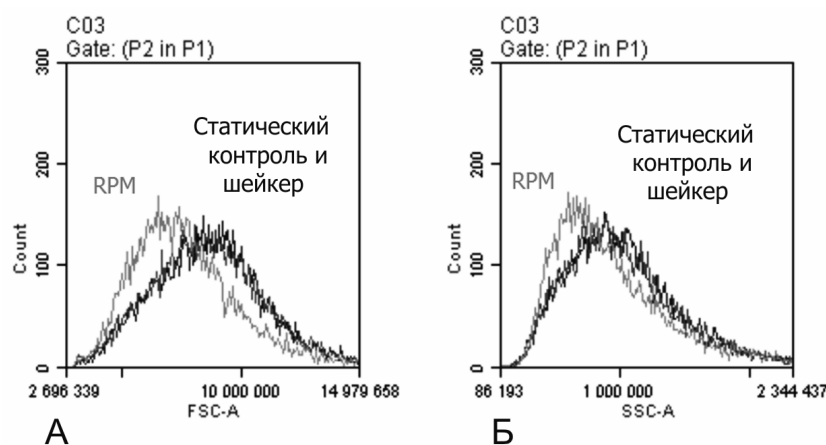


Рис. 3. Распределение ММСК по размеру (А) и гранулярности цитоплазмы (Б) в различных экспериментальных условиях. Репрезентативные гистограммы, n = 8

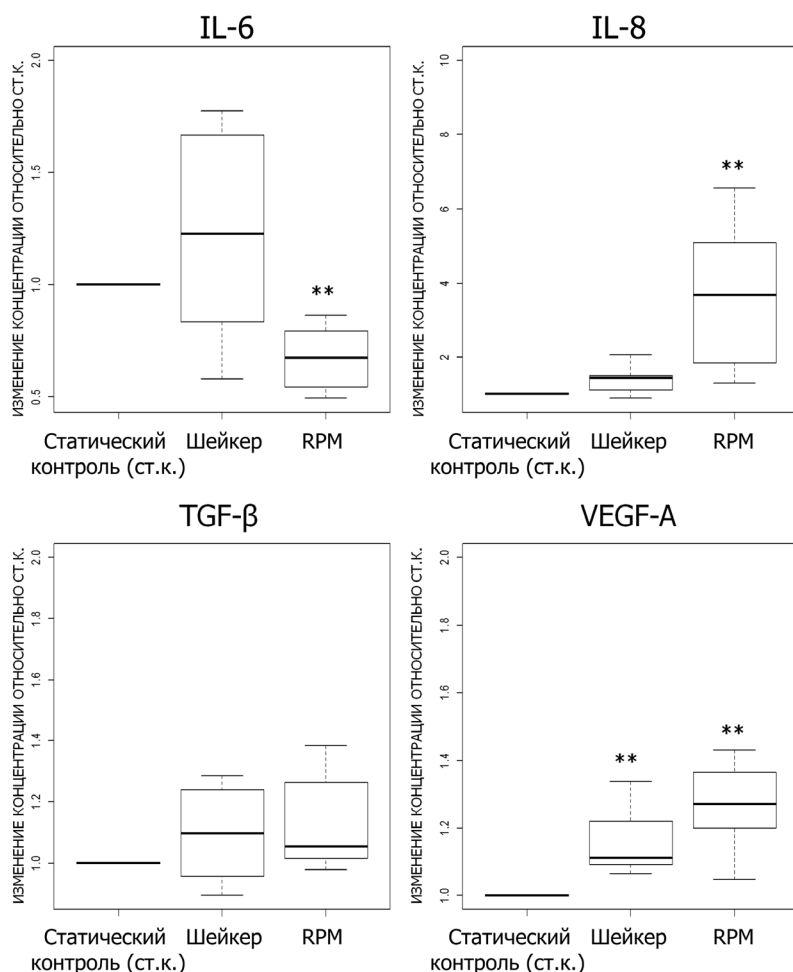


Рис. 4. Концентрация паракринных факторов в среде культивирования. Данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, $n \geq 5$. Различия статистически значимы по сравнению с контролем: ** – $p \leq 0,01$

в статическом и динамическом (шейкер) контролях, в то время как концентрация IL-8 была значимо выше (рис. 4). Ранее в нашей лаборатории было показано возрастание продукции IL-8 в культурах ММСК, выделенных из костного мозга, а также в культурах линейных остеобластов при использовании RPM, в то время как уровень IL-6 в среде культивирования обнаруживал тенденцию к снижению [9]. Сопоставление результатов работ указывает на универсальный характер реакции клеток мезенхимального происхождения, полученных из костного мозга и жировой ткани человека, на моделирование эффектов микрогравитации.

VEGF-A и TGF- β относятся к анти-апоптотическим факторам, при этом VEGF-A обладает ярко выраженным проангиогенным действием, а TGF- β проявляет иммуномодуляторные свойства [21]. Последние исследования показывают, что VEGF-C, возникающий в результате альтернативного сплайсинга, и TGF- β реципрокно регулируют направление коммитирования ММСК в эндотелиальном и остеогенном направлениях [22]. Согласно полученным результатам продукция VEGF-A в условиях моделированной микрогравитации возрастала на 20 %, в то время как различий в продукции TGF- β не было обнаружено (рис. 4).

Согласно работе [8] ММСК, полученные из костного мозга крыс и подвергнутые клиностатированию на протяжении 72 ч, лучше дифференцировались в эндотелий-подобные клетки при индукции в соответствующих средах. Авторы показали увеличение экспрессии гена и продукции белка Flk-1, являющегося одним из маркеров эндотелиальных клеток, после 72 ч клиностатирования [8]. Более того, Flk-1 является одним из рецепторов для VEGF и, таким образом, вместе с ним играет важную роль в процессе дифференцировки клеток в эндотелиальном направлении [23, 24]. Однако стоит отметить, что использование клиностата или RPM для моделирования эффектов микрогравитации также создает вблизи поверхности клеточной мембраны ток жидкости, имитируя действие

гемодинамических сил, которые способны индуцировать дифференцировку ММСК в эндотелиальном направлении [25]. В связи с этими данными, учитывая повышение продукции VEGF не только при экспозиции клеток на RPM, но и на шейкере (см. рис. 4), следует заключить, что при рассмотрении данного параметра гемодинамический фактор вносит вклад в эффекты моделированной микрогравитации.

Выводы

1. При кратковременном моделировании эффектов микрогравитации не выявлены признаки стресса ММСК, что подтверждается отсутствием изменений в жизнеспособности, уровне АФК и трансмембранного потенциала митохондрий. Оценка таких параметров как пролиферативная активность, размер и гранулярность клеток, продукция IL-6, активность лизосомального компартмента указывает на то, что культивирование ММСК из жировой ткани в условиях моделированной микрогравитации является более благоприятным, чем в стандартных условиях.

2. Сопоставление полученных данных по продукции IL-6, IL-8 и клеточному приросту с результатами работ, проведенных в нашей лаборатории ранее на ММСК, выделенных из костного мозга, а также на культурах линейных остеобластов позволяет предположить универсальный характер реакции клеток мезенхимального происхождения на моделирование эффектов микрогравитации.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 16-15-10407.

Список литературы

1. Jack J.W.A. van Loon. Some history and use of the random positioning machine, RPM, in gravity related research // *Advances in Space Research*. 2007. V. 39, Issue 7, P. 1161–1165.
2. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Герасимов Ю.В. Пролиферативный и дифференцировочный потенциал скелетных костномозговых колониеформирующих клеток // *Цитология*. 1986. Т. 28, № 3, С.341-349.
3. Friedenstein A.J., Chajlachyan R.K., Gerasimov Y.F. Proliferative and differential potential of skeletal bone marrow colony-forming cells // *Tsitologiya*. 1986. V. 28, № 3, P. 341-349.
4. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy*. 2006. 8 : 315–317.
5. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells // *J. Orthop. Res*. 1991. 9(5):641-50
6. Buravkova L.B., Romanov Yu.A., Konstantinova N.A. et al. Cultured stem cells are sensitive to gravity changes // *Acta Astronautica*. 2008. V. 63, P. 603 – 608.
7. Geršovitch P.M., Geršovitch Yu.G., Buravkova L.B. Цитоскелет и адгезия культивируемых стромальных клеток-предшественников костного мозга человека при моделировании эффектов микрогравитации // *Цитология*. 2009. 51(11):896–904.
8. Gershovitch P.M., Gershovitch Iu.G., Buravkova L.B. Cytoskeleton structures and adhesion properties of human stromal precursors under conditions of simulated microgravity // *Tsitologiya*. 2009. 51(11):896-904.
9. Dai Z.Q., Wang R., Ling S.K. et al. Simulated microgravity inhibits the proliferation and osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells // *Cell Prolif*. 2007. 40:671–84.
10. Zhang X., Nan Y., Wang H. et al. Model microgravity enhances endothelium differentiation of mesenchymal stem cells // *Naturwissenschaften*. 2013. 100(2):125-33.
11. Geršovitch Yu.G., Buravkova L.B. Продукция интерлейкинов в культуре мезенхимальных стромальных клеток человека при моделировании эффектов микрогравитации // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2009. 43(3):44-50
12. Gershovitch Iu.G., Buravkova L.B. Interleukine production in culture of mesenchymal stromal cells of humans during simulation of the microgravity effects // *Aviakosm. Ekolog. Med*. 2009. 43(3):44-50.
13. Stewart M.C., Stewart A.A. Mesenchymal stem cells: characteristics, sources, and mechanisms of action // *Vet. Clin. North Am Equine Pract*. 2011. 27(2):243-61.
14. Jeon Y.J., Kim J., Cho J.H. et al. Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells Derived From Bone Marrow, Placenta, and Adipose Tissue as Sources of Cell Therapy // *J. Cell Biochem*. 2016. 117(5):1112-25.
15. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng*. 2001. V. 7. P. 211–228.
16. Буравкова Л.Б., Гринаковская О.С., Андреева Е.Р. и др. Характеристика мезенхимальных стромальных клеток из липоаспирата человека, культивируемых при пониженном содержании кислорода // *Цитология*. 2009. 51(1): 5–11.
17. Buravkova L.B., Grinakovskaya O.S., Andreeva E.R. et al. Characteristics of human lipoaspirate-isolated mesenchymal stromal cells cultivated under a lower oxygen tension // *Tsitologiya*. 2009. 51(1): 5–11.
18. Yuge L., Kajiume T., Tahara H. et al. Microgravity potentiates stem cell proliferation while sustaining the capability of differentiation // *Stem Cells Dev*. 2006. 15:921–9.
19. Zhang Y., Chen H., Huang H. et al. Mechanical environment of rotating bioreactor and its effect on cell growth // *Sheng Wu Yi, Xue Gong Cheng, Xue Za Zhi*. 2006. 23:400–4.
20. He L., Pan S., Li Y. et al. Increased proliferation and adhesion properties of human dental pulp stem cells in PLGA scaffolds via simulated microgravity // *Int. Endod. J*. 2016. 49(2):161–73.
21. Zhang C., Li L., Chen J., Wang J. Behavior of stem cells under outer-space microgravity and ground-based microgravity simulation // *Cell Biol. Int*. 2015. 39(6):647–56.

18. Zhang R., Ran H.H., Cai L.L. et al. Simulated microgravity-induced mitochondrial dysfunction in rat cerebral arteries // FASEB J. 2014. 28(6):2715–24.
19. Wang J., Zhang J., Bai S. et al. Simulated microgravity promotes cellular senescence via oxidant stress in rat PC12 cells // Neurochem Int. 2009. 55(7):710–6.
20. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators // J. Cell Biochem. 2006. 98(5):1076–84.
21. Meirelles L. da S., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells // Cytokine Growth Factor Rev. 2009. 20(5–6):419–27.
22. Igarashi Y., Chosa N., Sawada S. et al. VEGF-C and TGF- β reciprocally regulate mesenchymal stem cell commitment to differentiation into lymphatic endothelial or osteoblastic phenotypes // Int. J. Mol Med. 2016. 37(4):1005–13.
23. Carmeliet P., Ferreira V., Breier G. et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele // Nature. 1996. 380:435–439.
24. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr Rev. 2004. 25(4):581–611.
25. Dan P., Velot É., Decot V., Menu P. The role of mechanical stimuli in the vascular differentiation of mesenchymal stem cells // J. Cell Sci. 2015. 128(14):2415–22.

Поступила 20.07.2016

FUNCTIONAL STATE OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS DURING MODELING THE EFFECTS OF MICROGRAVITY

Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 24–29

Multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) are essential for regeneration and tissue homeostasis. The investigation was focused on the functional state of MMSCs isolated from human adipose tissue and exposed to simulated microgravity in vitro by RPM (random position machine). The results point to an increase of proliferative potential, decrease of the lysosomal compartment activity, and reductions in cell size and granularity. Evaluation of the paracrine activity in relatively static control revealed increased IL-8 production and decreased IL-6 production. Our data supplement previous findings and allow conclude about universality of the mesenchymal cell reaction to simulated microgravity. The investigation did not detect signs of cell stress in this environment.

Key words: MMSC, RPM, mitochondrial state, lysosomal state, paracrine activity, ROS.

УДК 613.693

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕТНОГО СОСТАВА ПРИ ПРОЕКТИРОВАНИИ АМОРТИЗАТОРОВ ДЛЯ ПРОТИВОУДАРНЫХ КРЕСЕЛ ЧЛЕНОВ ЭКИПАЖЕЙ ВЕРТОЛЕТОВ

Моисеев Ю.Б.¹, Игнатович С.Н.², Страхов А.Ю.¹

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

²Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, г. Балашиха, Московская область

E-mail: ybmn@rambler.ru

В статье рассмотрены особенности учета антропометрических характеристик летного состава в интересах создания амортизационных кресел членов экипажа современных вертолетов. Объектом исследования были антропометрические показатели летного состава вертолетной авиации Внутренних войск МВД РФ. Показано, что основными антропометрическими признаками, необходимыми для проектирования амортизаторов кресел членов экипажа вертолетов, являются масса части тела человека, воздействующая на опорную поверхность кресла в позе сидя, и высота глаз над поверхностью сиденья. Нерегулируемый амортизатор кресла для обеспечения противоударной защитой 95 % членов экипажей вертолетов должен разрабатываться исходя из величины массы тела летчика, опирающегося на опорные поверхности, 99,7 кг и высоты глаз над сиденьем 78,6 см. Для эффективной противоударной защиты членов экипажа вертолетов целесообразно разрабатывать амортизаторы, настраиваемые в зависимости от характеристик размещаемого в амортизационном кресле летчика. Оптимальным способом учета антропометрических показателей членов экипажа для такого проектирования является построение типовых фигур летного состава с учетом применяемого снаряжения и геометрических особенностей кресла. Разработана типология фигур для проектирования амортизаторов кресел членов экипажа вертолетов с учетом особенностей размещения и применяемого в полете снаряжения. В качестве примера показана возможность использования этой системы для формирования антропометрических требований в интересах разработки амортизаторов кресла АК-2005 с 3 режимами регулировки.

Ключевые слова: антропометрия летного состава, противоударная защита членов экипажа вертолетов, амортизационные кресла.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 30–36.

DOI: 1021687/0233-528X-2016-5-30-36

Основным способом спасения членов экипажа вертолетов при возникновении авиационного происшествия в полете является аварийная посадка,

нередко сопровождающаяся большими ударными перегрузками, приводящими к гибели и травмированию людей. Для предотвращения этих неблагоприятных исходов современные вертолеты оснащаются средствами противоударной защиты, важным элементом которых являются амортизационные кресла [1]. Проектирование таких кресел невозможно без знания антропометрических характеристик летного состава. До сих пор при этом учитывались масса тела и рост летчиков сидя. На наш взгляд, одних этих показателей для создания высокоэффективных средств защиты явно недостаточно. Во-первых, при ударных перегрузках кинетическая энергия формируется не всей массой тела летчика, а лишь той ее частью, которая опирается на кресло. Во-вторых, регулировка кресла по высоте, а значит, и максимально возможный амортизационный ход кресла зависят не столько от роста сидя, сколько от вертикального размера «высота глаз над поверхностью кресла» (этот показатель определяет линию визирования, относительно которого производится регулировка кресла по высоте). Таким образом, расстояние от нижней поверхности сиденья кресла до пола, т.е. величина максимально возможного амортизационного хода будет зависеть от высоты глаз конкретного летчика над поверхностью сиденья (рис. 1).

Исходя из изложенного, целью работы стало изучение характеристик массы части тела человека, воздействующей на опорную поверхность кресла в позе сидя, и высоты глаз над поверхностью сиденья членов экипажей вертолетов, а также разработка способа их учета для формирования требований к амортизаторам кресел экипажей вертолетов.

Методика

Изучение антропометрических показателей, необходимых для проектирования амортизаторов противоударных кресел, проводилось с участием 206 членов экипажей вертолетов авиации внутренних

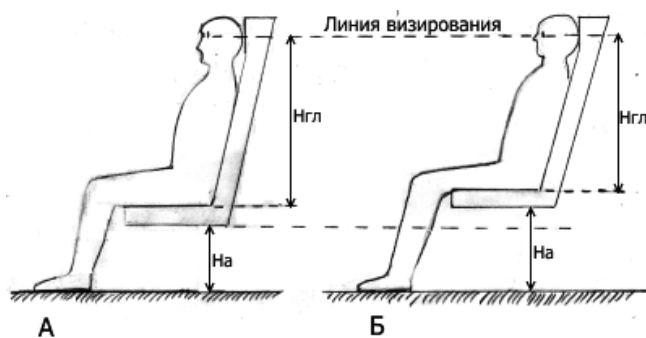


Рис. 1. Влияние высоты глаз летчика (Нгл) над сиденьем на положение кресла.

А – большая Нгл и малое пространство для амортизационного хода (На); Б – малая Нгл и большое пространство для амортизационного хода

войск МВД РФ. Регистрировались паспортные данные, календарный возраст, рост стоя и сидя, высота глаз над опорной поверхностью сиденья, масса тела по общепринятым методикам с использованием ростомера и медицинских весов [2]. Измеряли массу ног человека, сидящего на сиденье ростомера в позе с прямыми углами между осями торса и бедра, а также между осями бедра и голени. Стопы под прямым углом свободно опирались на весы. Рассчитывалась часть массы тела, опирающаяся на кресло (сиденье), по формуле

$$m_{mo} = m - m_n,$$

где m , m_{mo} , m_n – масса тела, часть массы тела, опирающаяся на кресло (сиденье), и масса ног соответственно.

Рассчитывался кормический индекс [3] (показатель, характеризующий соотношение длины ног и длины туловища) по формуле

$$K (\%) = (H_{сидя} / H_{стоя}) 100,$$

где K – кормический индекс, %, $H_{сидя}$ и $H_{стоя}$ – рост сидя и стоя соответственно.

Для учета влияния геометрических характеристик кресла на главные антропометрические показатели, определяющие характеристики амортизаторов противоударных кресел членов экипажа вертолета, с участием 15 добровольцев проведены исследования на лабораторном стенде, позволяющем изменять углы отклонения спинки и сиденья. При этом угол установки сиденья кресла относительно горизонтали составлял 7° , отклонение спинки от вертикали на 12° (близок к геометрическим характеристикам амортизационного кресла АК-2005, которым оснащаются некоторые вертолеты). Отдельная серия посвящена выявлению

количественного влияния ношения человеком меховых брюк на изменение общей массы, действующей на кресло сидящим испытуемым. Процедура эксперимента состояла в следующем. Вначале испытуемый без одежды взвешивался на медицинских весах, затем садился на стул таким образом, чтобы углы между бедром и туловищем, между бедром и голенью, голенью и стопой, размещенной на весах, составляли 90° , после чего производилось взвешивание части ног, опирающихся на весы. Масса части тела, опирающейся на кресло, вычислялась как разность общей массы тела и массы части ног, опирающихся на весы. Такой же порядок предусматривался для взвешивания испытуемых, одетых в меховые брюки из зимнего комплекта полетной одежды.

Результаты измерений подвергались статистической обработке по общепринятым методикам [4].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что средняя масса тела членов экипажей вертолетов составила 82,5 кг, что достоверно ($p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента) отличается от величин, полученных ранее [5] и используемых в настоящее время при проектировании авиационной техники.

Величина массы части тела человека, воздействующей на опорную поверхность кресла в позе сидя, для нашей выборки составила $64,1 \pm 10,1$ кг, или $77,7 \pm 3,7$ % от массы тела в целом (среднее значение и среднее квадратическое отклонение соответственно).

Проведенный анализ показал, что частота встречаемости значений массы части тела человека, воздействующей на опорную поверхность кресла, подчиняется закону нормального распределения (коэффициент асимметрии, $As = 0,227$; коэффициент эксцесса, $Ex = 0,021$).

Высота глаз над поверхностью сиденья описывается величиной $79,5 \pm 4,0$ см (среднее значение и среднее квадратическое отклонение соответственно). Это значение достоверно ($p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента) отличается от величин, представленных в работе [5] (соответствующие значения $78,4 \pm 2,6$ см). Частота встречаемости величин изученного показателя также описывается законом нормального распределения (коэффициент асимметрии, $As = 0,227$; коэффициент эксцесса, $Ex = 0,021$).

Между величинами массы части тела человека, воздействующей на опорную поверхность, и высотой глаз над поверхностью сиденья не было выявлено сколько-нибудь значимой корреляционной связи (соответственно $r = 0,339$). Это позволяет рассматривать интересные нас антропометрические показатели как относительно независимые или ортогональные признаки. Обе группы предложенных показателей, очевидно, зависят от пропорций тела, что

требует особого подхода для учета при проектировании оборудования и снаряжения для летного состава.

Приведенные результаты были получены при проведении амбулаторного освидетельствования летного состава в условиях, существенно отличающихся от размещения летчика в кресле вертолета. Эти отличия заключались в позе – при обследовании член экипажа находился на ростомере, угол сиденья относительно горизонтали составлял 0° , опора для спины (линейка ростомера) располагалась строго вертикально (0° относительно вертикали). Кресла в вертолетах имеют другую конфигурацию. Кроме того, измерения проводились у обнаженных обследуемых (из одежды на летчиках были только трусы). Безусловно, результаты проведенной работы должны использоваться в качестве основы, базовых исходных данных, которые могут после поправки на конкретные условия летного труда той или иной категории летного состава использоваться в интересах решения практических задач.

Роль условий пребывания членов экипажа в амортизационном кресле (особенности геометрии и снаряжения) была изучена в экспериментах с участием 15 мужчин-добровольцев, по интересующим нас характеристикам, достаточно хорошо соответствующих летному составу. Размещение в кресле с углом установки сиденья относительно горизонтали 7° , отклонением спинки от вертикали на 12° (близки к геометрическим характеристикам амортизационного кресла АК-2005) приводило к некоторому уменьшению высоты глаз над сиденьем и увеличению массы части тела человека, воздействующей на опорную поверхность: соответствующие показатели составили в среднем 98,2 и 105,6 % от величин, полученных на предыдущем этапе исследований.

В полете летный состав использует снаряжение и полетную одежду в соответствии с сезоном и особенностями полетного задания. Поскольку авиационное происшествие может произойти в любое время года и члены экипажа вертолета будут использовать полетную одежду и снаряжение в соответствии с сезоном, необходимо учесть данный фактор при формировании типовых фигур. Влияние одежды и снаряжения проявляется, во-первых, увеличением массы части тела, действующей на кресло, во-вторых, за счет изменения позы (особенно значимо это обстоятельство для зимнего комплекта).

Были рассмотрены 2 крайних варианта – летний комплект одежды в сочетании с защитным шлемом и личным оружием; зимний комплект в сочетании с защитным шлемом, очками ночного видения, кислородной маской, носимым аварийным запасом (НАЗ-И) и личным оружием.

Учет летного комплекта особой сложности не вызывал. Масса летного комплекта, за исключением ботинок, шлема и пистолета, прибавлялась к массе части тела летчика, действующей на кресло.

Ввиду малой массы брюк (около 0,3 кг) влияние ее распределения между ягодицами (опора на сиденье) и ногами (опора преимущественно на педали, пол) не учитывалось. Таким образом, суммарный прирост массы, действующей на кресло, составил 6,5 кг (63,7 Н). Поскольку толщина летного комплекта также незначительна, то поправка на увеличение расстояния от линии визирования до сиденья кресла за счет одежды и снаряжения также не делалась.

Применительно к зимнему варианту его масса, за исключением меховых унт/меховых сапог и меховых брюк, так же как и масса снаряжения – шлем, маска, НАЗ-И и личного оружия, всего 21 кг (205,8 Н), добавлялась к массе, действующей на кресло. Меховые брюки сидящего в кресле человека влияют на изменение общей массы, действующей на опорные поверхности, двояко. С одной стороны, за счет собственной массы они должны увеличивать этот вес. С другой стороны, из-за толстой меховой прокладки они смещают корпус человека вперед относительно спинки кресла, уменьшая тем самым величину части тела, опирающуюся на кресло (главным образом из-за смещения бедер).

Влияние зимнего снаряжения, в особенности меховых брюк, было неоднозначным и зависело от пропорций человека, в частности, соотношения длины торса и длины ног (оценивалось по кормическому индексу). Чем ниже кормический коэффициент (чем больше относительная длина ног), тем меньший прирост массы, действующей на кресло, регистрируется в эксперименте. Результаты экспериментов показаны на рис. 2. Толщина пакета зимнего снаряжения вызывала увеличение высоты глаз над сиденьем кресла на 0,9 см.

Полученные материалы позволяют перейти к построению практических задач, для чего необходимо учесть влияние геометрических характеристик кресла и снаряжения.

В качестве примера был построен набор исходных данных для проектирования амортизаторов применительно к креслу с геометрическими параметрами, соответствующими АК-2005 (угол установки сиденья кресла относительно горизонтали 7° , отклонение спинки от вертикали на 12°). Для решения этой задачи базовый набор исходных данных, полученных в исследованиях с летчиками, модифицировался следующим образом. В соответствии с результатами экспериментов с испытуемыми исходные данные о высоте глаз над поверхностью сиденья ($H_{гл-0}$) и части массы тела, опирающейся на кресло ($M_{мо-0}$), которые использовались для формирования базового набора типовых фигур, преобразовывались с использованием следующих коэффициентов: для высоты глаз – 0,982; для массы – 1,056. В результате была получена новая совокупность данных с преобразованными значениями

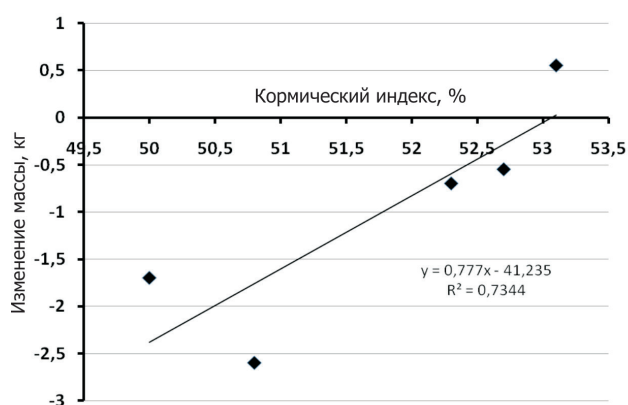


Рис. 2. Изменения веса части тела сидящего человека, опирающегося на кресло, при одевании меховых брюк в зависимости от кормического индекса

высоты глаз над поверхностью сиденья (Нгл-1) и части массы тела, опирающейся на кресло (Ммо-1).

Для учета влияния летного комплекта полетной одежды и снаряжения к значениям Ммо-1 прибавили, как это было показано выше, величину 6,5 кг. В результате получим ряд чисел со значениями Ммо-2 = (Ммо-1 + 6,5) кг. Поскольку пакет летней полетной одежды и снаряжения почти не влияет на изменение высоты глаз над сиденьем, воспользовались величинами Нгл-1 без изменений. Таким образом, была сформирована выборка для учета влияния антропометрических характеристик летчиков, одетых в летнее снаряжение, на проектирование амортизаторов кресла.

Зимний комплект более габаритный. Поправка для высоты глаз над сиденьем составляет 0,9 см. Воспользовались ею для корректировки величины высоты глаз над сиденьем применительно к нашей задаче, получили ряд данных со значениями Нгл-2 = (Нгл-1 + 0,9) см. Модификация показателя Ммо потребовала более сложной процедуры. Это связано с тем, что на него влияет не только чистый прирост массы зимнего полетного обмундирования и снаряжения, но и габаритные параметры, как это было продемонстрировано выше на примере меховых брюк. Роль габаритной составляющей учитывалась с помощью зависимости, представленной на рис. 2 и описываемой уравнением

$$\Delta = 0,777 K_n - 41,235,$$

где Δ – изменение части массы тела, опирающейся на кресло, кг; K_n – кормический индекс.

Итоговое значение Ммо-2 для каждого наблюдения представляло собой сумму поправки Δ , рассчитываемой для каждого отдельного летчика в соответствии с его ростом стоя и сидя, и 21 кг – величины, представляющей собой совокупную массу

одежды и снаряжения летчика, действующей непосредственно на кресло: Ммо-2 = (Δ + 21) кг.

Два массива данных (массив, описывающий условия применения летного комплекта, и массив, характеризующий условия использования зимнего комплекта) объединили в одну общую выборку. Анализ значений высоты глаз над сиденьем и части массы, опирающейся на кресло, из обобщенной выборки показал, что оба показателя варьируются по нормальному закону (для Нгл $A_s = 0,090$, $E_x = 0,173$, для Ммо $A_s = 0,070$, $E_x = -0,324$) и описываются следующими величинами: для Нгл $78,6 \pm 6,0$ см, для Ммо $79,7 \pm 12,1$ см.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве исходных данных для расчета нерегулируемого амортизатора и проектирования соответствующего противоударного кресла члена экипажа вертолета.

Так, для обеспечения заданного уровня травмобезопасности 95 % членов экипажей вертолетов следует ориентироваться на значения 95 перцентилы массы части тела человека, приходящейся на опорную поверхность кресла, и высоты глаз над сиденьем. Эти величины составят 99,7 кг и 78,6 см соответственно.

Однако использование единого, нерегулируемого амортизатора для полноценной защиты достаточной доли всех летчиков (90 или 95 % всей численности, причем одинаково успешно и самых легких, и самых тяжелых) связано с большими сложностями. В первую очередь, это обусловлено большой вариабельностью массы, опирающейся на кресло и создающей ту кинетическую энергию ($E = 0,5 mv^2$), которую должен поглотить амортизатор. Как правило, эффективное использование такого амортизатора требует большого амортизационного хода (работа амортизатора пропорциональна амортизационному ходу), что крайне редко можно реализовать в ограниченном пространстве кабины. Выходом из сложившейся непростой ситуации является применение регулируемых амортизаторов, свойства которых настраиваются в зависимости от характеристик члена экипажа. Для этого необходимо обосновать требования к регулируемым режимам работы таких амортизаторов, учитывающие вариабельность антропометрических признаков летного состава.

Модифицированные с учетом условий размещения летчиков значения высоты глаз над сиденьем и массы части тела сидящего человека, опирающегося на кресло, мало коррелируют друг с другом ($r = 0,371$) и должны рассматриваться как ортогональные признаки, зависящие от пропорций тела. Для описания этих особенностей в прикладной антропологии подробно разработана методология учета вариабельности размерных признаков, в том числе и различных пропорций тела для решения практических задач. Эта методология получила

Таблица

Эмпирическая частота встречаемости типовых фигур для разработки амортизаторов кресла АК-2005 для членов экипажей вертолетов, %

Высота глаз, см		Масса торса, кг									
Класс	Значение	Класс									
		Значение									
		46,8–53,6	53,7–60,4	60,5–67,2	67,3–74,0	74,1–80,8	80,9–87,6	87,7–94,4	94,5–101,2	101,3–108,0	108,1–114,8
		49,8	56,6	63,4	70,2	77,0	83,8	90,6	97,4	104,2	111,0
65,5–68,0	66,8	-	0,3 ^{Т0}	-	0,3 ^{Т0}	0,3 ^{Т0}	-	0,3 ^{Т0}	-	-	-
68,1–70,5	69,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70,6–73,0	71,8	0,3 ^{Т0}	0,7 ^{Т1}	2,6 ^{Т1}	1,3 ^{Т1}	1,0 ^{Т2}	0,3 ^{Т2}	-	-	-	-
73,1–75,5	74,3	-	1,6 ^{Т1}	2,6 ^{Т1}	4,2 ^{Т1}	3,9 ^{Т2}	4,2 ^{Т2}	1,6 ^{Т3}	0,3 ^{Т3}	0,3 ^{Т3}	-
75,6–78,0	76,8	-	0,7 ^{Т1}	1,6 ^{Т1}	2,9 ^{Т1}	4,2 ^{Т2}	4,9 ^{Т2}	2,0 ^{Т3}	1,0 ^{Т3}	0,3 ^{Т3}	-
78,1–80,5	79,3	-	0,3 ^{Т1}	2,0 ^{Т1}	4,2 ^{Т1}	7,1 ^{Т2}	7,5 ^{Т2}	3,3 ^{Т3}	2,9 ^{Т3}	0,7 ^{Т3}	-
80,6–83,0	81,8	0,3 ^{Т0}	0,7 ^{Т1}	2,3 ^{Т1}	1,0 ^{Т1}	4,2 ^{Т2}	2,9 ^{Т2}	3,9 ^{Т3}	2,3 ^{Т3}	0,3 ^{Т3}	0,3 ^{Т0}
83,1–85,5	84,3	-	-	0,7 ^{Т1}	0,7 ^{Т1}	0,7 ^{Т2}	1,3 ^{Т2}	1,0 ^{Т3}	0,3 ^{Т3}	0,7 ^{Т3}	-
85,6–88,0	86,8	-	-	-	0,3 ^{Т0}	-	0,3 ^{Т2}	0,7 ^{Т3}	1,0 ^{Т3}	0,3 ^{Т3}	0,3 ^{Т0}
88,1–90,5	89,3	-	-	-	0,3 ^{Т0}	0,3 ^{Т0}	0,3 ^{Т0}	0,3 ^{Т0}	-	0,3 ^{Т0}	0,3 ^{Т0}

Примечание. Масса торса – часть массы тела, опирающейся на кресло; высота глаз – высота глаз над опорной поверхностью сиденья. Т0–Т3 – группы с разными типовыми фигурами.

название размерной типологии [6]. Существенным ее элементом является построение так называемых типовых фигур – фигур, которые характеризуются выбранными ведущими признаками [6]. В нашем случае в качестве главных признаков выступают модифицированные масса части тела членов экипажа, воздействующая на кресло, и высота глаз летчиков над опорной поверхностью сиденья. В пользу этого выбора, помимо практического значения, говорит независимость (ортогональность) этих признаков. Для обеспечения конструкторов исходными антропометрическими данными были построены типовые фигуры, как это было показано в ходе построения базового набора типовых фигур. Полученный результат приведен в таблице. Ячейки таблицы, образованные пересечением столбцов и строк с соответствующими величинами ведущих признаков, обозначают потенциально возможные типовые фигуры. Цифры внутри ячеек показывают частоту встречаемости (в %) данной типовой фигуры.

Представленная система типовых фигур пригодна для практического использования. Так, например, для трехступенчатой регулировки нами предложены 3 группы типовых фигур примерно одинаковой численности, каждой из которых будет соответствовать тот или иной режим работы амортизатора. В таблице эти группы обозначены индексами Т1, Т2, Т3. 15 типовых фигур (см. табл.) с индексом Т0, общая частота которых среди летного состава равна 4,5 %, исключены как относительно редко встречающиеся. Подобное исключение не противоречит приведенному выше подходу, поскольку оставшаяся часть членов экипажа, для которых будет разрабатываться трехступенчатый амортизатор, охватывает 95,5 % всей группы. Иными словами, работа такого амортизатора позволит обеспечить травмобезопасные условия аварийного приземления вертолетов для 95,8 % летного состава.

Левая группа типовых фигур (с индексом Т1) охватывает наиболее легких и низкорослых летчиков. За счет того, что максимальное расстояние от глаз до сиденья меньше, чем в 2 других группах (84,3 и 86,8 см соответственно) и, следовательно, расстояние между нижним краем сиденья кресла и полом кабины больше, возможный амортизационный ход также будет больше. Для обеспечения противоударной защиты этой группы требуется относительно небольшая работа амортизатора. Иными словами, левая группа должна использоваться для расчета наиболее мягкого режима работы амортизатора. Напротив, в правую группу (с индексом Т3) входят типовые фигуры, описывающие летчиков с наибольшей массой части тела, опирающейся на кресло, наибольшим торсом. Это значит, что амортизатор противоударного кресла для обеспечения травмобезопасности члена экипажа вертолета должен работать в самом жестком режиме и поглотить наибольшую энергию. Средняя группа типовых фигур (с индексом Т2) занимает промежуточное положение и может служить в качестве исходных данных для расчета промежуточного режима работы амортизатора кресла.

Для того чтобы каждый из режимов работы амортизатора мог надежно обеспечить защиту летчиков, характеристики которых описываются теми или иными типовыми фигурами из соответствующего диапазона регулировок, по нашему мнению, при проектировании амортизатора следует ориентироваться на типовую фигуру с самыми неблагоприятными сочетаниями ведущих признаков в каждом диапазоне. Так, в группе наиболее легких и низкорослых летчиков (левый диапазон, см. табл.) – это фигура с массой 70,2 кг и высотой глаз над сиденьем 84,3 см, в группе с наибольшей массой и длинным торсом (правый диапазон, см. табл.) – фигура с массой 104,2 кг и высотой глаз над сиденьем 86,8 см, в средней группе – 83,8 кг и 86,8 см соответственно.

Аналогичным образом можно разбить всю совокупность типовых фигур для расчета 5 или иного числа режимов работы амортизаторов противоударных кресел членов экипажей вертолетов.

Выводы

1. Основными антропометрическими признаками, необходимыми для проектирования амортизаторов кресел членов экипажа вертолетов, являются масса части тела человека, воздействующая на опорную поверхность кресла в позе сидя, и высота глаз над поверхностью сиденья.

2. Нерегулируемый амортизатор кресла для обеспечения противоударной защитой 95 % членов экипажа вертолетов должен разрабатываться исходя из величины массы тела летчика, опирающегося

на опорные поверхности, 99,7 кг и высоты глаз над сиденьем 78,6 см.

3. Для эффективной противоударной защиты членов экипажа вертолетов целесообразно разрабатывать амортизаторы, настраиваемые в зависимости от характеристик размещаемого в амортизационном кресле летчика. Оптимальным способом учета антропометрических показателей членов экипажа для такого проектирования является построение типовых фигур летного состава с учетом применяемого снаряжения и геометрических особенностей кресла.

4. Разработана типология типовых фигур для проектирования амортизаторов кресел членов экипажа вертолетов с учетом особенностей размещения и применяемого в полете снаряжения. Ведущими признаками типовых фигур являются масса части тела человека, воздействующая на опорную поверхность кресла в позе сидя, и высота глаз над поверхностью сиденья.

5. Разработана система типовых фигур для проектирования регулируемых амортизаторов кресел членов экипажа вертолетов. В качестве примера показана возможность использования этой системы для формирования антропометрических требований в интересах разработки амортизатора кресла АК-2005 с 3 режимами регулировки.

Список литературы

1. Эргономические технологии разработки и испытаний вертолетов «Ми» / А.Г. Самусенко, Г.П. Ступаков, А.В. Чунтул, ред. М., 2012.
Ergonomic technology for designing and testing the helicopters «Mi» / A.G. Samusenko, G.P. Stupakov, A.V. Chuntul, eds. Moscow, 2012.
2. Строкина А.Н., Пахомова В.А. Антропо-эргonomический атлас. М., 1999.
Strokina A.N., Pakhomova V.A. Anthropologic and ergonomic atlas. Moscow, 1999.
3. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология: Учеб. М., 1991.
Khrisanova E.N., Perevozchikov I.V. Anthropology: Textbook. Moscow, 1991.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пос. для биологов спец. вузов. – М.: Высшая школа, 1990. – 352с.
Lakin G.E. Biometrics: Guidebook for biologists of specialized universities. Moscow, 1991.
5. Барер А.С., Васюта В.Д., Ляпин В.А. Антропометрия и биомеханические характеристики тела человека. М., 1986.
Barer A.S., Vasyuta V.D., Lyapin V.A. Anthropometry and biomechanical characteristics of human body. Moscow, 1986.
6. Конопальцева Н.М., Волкова Е.Ю., Крылова И.Ю. Антропометрия индивидуального потребителя. Основы прикладной антропологии и биомеханики: Лабораторный практикум. М., 2006.

Konopaltseva N.M., Volkova E.Yu., Krylova I.Yu. Anthropometry of individualized consumer. Basic principles of anthropology and biomechanics: laboratory practicum. Moscow, 2006.

Поступила 25.03.2016

ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF FLIGHT PERSONNEL FOR DESIGNING DAMPERS FOR SHOCKPROOF SEATS OF HELICOPTER CREWS

Moiseev Yu.B., Ignatovich S.N., Strakhov A.Yu.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 30–36

The article discusses anthropometric design of shockproof pilot seats for state-of-the-art helicopters. Object

of the investigation was anthropometric parameters of the helicopter aviation personnel of the Russian interior troops. It was stated that the body parameters essential for designing helicopter seat dampers are mass of the body part that presses against the seat in the seating position, and eye level above the seat surface. An uncontrolled seat damper ensuring shockproof safety to 95 % helicopter crews must be designed for the body mass contacting the seat of 99.7 kg and eye level above the seat of 78.6 cm. To absorb shock effectively, future dampers should be adjustable to pilot's body parameters. The optimal approach to anthropometric design of a helicopter seat is development of type pilot's body models with due account of pilot's the flight outfit and seat geometry. Principle criteria of type models are body mass and eye level. The authors propose a system of type body models facilitating specification of anthropometric data helicopter seat developers.

Key words: flight personnel anthropometry, shockproof protection of helicopter crew, shockproof seat.

УДК 613.693 + 617.7-001.15

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА В УСЛОВИЯХ ГЕРМОКАМЕРЫ С РЕГУЛИРУЕМЫМИ ПАРАМЕТРАМИ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Смолевский А.Е.¹, Цапенко И.В.², Лантух Е.П.², Назарова Г.А.³, Манько О.М.¹, Зуева М.В.², Нероев В.В.², Ушаков И.Б.⁴

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

²Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России

³Офтальмологический центр «Доктор Визус», Москва

⁴Федеральное медико-биологическое агентство, Москва

E-mail: olgamanko@list.ru

Представлены результаты исследований психофизиологического и морфофункционального состояния зрительного анализатора человека после 11-суточного воздействия динамического светодиодного освещения в условиях гермокамеры. Комплексное офтальмологическое обследование 8 добровольцев-мужчин в эксперименте не выявило значимого негативного влияния искусственного динамического светодиодного освещения на орган зрения при краткосрочном (до 11 сут) воздействии, однако наблюдалось снижение психофизиологических характеристик функциональной активности зрительного анализатора. Регистрируемое в эксперименте снижение запаса относительной аккомодации, сужение периферических полей зрения на зеленый и синий цвета могут быть обусловлены развитием астенопии (зрительного утомления) в условиях замкнутого пространства. В электрофизиологических исследованиях обнаружено изменение зрительных вызванных потенциалов на реверсивный паттерн, которое выражалось в раздвоении пика P100. Отмеченный феномен может отражать темпоральное разобщение активности зрительных каналов или изменение их временных характеристик, обусловленное специфическими условиями искусственной световой среды.

Ключевые слова: гермокамера, светодиодное освещение, зрительная система, астенопия, электроретинограмма, зрительные вызванные потенциалы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. С. 37–42.

DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-5-37-42

Известно, что состояние активности зрительного анализатора человека во многом определяет уровень общей работоспособности и зависит от качества светотехнической обстановки. Качество световой среды особенно важно для персонала, работающего в условиях искусственного освещения и испытывающего экстремальные психологические нагрузки (экипажи космических кораблей и подводных лодок).

За минувшее десятилетие в России широкое распространение получили светодиодные источники света (СД ИС), имеющие ряд преимуществ, важных для использования в гермообъектах: низкое энергопотребление – не более 50 % от потребления люминесцентных ламп; долгий срок службы – до 50 000 ч; ударная и вибрационная устойчивость; чистота и разнообразие цветов; экологическая и пожарная безопасность; отсутствие акустических и радиопомех. Одним из достоинств СД ИС является возможность создания динамического освещения, путем регулирования спектрально-цветовых и яркостных характеристик. Это позволило на базе ИМБП РАН разработать и апробировать концепцию динамического СД освещения с целью оптимизации психофизиологического состояния и профилактики десинхроноза [1–6]. Особенностью СД освещения является избыточное излучение в синей области спектра, что среди психофизиологов трактуется неоднозначно в вопросе безопасности СД ИС для здоровья и, в частности, для морфофункционального состояния зрительной системы [7–10].

Цель данного исследования – оценка воздействия светодиодного освещения с варьируемыми во времени спектрально-энергетическими характеристиками на функциональное состояние зрительного анализатора.

Методика

В обследовании принимали участие 8 добровольцев-мужчин, в возрасте от 26 до 43 лет. Исследования выполнялись до и после 11-дневного круглосуточного пребывания в гермокамере с регулируемым параметрами среды обитания. Обследуемые не имели системных заболеваний наследственного, сосудистого, нейродегенеративного или иного характера и соответствовали критериям допуска к гермокамерным испытаниям.

Таблица 1

Алгоритм имитации светлого времени суток

Моделируемое время суток	Длительность светового воздействия, мин	Коррелированная цветовая температура, К
Предрассветные сумерки	60	2200 ± 200
Утро при ясной погоде	120	4000 ± 400
Ясная погода	300	5000 ± 500
Облачный покров	120	8000 ± 800
Ясная погода	180	5000 ± 500
Вечер при ясной погоде	120	4000 ± 400
Вечерние сумерки	60	2200 ± 200.

Таблица 2

Сравнительные результаты исследований показателей функционального состояния зрительного анализатора

№ исп.	Период исследования (до и после воздействия)	ЗОА, диоптр.	КЧСМ, Гц, OD/OS*	СГПЗ**, Синий, угл. град., OD/OS*	СГПЗ**, Зеленый, угл. град., OD/OS*
1	До	3,0	42/42	200/198	120/188
	После	2,75	42/42	190/185	115/162
2	До	1,0	40/40	190/220	125/120
	После	0,75	38/39	180/210	105/100
3	До	1,5	42/42	275/190	135/145
	После	1,5	40/41	250/165	130/135
4	До	2,5	40/40	165/180	105/115
	После	2,5	41/40	160/175	90/105
5	До	0	38/39	215/180	110/100
	После	0	38/38	210/175	95/90
6	До	1,5	45/45	190/195	105/100
	После	0,75	42/42	175/180	100/100
7	До	2,0	41/41	190/180	110/105
	После	1,5	41/41	195/175	100/90
8	До	2,5	40/40	125/140	100/90
	После	1,75	40/40	110/100	105/90

Примечание: * OD/OS (oculus dexter/oculus sinister) – правый глаз/левый глаз; ** СГПЗ – суммарная граница поля зрения.

Программа экспериментальных исследований с участием человека по уровню научной обоснованности, достаточности мероприятий по организации медицинского контроля и обеспечению безопасности была признана соответствующей нормам биомедицинской этики и одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 367 от 31.07.2014 г.). Риск и дискомфорт при проведении исследования определен как минимальный.

Для освещения гермокамеры использовались светодиодные светильники с варьируемыми по времени спектрально-энергетическими

характеристиками. Уровни создаваемой ими освещенности находились в диапазонах, соответствующих нормативным требованиям ГОСТ Р 50804-95 «Среда обитания космонавта в пилотируемом космическом аппарате. Общие медико-технические требования». Варьирование спектрально-энергетических характеристик светильников позволило моделировать суточную динамику параметров освещения, максимально приближенную к естественным условиям (табл. 1).

Между основными режимами освещения, представленными в табл. 1, осуществлялся плавный

переход в течение 20–30 мин. Осевая сила света каждого светильника составляла не менее 100 кд при имитации рассветных и вечерних сумерек и не менее 150 кд при остальных режимах. Общая продолжительность светлого времени суток в гермокамере составила 18 ч, что близко соответствует дню 15 мая климатической зоны средней полосы России. Суммарная (за 24 ч) абсолютная погрешность по всем режимам освещения не превышала 20 мин, относительная – составила менее 1,5 %.

Комплексное обследование включало: оценку резерва аккомодации – запаса относительной аккомодации (ЗОА), визометрию, биомикроскопию, непрямую бинокулярную офтальмоскопию, компьютерную тонометрию, компьютерную периметрию, оптическую когерентную томографию (ОСТ), исследование критической частоты слияния мельканий (КЧСМ). Все методики выполнялись до и после экспериментального воздействия. Четверым добровольцам дополнительно проводилось электрофизиологическое обследование – электроретинография (ЭРГ). Для исключения влияния циркадных ритмов на параметры функциональной активности зрительного анализатора, фоновые и тестовые измерения хроматического периферического поля зрения, ЗОА, КЧСМ и внутриглазного давления (ВГД) проводились в одно и то же время суток – с 10 до 11 ч.

В ходе исследования применялись методики и диагностическая аппаратура, соответствующие стандарту EN ISO 8596 (Европейский стандарт «Оптика офтальмическая»).

Компьютерная статическая периметрия на белый, синий и зеленые цвета проводилась на проекционном периметре открытого типа AP-5000C KOWA (Япония). Результат оценивался по количественной динамической оценке суммарных границ полей зрения (СГПЗ) по 8 меридианам, рассчитанным по результирующей изоптеры пороговой программы на цветовые стимулы.

Электрофизиологическое исследование зрительного анализатора включало оценку электроретинограммы (ЭРГ), проводимую в соответствии с протоколами стандартов Международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV) с помощью диагностической системы RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). Были исследованы такие виды электроретинограммы (ЭРГ) как зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), паттерн-ЭРГ (ПЭРГ), ганцфельд ЭРГ, мультифокальная ЭРГ (мф-ЭРГ).

Для оценки эффектов длительного воздействия светодиодного излучения на функцию всей популяции нейронов сетчатки (фоторецепторов, биполярных, амакриновых и ганглиозных клеток), регистрировался также комплекс ганцфельд ЭРГ на диффузные стимулы. Комплекс ЭРГ включал скотопический палочковый ответ, максимальную ЭРГ,

осцилляторные потенциалы (ОП), колбочковую ЭРГ и фотопическую ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц.

Регистрировали мультифокальную ЭРГ (мф-ЭРГ) [11], комплекс ганцфельд ЭРГ (McCulloch D.L. et al., 2015), паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) (Bach M. et al., 2013) на черно-белые шахматные паттерны размером 16' и 48' и ЗВКП на реверсивный паттерн с угловым размером ячеек 1° и 16' [12]. Мультифокальная ЭРГ (мф-ЭРГ) [11], комплекс ганцфельд ЭРГ (McCulloch D.L. et al., 2015), паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) (Bach M. et al., 2013) исследованы на черно-белые шахматные паттерны размером 16' и 48' и ЗВКП на реверсивный паттерн с угловым размером ячеек 1° и 16' [12].

Результаты и обсуждение

В табл. 2–3 представлены результаты офтальмологического обследования и комплекса электрофизиологических исследований до и после пребывания добровольцев в гермокамере в условиях динамического светодиодного освещения.

Фоновые значения исследуемых параметров зрительного анализатора соответствовали возрастной норме, однако со стороны органа зрения у каждого участника эксперимента имелись некоторые особенности, которые могли повлиять на результаты исследования. Указанные отклонения (табл. 2) учитывались при анализе полученных результатов.

После гермокамерного испытания статистически значимых изменений большинства исследуемых морфофункциональных показателей работы зрительного анализатора выявлено не было. За время исследования острота зрения с коррекцией значительно не изменилась. Уровень ВГД у всех исследуемых оставался в пределах нормы. При проведении ОСТ достоверно значимых изменений толщины нейроретинального слоя макулярной зоны выявлено не было. Небольшое снижение КЧСМ (с 42 до 38 Гц) установлено у добровольца № 2.

У испытуемых отмечалось значимое ($p < 0,01$, парный критерий Т Вилкоксона, $n = 16$) сужение СГПЗ на синий и зеленый цвета по сравнению с фоновыми показателями. Сужение СГПЗ на синий цвет составило в среднем 12,40 (или -8,1 % от фонового значения), что превышает границы физиологической лабильности (100) на 2,40. Сужение СГПЗ на зеленый цвет составило в среднем 10,10 (или -8,2 % от фонового значения), что соответствует нижней границе нормы физиологической лабильности. Также было выявлено значимое ($p < 0,01$, парный критерий Т Вилкоксона, $n = 8$) снижение ЗОА в среднем на 0,25 дптр (или -17 % от фонового значения).

Снижение показателей психофизиологической активности зрительного анализатора анализатора (ЗОА, границы хроматических полей зрения (СГПЗ), КЧСМ) может быть обусловлено развитием

Таблица 3

Паттерн электроретинограмма (ПЭРГ) и зрительные вызванные корковые потенциалы на реверсирующий паттерн (ЗВП)

№ исп.	ВП	Транзиентная ПЭРГ										Стационарная ПЭРГ		P100 ЗВП на реверсирующий паттерн			
		Транзиентная ПЭРГ 0,8°					Транзиентная ПЭРГ 0,3°					0,3°	16°	1°, P ¹ /P ²		0,3°, P ¹ /P ²	
		P50 А	P50 Тк	N95 А	N95 Тк	P50 А	P50 Тк	N95 А	N95 Тк	P50 А	P50 Тк			А	Тк	А	Тк
1	Параметры											А	А				
	До OD	6,91	48,3	10,9	81,7	4,04	55,7	5,84	98,3	4,48	12,7	4,48	12,7	10,6	120,4	2,91	122,7
	До OS	7,36	52,8	11,3	96,5	3,18	50,4	3,39	95,5	4,79	10,4	4,79	10,4	9,04	118,6	6,41	120,9
	После OD	10,5	53,9	11,2	101,4	7,59	55,7	9,91	105,7	8,47	14	8,47	14	5,2 / 0,55	89,2 / 145	2,24 / 0,8	91,6 / 122,7
	После OS	11,6	52,1	15	108,1	12,2	55,3	13,3	105,3	14	15,1	14	15,1	10,2	101	5,87 / 6,52	98,6 / 123,9
	До OD	6,21	50,4	5,79	88,4	2,66	50	4,08	92,3	2,6	4,8	2,6	4,8	9	118	4	81
2	До OS	7,57	51,1	7,18	87,7	4,7	54,6	3,56	92,6	2,7	6	2,7	6	4	127,4	3	130,9
	После OD	3,63	50,4	4,11	108,1	1,41	58,1	2,1	111,8	5	7,41	5	7,41	6,11 / 5,42	112,1 / 165,6	4,86	112,7
	После OS	5,38	50,7	6,29	108,1	1,74	56	2,33	98,3	6,1	6,5	6,1	6,5	7, 45	107,4	3,94 / 4,87	101,6 / 121,5
3	До OD	6,88	53,9	8,71	108,5	4,22	54,2	5,62	97,9	5,56	6,66	5,56	6,66	4,92	129,2	7,09	113,9
	До OS	7,96	52,5	10	89,8	6,59	54,6	8,3	96,9	7,14	8,85	7,14	8,85	6,55	121,5	3,62	114,5
	После OD	7,72	57,1	7,23	98,3	6	50	7,15	89,5	6,26	7,09	6,26	7,09	3,74	101	3,85 / 4,5	106,3 / 139,1
4	После OS	9,41	55,3	11,4	117,3	7,99	60	9,36	94,4	8,03	9,37	8,03	9,37	8,28	113,3	6,84 / 8,11	123,3 / 156,2
	До OD	9,33	53,2	12,5	92,6	8,57	53,5	10,6	96,9	8,63	9,94	8,63	9,94	9,86	95,7	7,54	115,7
	До OS	12,7	49,3	16,0	92,6	11,6	53,5	13,9	97,6	11	8,81	11	8,81	6,58	104,5	8,52	113,3
	После OD	9,44	52,5	11,5	108,8	8,78	53,9	9,91	98,3	9,33	9,45	9,33	9,45	8,81	100,4	6,65 / 11,7	107,4 / 150,9
	После OS	11,9	52,1	14,9	104,6	8,58	51,4	9,69	87,7	9,27	13,6	9,27	13,6	10,2 / 7,6	96,3 / 146,8	4,23 / 3,98	97,5 / 135,6

астенопии центрального генеза, вызванной спецификой функционального состояния ЦНС в условиях замкнутого пространства. Выявленные признаки астинопии — снижение ЗОА, вероятно связаны с периферическими механизмами регуляции оптической системы, напряжением аккомодации из-за усиления хроматической оптической аберрации, вызванной повышенным содержанием синего спектра, характерного для спектрального состава светодиодных источников света, что требует дальнейшего изучения.

При регистрации паттерна ЗВП не выявлено выраженного влияния световой экспозиции на амплитуду ответов (табл. 3). Но после пребывания в гермокамере у всех испытуемых обнаружено раздвоение пика P100, который имел W-образную форму, отсутствующую до начала испытаний.

Форма волнового комплекса паттерна ЗВП, как правило, имеет малую изменчивость у здоровых лиц. W-образная морфология компонента P100 ЗВП нередко выявляется как индивидуальная особенность человека, но при этом уменьшение частоты стимуляции от 2 до 1 Гц, обычно преобразует форму W в обычный пик P100. Как правило, изменяя частоту реверса деталей паттерна и их углового размера, можно манипулировать формой ответа, конвертируя W-образную морфологию в обычный пик P100 [13]. Однако участники эксперимента приобрели W-образную форму пика P100 только после завершения испытаний. Она была характерна главным образом для мелких паттернов. При этом, латентность 1-го субкомпонента раздвоенного пика P100 (P^1) была несколько меньше, чем время кульминации P100 до экспозиции к излучению СД ламп, а латентность 2-го субкомпонента (P^2) его превышала.

Вероятно, проявление раздвоения пика P100 может отражать разобщение зрительных каналов, имеющих разную скорость передачи импульсов от ганглиозных клеток сетчатки в латеральное коллатеральное тело и затем в первичную зрительную кору и разную скорость обработки зрительной информации. Нельзя исключить, что малая адаптация, вызванная непривычно длительной и интенсивной световой экспозицией здорового человека, проявляется нарушением коррелированной активности субпопуляций нейронов в зрительной коре, нарушение синхронизированной активности которых может также приводить к изменению формы суммарной вызванной активности зрительной коры. Кроме того, этот феномен, по крайней мере частично, может также быть связан с активацией альтернативных зрительных путей, например, через подушку (retino-pulvino-cortical pathways) [14], при длительной экспозиции к излучению, в спектре которого имеется значительная компонента синей области спектра.

ПЭРГ — ответ сетчатки на паттерн реверсирующего контраста, в котором содержится информация о макулярной области и ганглиозных клетках сетчатки. При модуляции паттерна во времени (черные и белые ячейки или полосы меняются местами) сохраняется постоянная средняя яркость тестового поля. ПЭРГ возникает в основном в ганглиозных клетках и их аксонах, хотя частично зависит также от функции клеток, передающих к ним зрительный сигнал (фоторецепторов и биполярных клеток). В данном исследовании (табл. 3) амплитуда P50 компонента транзистентной ПЭРГ незначительно снизилась при возрастании латентности у одного испытуемого (№ 2), возросла для всех стимулов у участника № 1 в амблиопичном и в парном глазу, и в двух случаях практически не изменилась. У участников № 1 и № 2 также отмечено умеренное замедление пиковой латентности компонента N 95.

Ганцфельд ЭРГ на стандартные короткие вспышки регистрировали у трех из четырех испытуемых (табл. 3). Изменение электрогенеза сетчатки включало возрастание амплитуды скотопических видов ЭРГ у двоих испытуемых и снижение на 20–40 % от исходных значений у одного участника. Возрастание амплитуды b-волны палочкового ответа и ОП было наибольшим для амблиопичного глаза (более чем в два раза). Практически отсутствовали изменения фотопических ЭРГ-ответов.

В мультифокальных исследованиях абсолютные значения плотности и амплитуды P^1 мф-ЭРГ ответов у всех участников исходно находились на нижней границе нормы или ниже ее. После длительного пребывания испытуемых в варьируемой световой среде, создаваемой СД освещением, не выявлено общих закономерностей в топографии изменений локальных ответов сетчатки характерных для всех четырех испытуемых. Индивидуальные альтерации амплитуды, плотности и пиковой латентности пика P^1 мф-ЭРГ, как правило, не превышали границ ожидаемой индивидуальной вариабельности параметров ретинальной физиологической активности.

Выводы

1. В процессе 11-дневных гермокамерных испытаний в условиях искусственного динамического светодиодного освещения морфологических изменений зрительного анализатора не выявлено.

2. Отмечено снижение психофизиологической активности зрительного анализатора по таким показателям как ЗОА, границы хроматических полей зрения, КЧСМ.

3. При исследовании зрительных вызванных потенциалов выявлен феномен раздвоения пика P100, что косвенно указывает на темпоральное разобщение активности различных зрительных каналов или

ослабление коррелированной нейрональной активности мозга.

4. Светодиодное освещение с высокой КЦТ может оказывать как позитивное, так и негативное влияние на топографию ретиальной активности и ЗВП, что, по-видимому, зависит от исходного состояния темпорального зрительного процессинга.

Список литературы

1. CEI/IEC 62471:2006. Photobiological safety of lamps and lamp systems // International Standard. 2006.
2. Dorfman A.L., Joly S., Hardy P. et al. The effect of oxygen and light on the structure and function of the neonatal rat retina // Documenta Ophthalmologica. 2009. № 118. P. 37–54.
3. Huang Y.Y., Chen A.C., Carroll J.D., Hamblin M.R. Biphasic dose response in low level light therapy // Dose-Response. 2009. V. 7. № 4. P. 358–383.
4. Зуева И.В., Иванина Т.А. Повреждающее действие видимого света на сетчатку в эксперименте (электрофизиологические и электронномикроскопические исследования) // Вестн. офтальмологии. 1980. № 4. С. 48–51.
5. Зуева И.В., Иванина Т.А. The damaging effect of visible light on the retina in the experiment (electrophysiological and electron microscopic studies) // Vestnik oftal'mologii. 1980. № 4. P. 48–51.
6. Аладов А.В., Закгейм А.Л., Мизеров М.Н., Черняков А.Е. О биологическом эквиваленте излучения светодиодных и традиционных источников света с цветовой температурой 1800–10000 К // Светотехника. 2012. № 3. С. 7–10.
7. Аладов А.В., Закгейм А.Л., Мизеров М.Н., Черняков А.Е. About the biological equivalent of the emission of LED and traditional light sources with a color temperature of 1800–10000 K // Svetotekhnika. 2012. № 3. P. 7–10.
8. Корсакова Е.А., Слезин В.Б., Шульц Е.В. и др. Воздействие белого света с варьируемой цветовой температурой на электроэнцефалограмму человека // Вестн. новых медицинских технологий. 2012. Т. 9 № 4. С. 30–33.
9. Корсакова Е.А., Слезин В.Б., Шульц Е.В. et al. Effect of white light with variable color temperature to a human electroencephalogram // Vestnik novykh meditsinskikh tehnologiy. 2012. V. 9 № 4. P. 30–33.
10. Островский М.А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза и системы защиты от такого повреждения // Усп. биологической химии. 2005. № 45. С. 173–204.
11. Островский М.А. Molecular mechanisms of the damaging effect of light on the structure of the eye and the system of protection against such damage // Uspekhi biologicheskoy khimii. 2005. № 45. P. 173–204.
12. Зак П.П., Островский М.А. Потенциальная опасность освещения светодиодами для глаз детей и подростков // Светотехника. 2012. № 3. С. 4–6.

Zak P.P., Ostrovskiy M.A. The potential danger of LED lighting for the eyes of children and adolescents // Svetotekhnika. 2012. № 3. P. 4–6.

9. Ham W.T., Mueller H.A., Sliney D.H. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light // Nature. 1976. V. 260. № 5547. P. 153–155.

10. Kitchel E. The effects of blue light on ocular health // J. Vis. Impair. and Blindness. 2000. V. 94 № 6. P. 357–361.

11. Hood D.C., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 ed.) // Documenta Ophthalmologica. 2012. № 124. P. 1–13.

12. Odom J.V., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update) // Ibid. 2010. № 120. P. 111–119.

13. Chiappa K.H. Evoked potential in clinical medicine. Philadelphia, 1982.

14. Maunsell J.H.R. Functional visual streams // Curr. Opinion in Neurobiol. 1992. № 2. P. 506–510.

Поступила 06.11.2015

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF DYNAMIC LIGHT-EMITTING DIODE ILLUMINATION ON THE FUNCTIONAL STATE OF VISUAL ANALYZER IN AN ENVIRONMENTALLY CONTROLLED CHAMBER

Смолеевский А.Е., Цапенко И.В., Лантух Е.П., Назарова Г.А., Манько О.М., Зуева М.В., Нероев В.В., Ушаков И.Б.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 37–42

The paper reports the results of studying morphology and functioning of the visual analyzer of 8 male subjects following 11 days under dynamic light-emitting diode illumination. A comprehensive eye examination did not reveal any significant negative effect of the short-term exposure to the artificial light; however, physiological characteristics of the visual analyzer function were impaired. Loss of relative accommodation, narrowing of the peripheral vision fields for the green and blue could be linked with asthenopia (visual fatigue) developing in closed space. Electrophysiological investigations discovered a P100 bifurcation which devidence that morphology of ocular evoked potentials changed for the reverse pattern. The phenomenon may be representative of a temporal discord of visual channels or a change in their temporal characteristics caused by the specific artificial illumination.

Key words: chamber, visual system, electroretinogram, ocular evoked potentials, light-emitting diode illumination.

УДК 612.842.6:612.76

ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ ГИДРОДИНАМИКИ ГЛАЗА В УСЛОВИЯХ КРАТКОВРЕМЕННОГО АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Гиззатуллина Е.А., Брындина И.Г.

«Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

E-mail: pinport@mail.ru

У 9 взрослых добровольцев исследованы внутриглазное давление (ВГД) и гидродинамика глаза (коэффициент легкости оттока C и продукция камерной влаги F) при моделировании эффектов гипогравитации путем перевода тела из горизонтального в антиортостатическое положение (АНОП) под углом -15° к поверхности. В положении лежа и АНОП обследуемые находились по 10 мин. ВГД измеряли по Маклакову (тонометр 5 г), C и F – с помощью упрощенной тонографии по Нестерову. Параллельно измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) в положении сидя, лежа и АНОП. При АНОП выявлено повышение ВГД на 10,3 % ($p < 0,05$), снижение C на 48,9 % ($p < 0,05$) и недостоверная тенденция к снижению F на 38,3 % ($p > 0,05$). Увеличение коэффициента Беккера на 116 % ($p < 0,05$) могло свидетельствовать о взаимосвязи повышения офтальмотонуса с нарушением оттока камерной влаги. В АНОП наблюдали также повышение диастолического АД и уменьшение ЧСС. Полученные результаты позволяют предположить, что непродолжительное пребывание в АНОП приводит к повышению ВГД не только за счет увеличения кровенаполнения сосудов хориоидеи, но и за счет замедления оттока внутриглазной жидкости. Тенденция к снижению образования внутриглазной жидкости может быть компенсаторной реакцией на увеличение ВГД.

Ключевые слова: внутриглазное давление, гидродинамика глаза, антиортостаз.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 43–46.

DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-5-43-46

В последние годы изучение влияния гипогравитации на состояние зрительного анализатора человека в космосе приобрело большое значение в связи с обнаружением у некоторых астронавтов нарушений зрительных функций в рамках так называемого VIIP-синдрома (Vision Impairment and Intracranial Pressure) [1]. Одна из гипотез, объясняющих развитие таких нарушений, ассоциирует VIIP-синдром с краниальным перераспределением жидких сред в организме человека, что приводит к повышению внутричерепного и внутриглазного (ВГД) давления [2]. Соответствующие изменения

были обнаружены на земных моделях гипогравитации, в частности, при переводе тела из ортостатического или горизонтального в антиортостатическое положение (АНОП). Считается, что одним из механизмов быстрого повышения офтальмотонуса при АНОП является увеличение кровенаполнения сосудистой оболочки глаза [3]. Вторым механизмом может быть изменение внутриглазной гидродинамики (образования и оттока камерной влаги). В исследовании авторов работы [4] не было найдено изменений показателей оттока камерной влаги у добровольцев при переводе из вертикального положения в горизонтальное. Однако работ, направленных на изучение гидродинамики глаз у человека при моделированной гипогравитации и тем более в условиях реального космического полета (КП), в доступной литературе мы не обнаружили.

Мы предположили, что в развитии офтальмогипертензии при гипогравитации может иметь значение нарушение гидродинамики глаз в связи с повышением гидростатического давления на путях оттока камерной влаги в условиях краниального перераспределения крови. В данном исследовании проведена проверка этой гипотезы.

Методика

В исследовании приняли участие 9 здоровых некурящих мужчин в возрасте от 18 до 22 лет. Исследование одобрено Комитетом по этике Ижевской государственной медицинской академии. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Воздействию предшествовало стандартное офтальмологическое обследование, включавшее определение остроты центрального зрения по таблице Ландольта, авторефрактометрию на узкий зрачок (авторефрактометр Huvits 7000), биомикроскопию и офтальмоскопию. Острота центрального зрения испытуемых колебалась в пределах от 0,9 до 1,3, у всех наблюдалась эметропическая рефракция на узкий зрачок. Уровень истинного ВГД (P_o) определяли с помощью тонометра Маклакова 5 г в положении лежа на спине и при опущенном

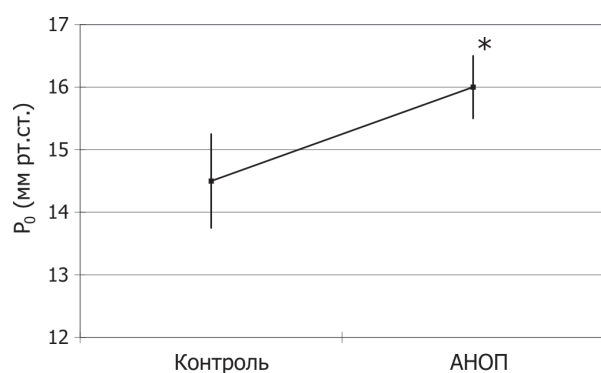


Рис. 1. Изменение внутриглазного давления (P_0) через 5 мин пребывания в АНОП с наклоном -15° к горизонтали. Здесь и на рис. 2, 3 данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. * – $p < 0,05$ в сравнении с данными, полученными в положении лежа на спине (контроль)

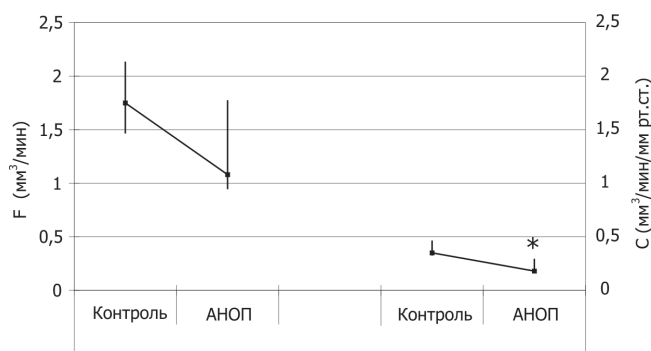
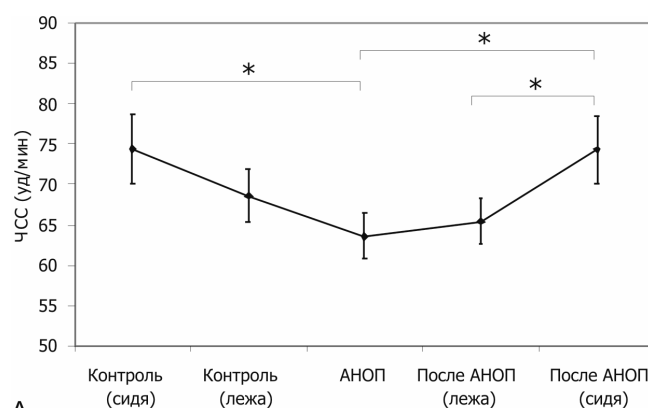


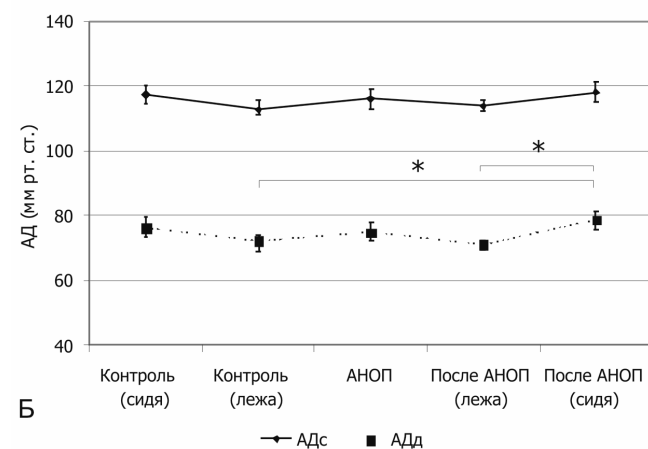
Рис. 2. Коэффициент легкости оттока (C) и продукция водянистой влаги (F) через 5 мин пребывания в АНОП с наклоном -15° к горизонтали

на -15° головном конце кушетки. Гидродинамику глаза изучали с помощью упрощенной тонографии по Нестерову [5]. ВГД и гидродинамику глаза оценивали через 5 мин после принятия обследуемым горизонтального положения и через 5 мин после его перевода в АНОП. Еще 5 мин занимало само исследование. Всем обследуемым измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в положении сидя и лежа (контроль), затем – в АНОП и вновь через 5-минутные периоды после возвращения в горизонтальное положение и положение сидя.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения SPSS 11.5 for Windows. Для сравнения показателей в связанных выборках использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона. Полученные результаты представлены на рисунках в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q_1 - Q_3). Для выявления корреляционной зависимости был использован



А



Б

Рис. 3. ЧСС (А) и систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) артериальное давление (Б) в положении сидя, лежа и через 5 мин пребывания в АНОП с наклоном -15° к горизонтали

ранговый тест Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышение ВГД после 5-минутного пребывания в АНОП при наклоне -15° составило 10,3 % ($p < 0,05$) от его значения в положении лежа на спине (рис. 1).

Одной из причин повышения ВГД могло быть значительное снижение коэффициента легкости оттока камерной влаги (на 48,6 %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 2). Продукция внутриглазной жидкости имела выраженную тенденцию к снижению (на 38,3 %), но изменения не были статистически достоверны ($p > 0,05$). Коэффициент Беккера увеличился на 116 % от исходного уровня – с 38,6 (34; 46,4) до 83,3 (59; 84,7), $p < 0,05$.

Наряду с изменением ВГД и гидродинамики глаз в ходе исследования наблюдали реакцию

сердечно-сосудистой системы на смену положения тела, которая соответствовала описанным в литературе изменениям [6, 7]. Так, ЧСС в АНОП уменьшалась по сравнению с контролем в положении сидя (рис. 3). При переходе в положение сидя после АНОП наблюдалось восстановление ЧСС до контрольного уровня. Систолическое АД достоверно не изменялось. Диастолическое АД было выше на 9–11 % в положении сидя, чем в положении лежа, причем различия были достоверны при сравнении с результатами, полученными как до АНОП, так и после воздействия.

Наблюдаемое нами повышение ВГД при АНОП подтверждает данные, полученные ранее другими авторами [8, 9]. Так, в клинических исследованиях авторов работы [9] ВГД повышалось на $0,9 \pm 1,3$ мм рт. ст. при переводе из положения лежа в АНОП с наклоном -15° и уменьшалось в положении сидя на $3,2 \pm 1,4$ мм рт. ст. Кратковременные эксперименты имитируют обстоятельства, характерные для ранних стадий КП. Во время реального полета на орбитальную станцию «Мир» через 15 мин после достижения состояния невесомости ВГД повышалось на 114 % по сравнению с исходным уровнем [10].

Известно, что уровень ВГД зависит от 3 основных факторов: кровенаполнения сосудистой оболочки глаза, скорости продукции внутриглазной жидкости и сопротивления оттоку водянистой влаги [5, 11]. Первый параметр оценивался в ряде работ различными методами, включая оптическую когерентную томографию. Было отмечено, что в АНОП кровенаполнение и толщина хориоидеи увеличиваются [3].

Второй фактор, определяющий величину ВГД, – продукция водянистой влаги, которая осуществляется путем диффузии, ультрафильтрации и активного транспорта (секреции). Сопротивление оттоку влаги (3-й фактор) формируется в основном на уровне трабекулярного и увеосклерального путей. Отток по трабекулярному пути зависит от сопротивления, создаваемого трабекулярной сетью, гидростатическим давлением в шлеммовом канале, водянистых венах и эписклеральных венах. Увеосклеральный путь оттока обеспечивается передней поверхностью цилиарной мышцы, супрахориоидальным пространством и сосудами хориоидеи [11]. Динамика формирования внутриглазной жидкости и ее отток с одновременной регистрацией гидростатического давления в эписклеральных венах оценивались в работе [8] флуорохромным методом. Работа проводилась на наркотизированных кроликах, в условиях 10-минутного АНОП под углом -20° . При этом не было обнаружено изменений в гидродинамических показателях глаза. Это может быть объяснено выбранным углом наклона тела, который достаточно мал для кроликов по сравнению с людьми в аналогичных исследованиях. Известно, что у людей ВГД

повышается даже после изменения позы с вертикальной на горизонтальную. Тем не менее давление в эписклеральных венах у кроликов в опытах [8] повышалось более чем на 2 мм рт. ст. по сравнению с горизонтальным положением. Авторы работы [12] обнаружили, что изменения ВГД коррелируют с изменениями эписклерального венозного давления, рассчитав, что повышению эписклерального венозного давления на $0,83 \pm 0,21$ мм рт. ст. соответствует подъем ВГД на 1 мм рт. ст. Таким образом, возможным механизмом офтальмогипертензии при антиортостазе является связанное с краниальным перераспределением крови повышение венозного давления в орбите и эписклеральных венах. Это приводит к возрастанию сопротивления оттоку, что и было обнаружено в нашем исследовании.

Расчеты показателя продукции камерной влаги (F) выявили тенденцию к его снижению, однако эти изменения не были статистически значимы. Необходимо отметить, что при расчетах F давление в эписклеральных венах традиционно принимается равным 10 мм рт. ст., что может быть существенно ниже его реальных значений при моделировании гипогравитации. Поэтому в нашем исследовании значение F при АНОП, вероятно, несколько выше реального. Не исключено, что снижение F отражает компенсаторное уменьшение выработки влаги из-за высокого гидростатического давления внутри глазного яблока и этот механизм может быть ответственным за адаптацию ВГД к условиям гипогравитации. Высокое ВГД может ограничивать образование влаги путем снижения ультрафильтрации жидкости в сосудах хориоидеи в результате их сдавления. Подтверждением роли нарушения оттока влаги в повышении ВГД является увеличение коэффициента Беккера ($KB = P_o/C$), что указывает на тесную связь между высоким ВГД и низким показателем легкости оттока.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о важной роли изменений показателей гидродинамики глаза при кратковременных антиортостатических воздействиях. Одним из механизмов повышения ВГД при антиортостазе является повышение сопротивления оттоку водянистой влаги, связанное с возрастанием гидростатического давления в эписклеральных венах в результате краниального перераспределения крови.

Список литературы

1. Mader T.H., Gibson C.R., Pass A.F. et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight // *Ophthalmol.* 2011. V. 118. № 10. P. 2058–2069.

2. Zhang L.F., Hargens A.R. Intraocular/intracranial pressure mismatch hypothesis for visual impairment syndrome in space // *Aviat. Space Environ. Med.* 2014. V. 85. № 1. P. 78–80.

3. Shinojima A., Iwasaki K., Aoki K. et al. Subfoveal choroidal thickness and foveal retinal thickness during head-down tilt // *Ibid.* 2012. V. 83. № 4. P. 388–393.

4. Selvadurai D., Hodge D., Sit A.J. Aqueous humor outflow facility by tonography does not change with body position // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. V. 51. № 3. P. 1453–1457.

5. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М., 1974.

Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnelson L.A. Intraocular pressure. Physiology and pathology. Moscow, 1974.

6. Гейхман К.Л., Могендович М.Р. К физиологии антиортостатики // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1977. Т.11. № 3. С. 74–76.

Geykhman K.L., Mogendovich M.R. On antiorthostatic physiology // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina.* 1977. V. 11. № 3. P. 74–76.

7. Diedrich A., Drescher J., Nalishitj V., Kirchner F. Acute effects of simulated microgravity on heart rate variability // *J. Gravit. Physiol.* 1994. V. 1. № 1. P. 35–36.

8. Lavery W.J., Kiel J.W. Effects of head down tilt on episcleral venous pressure in a rabbit model // *Exp. Eye Res.* 2013. № 111. P. 88–94.

9. Macias B.R., Liu J.H.K., Grande-Gutierrez N., Hargens A.R. Intraocular and intracranial pressures during head-down tilt with lower body negative pressure // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2015. V. 86. № 1. P. 3–7.

10. Draeger J., Schwartz R., Groenhoff S., Stern C. Self tonometry during the German 1993 Spacelab D2 mission // *Ophthalmol.* 1994. № 5. P. 697–699. [Article in German].

11. Goel M., Picciani R.G., Lee R.K., Bhattacharya S.K. Aqueous humor dynamics: a review // *Open Ophthalmol. J.* 2010. V. 9. P. 52–59.

12. Friberg T.R., Sanborn G., Weinreb R.N. Intraocular and episcleral venous pressure increase during inverted posture // *Am. J. Ophthalmol.* 1987. V. 103. № 4. P. 523–526.

Поступила 14.09.2015

INTRAOCULAR PRESSURE AND EYE HYDRODYNAMICS DURING BRIEF HEAD-DOWN TILT

Guizzatullina E.A., Bryndina I.G.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 43–46

Intraocular pressure (IOP) and eye hydrodynamics (aqueous outflow easiness rate (C) and moisture chamber production (F)) were studied in 9 adult volunteers subjected to the hypogravity effects of head-down tilt (HDT) at -15° to the horizontal plane. The volunteers stayed in the horizontal and tilted positions for 10 minutes. IOP was measured according to Maklakov (tonometer 5 g), C and F – according to Nesterov (simplified tonography). In parallel, heart rate (HR) and systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) were measured in the sitting, lying and tilted positions. In HDT, IOP rose 10.3 % ($p < 0.05$) and C reduced 60 % ($p < 0.05$); F showed an uncertain trend down by 59 % ($p > 0.05$). Increase of the Bekker coefficient by 168 % ($p < 0.05$) could testify interconnection of the increased IOP and impaired moisture outflow. Moreover, in HDT DBP showed a rise while HR decreased. These results suggest that during brief tilt-down IOP increases not only because of a greater filling of the choroid vessels, but also because of retarded outflow of the intraocular fluid. The downward trend in fluid production can be a compensatory reaction to increased IOP.

Key words: intraocular pressure, eye hydrodynamics, head-down tilt.

УДК 613.6+796.015.2:001.891.57

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕНИРОВОК РАЗНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ В УСЛОВИЯХ СНИЖЕННОГО УРОВНЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Фомина Е.В.^{1, 2}, Уськов К.В.¹

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

²Московский педагогический государственный университет

E-mail: fomin-fomin@yandex.ru

Исследования Всемирной организации здравоохранения показали, что проблема недостатка двигательной активности, а также малоподвижного (сидячего) образа жизни входит в десятку первостепенных причин смерти и потери трудоспособности. Обычно исследования негативных эффектов сниженного уровня двигательной активности и их профилактики имеют ряд лимитирующих факторов, обусловленных затруднением в обеспечении стандартными условиями. Этого удалось избежать при проведении эксперимента «Марс-500», моделирующего межпланетный полет. В исследовании приняли участие 6 человек из разных стран: России, Франции, Италии и Китая, находившихся в условиях изоляции в гермообъекте длительностью 520 сут. С целью профилактики негативных эффектов сниженного уровня двигательной активности добровольцы выполняли резистивные и циклические упражнения в различные периоды изоляции. В соответствии с дизайном исследования были запланированы 2 паузы в тренировках. Оценку уровня физической работоспособности проводили с помощью локомоторного теста со ступенчато возрастающей нагрузкой, теста на оценку максимальной произвольной силы на мультифункциональном российско-австрийском силовом тренажере MDS, а также теста PWC-170 на велоэргометре. В течение всего эксперимента физическая работоспособность добровольцев не снижалась ниже фоновых уровней. Предложенная система тренировок разной направленности позволила поддержать или повысить уровень физической работоспособности участников эксперимента по сравнению с фоновым в условиях сниженного уровня двигательной активности.

Ключевые слова: длительная изоляция, резистивные тренировки, сниженный уровень двигательной активности, физическая работоспособность, циклические тренировки.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 47–55.

DOI: 10.21687/0233-528-2016-50-5-47-55

В настоящее время имеются свидетельства о взаимосвязи снижения уровня регулярной двигательной активности и развития ряда заболеваний, таких, как сердечно-сосудистые заболевания,

тромбоэмболический инсульт, гипертензия, диабет II типа, остеопороз, рак толстой кишки и рак молочной железы, а также о расстройстве психики (например, депрессии) [1]. Исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают на то, что проблема недостатка двигательной активности, а также малоподвижного (сидячего) образа жизни входит в десятку первостепенных причин смерти и потери трудоспособности. К малоподвижному образу жизни относят выполнение физических нагрузок умеренной интенсивности меньше чем 150 мин в неделю, или нагрузок высокой интенсивности меньше 60 мин в неделю [2].

Снижение двигательной активности может быть обусловлено трудовой деятельностью [3]. Первые эмпирические исследования по выявлению соотношения физической активности и здоровья мужчин разных профессий были получены в работах J.N. Morris et al., проведенных в начале 50-х годов XX в. Смертность от сердечных заболеваний у физически неактивных людей таких профессий, как водитель автобуса и телефонист в 2 раза выше по сравнению с профессиями почтальона и кондуктора автобуса, отличающихся более высоким уровнем двигательной активности [4]. Кроме этого, ограничение двигательной активности наблюдается в профессиональной деятельности моряков надводных кораблей [5], у членов экипажей атомных подводных лодок [6]. Следует отметить, что условия жизни на борту подводной лодки во многом схожи с условиями пребывания на космической станции – обоим условиям присущ феномен изоляции [7]. Психологические аспекты пребывания членов экипажа в космосе наблюдаются в условиях наземных экспериментов с изоляцией, а также в полярных экспедициях [8].

Одним из негативных факторов длительной космической миссии, особенно межпланетных полетов, будет являться состояние монотонии. В этой связи возникает вопрос разработки специальной системы, позволяющей наряду с поддержанием физической работоспособности нивелировать и негативные эффекты монотонии [8]. Разнообразие физических

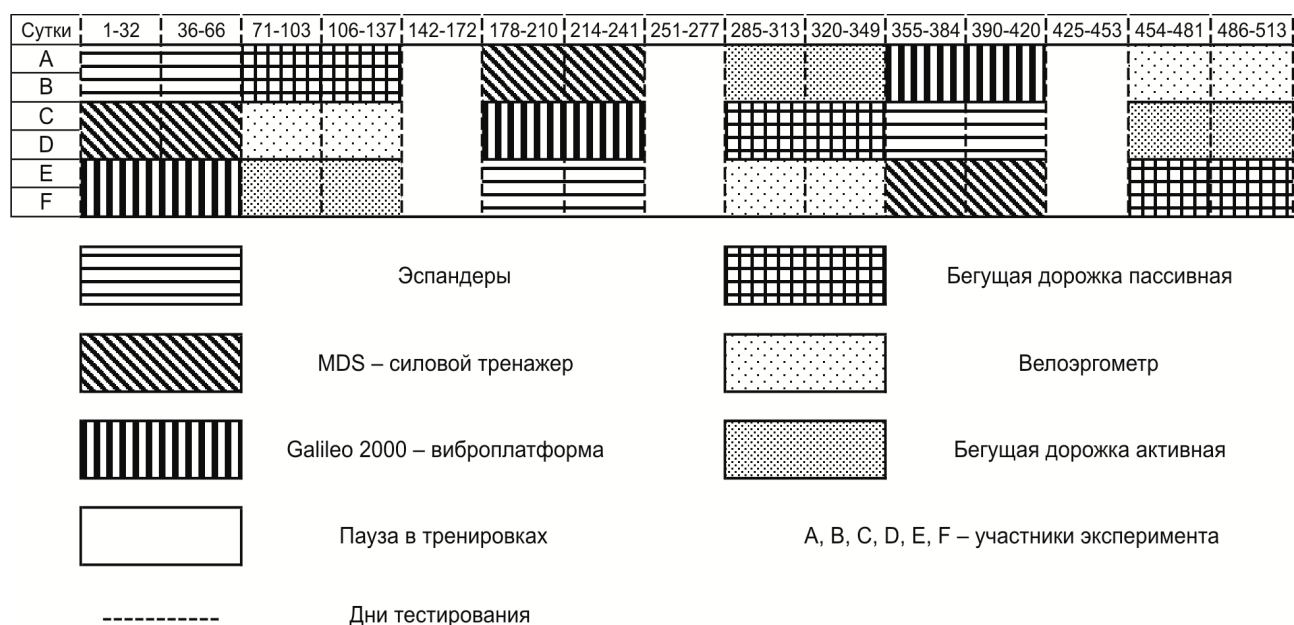


Рис. 1. Схема использования тренажеров во время физических тренировок в эксперименте «Марс-500»

тренировок может способствовать преодолению состояния монотонии.

Сниженный уровень двигательной активности сопровождается уменьшением общей работоспособности организма, увеличением «физической стоимости нагрузки» на заданную физическую нагрузку, что сопряжено с большим напряжением функционирующих систем, вовлеченных в ответ на данную нагрузку [9]. В работе Luria T. et al. (2010) было показано, что у членов экипажа подводной лодки, находившихся в экспедиции 30 сут, не имевших возможности выполнять ни циклические, ни резистивные упражнения в условиях ограниченного пространства, был снижен уровень физической работоспособности [10].

Таким образом, профилактика неблагоприятных эффектов сниженного уровня двигательной активности является одной из актуальных проблем современности. Разработка средств и методов профилактики негативного влияния сниженного уровня двигательной активности, присущих современному образу жизни человека, имеет большое социальное значение [11].

Исследование проводилось в рамках эксперимента с международным участием «Марс-500». Целью его явилась разработка специальной системы профилактики негативных эффектов сниженного уровня двигательной активности на основе комбинации 2 видов физических упражнений: циклических и резистивных.

Методика

В исследовании приняли участие 6 здоровых мужчин в возрасте от 27 до 38 лет, ведущих активный образ жизни, но не имевших спортивной

квалификации. Все испытуемые в соответствии с Хельсинкской декларацией дали письменное согласие на участие в эксперименте. Программа эксперимента одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Испытуемые находились 520 сут в условиях изоляции в пространстве ограниченного объема, что сопровождалось снижением уровня двигательной активности. Уровень двигательной активности добровольцев был определен как сниженный по результатам объективных исследований в ходе этого же эксперимента Belavý D.L. et al. (2013) где, в частности, было показано уменьшение дистанции, проходимой испытуемыми за сутки [12].

В течение эксперимента испытуемые выполняли 2 вида физических упражнений: резистивные и циклические. Тренировки проводились ежедневно. Резистивные тренировки проводились с использованием мультифункционального российско-австрийского силового тренажера MDS (Multifunctional Dynamometer for Application in Space), эспандеров и вибрационной платформы Galileo 2000. Тренировки с использованием MDS и эспандеров были резистивными, а тренировки на виброплатформе представляли из себя ациклические упражнения с элементами резистивной направленности. Циклические упражнения выполнялись на бегущей дорожке Cybex 750T в активном режиме и на бегущей дорожке БД-1 в пассивном режиме, а также на велоэргометре Kettler RX7.

Для оценки эффективности каждого тренировочного средства испытуемые были разделены на 3 группы по 2 человека в каждой. Эксперимент был построен таким образом, что на каждом этапе

группа тренировалась с использованием одного средства, на каждом из последующих этапов использовалось новое средство тренировки. В результате эксперимента каждая группа прошла тренировки с использованием всех предложенных средств, при этом каждое средство применялось на всех этапах изоляционного эксперимента, что позволило нивелировать влияние этапа изоляции на эффективность тренировок (рис. 1).

Циклические тренировки

Физические тренировки на активной бегущей дорожке (Cybex 750T) строились по принципу 4-дневного тренировочного цикла, в который входили 3 дня тренировок по заданным протоколам и день активного отдыха, когда испытуемый мог сам выбрать продолжительность и интенсивность тренировки. Тренировки носили интервальный характер, т.е. характеризовались чередованием бега и ходьбы. Интенсивность тренировки на активной бегущей дорожке варьировала от 4,5 до 14 км/ч. 9 км/ч – в 1-й тренировочный цикл, до 13 км/ч – во 2-й день, до 9 км/ч – в 3-й. На бегущей дорожке с пассивным режимом движения полотна тренировки выполнялись посредством приведения полотна дорожки в движение с помощью силы ног. Длительность тренировок на бегущих дорожках составляла 33 ± 14 мин.

Тренировки на велоэргометре Kettler RX7 выполнялись по 4-дневному циклу. В первые 2 цикла нагрузка на велоэргометре составляла от 100 до 225 Вт, на 3-й день нагрузка не превышала 200 Вт. Испытуемые вращали педали со средней скоростью 60–70 об/мин. В 1-й день 4-дневного цикла было предусмотрено 1-минутное ускорение до 90 об/мин 4 раза за тренировку. Данное ускорение сохранялось на 120 и 150 Вт и 2 раза – на 175 Вт. Длительность тренировки 1-го дня составляла 28 мин, 2-го дня – 27 мин, а 3-го дня – 34 мин. Во время тренировки испытуемым разрешалось делать 2–3 непродолжительные паузы для отдыха. 4-й день тренировочного цикла был днем отдыха.

Резистивные тренировки

Члены экипажа выполняли резистивные тренировки с бортовыми эспандерами по программе, аналогичной используемой космонавтами на Международной космической станции. Длительность тренировочной сессии с эспандерами составляла около 32 мин.

Резистивные тренировки на силовом тренажере MDS включали в себя 3 программы. Программа 1 состояла из упражнений «Сгибание рук на бицепс», «Подъем на носки», «Пресс», «Разгибание туловища стоя». Программа 2 состояла из упражнений «Жим лежа», «Приседания», «Гребля», «Тяга сверху». Программа 3 (break) предусматривала тренировку на гибкость и растяжку.

Перед каждой резистивной тренировкой с эспандерами и на тренажере MDS испытуемым

рекомендовалось выполнять разминку в течение 10 мин. После каждой тренировки и между подходами испытуемые в течение 3 мин выполняли упражнения на гибкость и растяжку.

Со 1-го по 32-й день тренировочной сессии количество подходов было 2, с 36-го по 66-й день – количество подходов увеличилось до 3. Интенсивность резистивной нагрузки составляла примерно 50 % от максимальной произвольной силы, зарегистрированной в фоне. Количество повторов упражнения в 1 подходе на протяжении всего тренировочного периода было рекомендовано от 15 до 20. Тренировки осуществлялись по алгоритму 4-дневного цикла: 1 день – программа 1, 3 день – программа 2, 2-й и 4-й день программа 3. Длительность тренировочной сессии составляла около 33 ± 18 мин.

Тренировки на виброплатформе Galileo 2000 включали 2 серии упражнений. Каждая серия упражнений состояла из разминки и основной части. Серия А – упражнения для сердечно-сосудистой системы, на выносливость, вертикальную устойчивость, гибкость. Частота вибрации виброплатформы в основной и разминочной части составляла 16–18 Гц. Серия В – упражнения на мышечную силу (с дополнительной нагрузкой 20 кг). Разминка перед началом упражнений с дополнительной нагрузкой проводилась с частотой вибрации виброплатформы 16–18 Гц, основная часть – с частотой вибрации виброплатформы 24–25 Гц. Тренировки проводились в недельный микроцикл. Серия А упражнений выполнялась дважды в день 5 дней в нед по 14 мин: во вторник, среду, пятницу, субботу и воскресенье. Серия В упражнений – 1 раз в день по понедельникам и четвергам, 11 мин каждая тренировка.

Оценка физической работоспособности

Тестовая сессия для оценки уровня работоспособности выполнялась каждый месяц и включала следующие пробы: локомоторный тест МО-3 на пассивной бегущей дорожке, тесты на максимальную произвольную силу на мультифункциональном российско-австрийском силовом тренажере MDS, проба на велоэргометре.

Длительность локомоторного теста МО-3 составляла 11 мин. Тест состоял из 4 ступеней с определенной продолжительностью каждой ступени: ходьба (3 мин), медленный бег (2 мин), средний бег (2 мин), быстрый бег (1 мин) и заключительная ходьба (3 мин). В качестве ориентировочных скоростей испытуемым были даны примерные скорости локомоций на каждой ступени теста (испытуемые выбирали скорость по самочувствию). Регистрация ЧСС производилась с помощью кардиомонитора. По данным каждой ступени локомоторного теста рассчитывали показатель физиологической стоимости работы ($ЧСС_{\text{макс}} - ЧСС_{\text{покоя}}$ / скорость локомоций), после чего анализировалась динамика физиологической стоимости после 1 и 2 мес физических тренировок

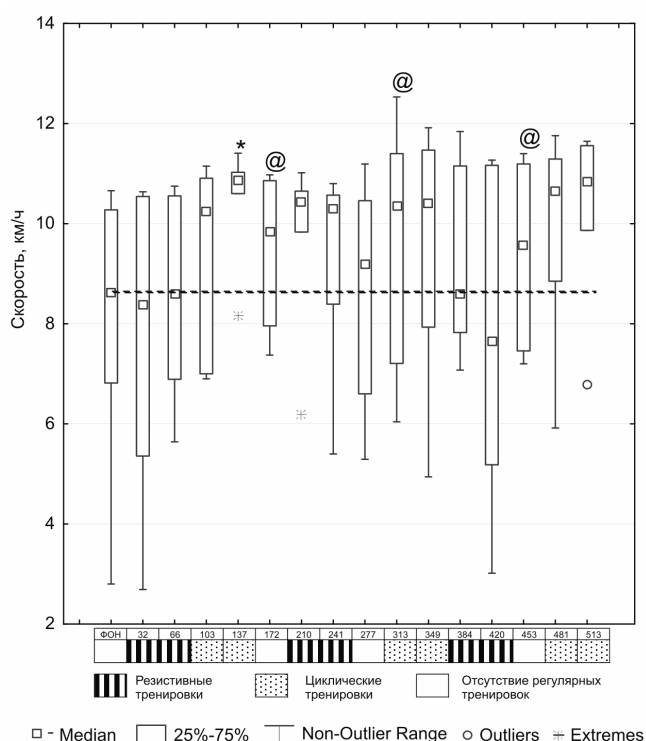


Рис. 2. Скорость локомоций на ступени быстрого бега в тесте МО-3.

Здесь и на рис. 3–7: @ – в сравнении с предыдущим периодом ($p < 0,05$); * – в сравнении с фоном ($p < 0,05$); --- – фоновый уровень

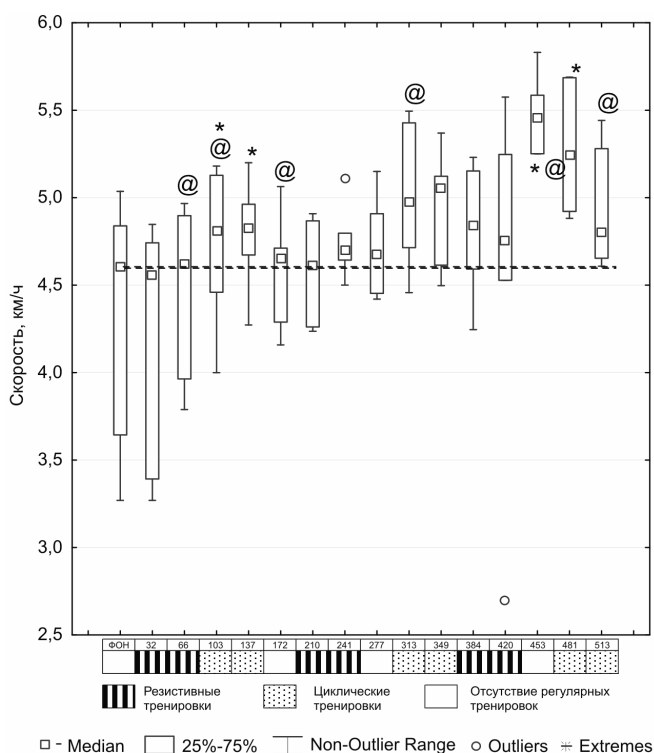


Рис. 3. Скорость локомоций на ступени заключительной ходьбы в тесте МО-3

на каждом из заявленных в эксперименте средств.

Тест на мультифункциональном российско-австрийском силовом тренажере MDS включал в себя:

- 5 мин общей разминки;
- специальная разминка: 3 субмаксимальных повторения для ознакомления с процедурой испытания;
- 3 максимальные попытки.

Последовательность тестов следующая:

Тест Leg press (Жим ногой) в изометрическом режиме на максимальную силу.

Тест Leg press (Жим ногой) в изокINETическом режиме поочередно правой и левой ногой со скоростью 0,2 и 0,4 м/с.

Тест Calf Raise (Подъем на носки) в изометрическом режиме.

Тест Biceps (Сгибание рук в локтевых суставах) со скоростью 0,2 и 0,4 м/с.

Тест Bench Press (Жим лежа) со скоростью 0,2 и 0,4 м/с.

Тест на велоэргометре Kettler RX7 выполнялся со ступенчато возрастающей нагрузкой, с шагом 15 Вт субмаксимальной аэробной мощности.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA 10 при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первую очередь необходимо отметить, что дизайн эксперимента был реализован не в полной мере. В период с 142-х по 172-е сутки эксперимента рекомендованная пауза в тренировках была выдержана, а в течение 2-й паузы (на 425–453-и сутки изоляции) добровольцы не придерживались рекомендаций специалистов по полному прекращению физических тренировок, а выполняли нерегламентированные физические нагрузки. С 251-х по 277-е сутки изоляции 3 члена экипажа имитировали работы на поверхности Марса, что было сопряжено со значительными энергозатратами, в то время как 3 других добровольца имели возможность выполнять упражнения с эспандерами.

В качестве одного из показателей уровня физической работоспособности нами проанализирована скорость на различных ступенях локомоторного теста МО-3.

В течение всего эксперимента на ступени ходьбы скорость не снижалась значимо по сравнению с фоновыми значениями ($p < 0,05$), в 6 тестах скорость на ступени ходьбы даже значимо превосходила фоновые показатели ($p < 0,05$).

На ступени медленного бега значимое повышение скорости по сравнению с фоном ($p < 0,05$) было выявлено в 2 тестовых сессиях: на 103-и сутки и на 313-е сутки, что в обоих случаях соответствовало

периоду завершения первого месяца циклических упражнений.

На ступени среднего бега в 4-й тестовой сессии было зарегистрировано значимое увеличение скорости в сравнении с фоном (на 137-е сутки). Это тестирование выполнялось после завершения периода циклических упражнений ($p < 0,05$).

Можно предположить, что скорость ходьбы и скорость среднего и медленного бега в локомоторном тесте не являются достаточно информативными показателями для оценки уровня физической работоспособности. С другой стороны, выполнение локомоций на этих ступенях теста не требует высокого уровня тренированности.

Чрезвычайно важно, что показатель скорости на ступени быстрого бега не становился ниже фонового, а наоборот, после завершения периода циклических тренировок на 137-е сутки эксперимента значимо превышал фоновые значения ($p < 0,05$) (рис. 2).

Скорость заключительной ходьбы отражает течение восстановительных процессов после ступени быстрого бега (рис. 3). В течение эксперимента этот показатель не снижался по сравнению с фоновым, а в 4 тестовых сессиях (на 103, 137, 453 и 481-е сутки) был даже выше фонового значения, что указывает на достаточную эффективность сохранения уровня физической работоспособности.

В ходе эксперимента наблюдалось некоторое колебание уровня физической работоспособности в зависимости от применяемых средств профилактики и периодов изоляции.

Другим показателем, отражающим уровень физической работоспособности, является физиологическая стоимость нагрузки на различных ступенях теста МО-3.

На всех ступенях локомоторного теста физиологическая стоимость нагрузки не увеличивалась по сравнению с фоном на протяжении 520-суток изоляции. Предполагаем, что отсутствие значимых изменений физиологической стоимости в сравнении с фоном на всем протяжении эксперимента свидетельствует о поддержании физической работоспособности членов экипажа на должном уровне.

Как уже описывалось выше наиболее информативным показателем в тесте МО-3 является ступень быстрого бега (рис. 4). Снижение физиологической стоимости нагрузки в сравнении с фоном отмечено после 1-го и 2-го месяца циклических упражнений ($p < 0,05$). После 1-й паузы, физиологическая стоимость нагрузки была значимо ниже в сравнении с фоном ($p < 0,05$). Возможно, данное изменение показателя свидетельствует о кумулятивном эффекте 2 мес циклических упражнений или является проявлением волнообразности изменений уровня физической работоспособности в восстановительный период.

На ступени заключительной ходьбы не наблюдалось значимых изменений физиологической

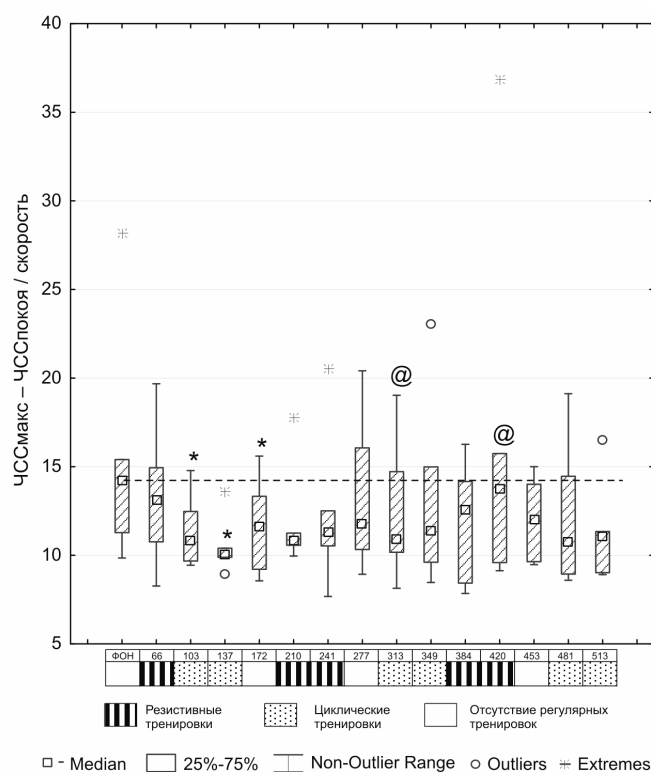


Рис. 4. Физиологическая стоимость нагрузки на ступени быстрого бега в тесте МО-3

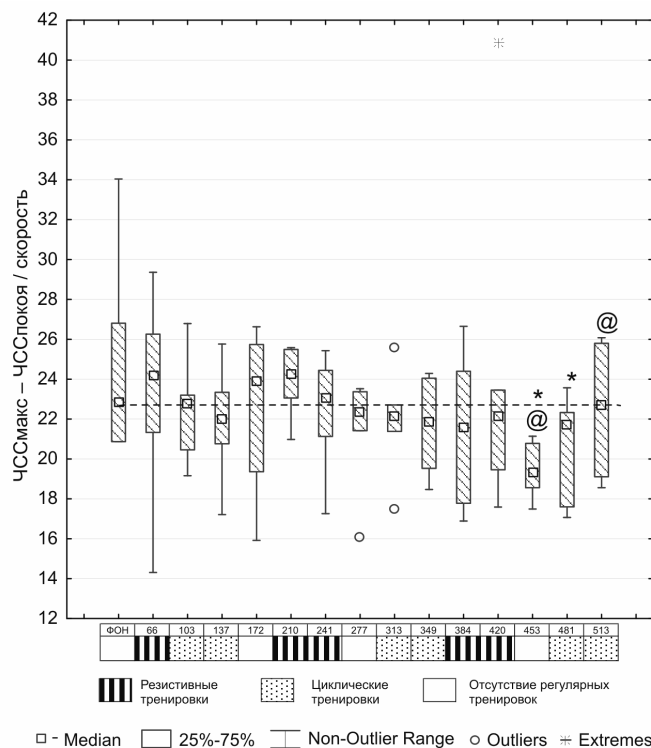


Рис. 5. Физиологическая стоимость нагрузки на ступени заключительной ходьбы в тесте МО-3

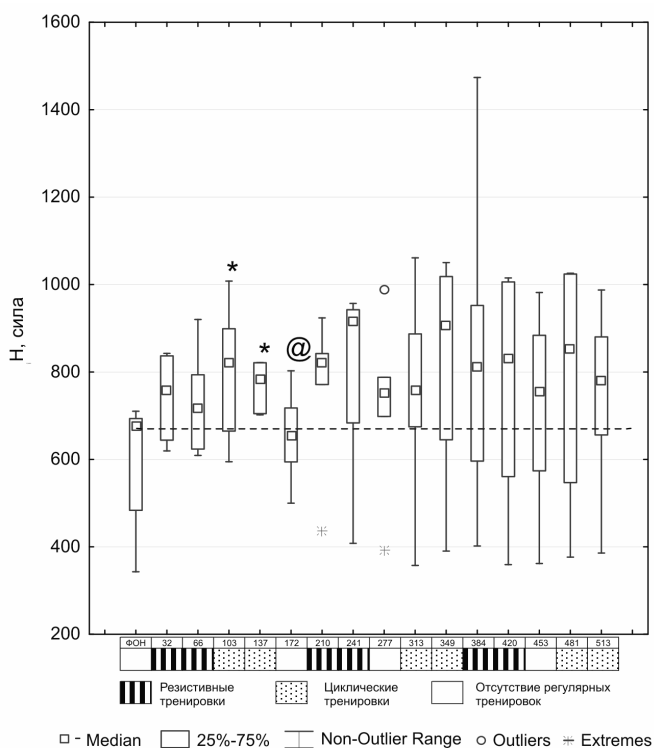


Рис. 6. Максимальная произвольная сила в тесте Biceps isoc. 0,4 м/с

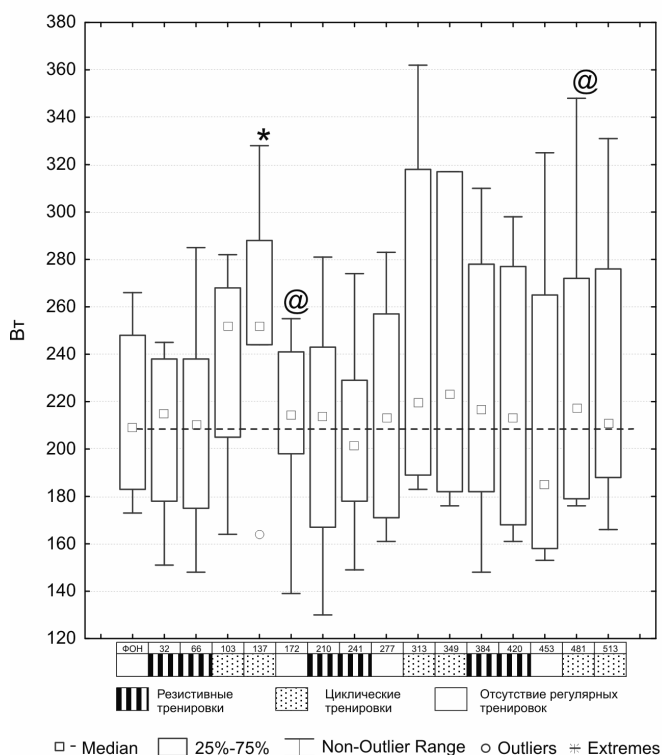


Рис. 7. Уровень физической работоспособности в тесте на велоэргометре PWC-170

стоимости нагрузки по сравнению с фоном до периода 2-й паузы ($p < 0,05$) (рис. 5). Значимое снижение физиологической стоимости в сравнении с фоном ($p < 0,05$) отмечено на 481-е сутки, в периоде циклических тренировок.

На ступени ходьбы, медленного, среднего бега в локомоторном тесте после пауз и «высадки» на «поверхность» Марса не было выявлено значимых изменений физиологической стоимости нагрузки в сравнении с фоном.

В тесте Biceps isoc. (0,4 м/с) на максимальную произвольную силу, проводимого с помощью силового тренажера MDS, не установили значимое в сравнении с фоном увеличение показателя силы на 103-и (после 1-го мес циклических тренировок), так и на 137-е сутки (после 2-го месяца циклических тренировок) эксперимента ($p < 0,05$) (рис. 6). В последующие тестовые сессии значимых отличий не обнаружено. Предполагаем, что данное явление связано с наложением эффекта монотонии и снижением уровня мотивации в течение длительной изоляции.

В другом тесте – PWC-170, проводимом на велоэргометре, определили значимое увеличение физической работоспособности, зарегистрированное на 137-е сутки после периода циклических упражнений ($p < 0,05$) (рис. 7).

Таким образом, в эксперименте на основе всех проводимых тестов было показано, что на всем протяжении изоляции уровень физической работоспособности оставался выше фонового. После пауз и «высадки» на «поверхность» Марса показатели локомоторного теста значимо не снижались в сравнении с фоном. Система профилактики, используемая в эксперименте «Марс-500», может применяться для поддержания и улучшения физической работоспособности в условиях сниженного уровня двигательной активности.

Предложенная система чередования циклических и резистивных тренировок может быть рекомендована не только для условий изоляции, но и для лиц, чья профессиональная деятельность сопровождается сниженным уровнем двигательной активности. Данные об эффективности предложенной системы профилактики негативных эффектов сниженного уровня двигательной активности, полученные в проведенном эксперименте, согласуются с рекомендациями Американского колледжа спорта и медицины, в которых отмечается необходимость выполнения аэробных упражнений умеренной интенсивности не менее 5 раз в неделю с минимальным временем на данную деятельность 30 мин. Интенсивная аэробная физическая нагрузка не менее 3 раз в неделю с минимальной продолжительностью, равной 20 мин, может рассматриваться как эквивалент упомянутой выше умеренной активности. Авторы отмечают, что сочетание этих 2 видов двигательной активности также удовлетворяет

требованиям рекомендаций [13]. Haskell W.L. et al. (2007) отмечают: примером умеренной аэробной двигательной активности является быстрая ходьба со значимым увеличением частоты сердечных сокращений, продолжительность которой не менее 30 мин [1]. Данные нашего эксперимента о значимом возрастании скорости на ступени быстрого бега и снижении физиологической стоимости нагрузки после 2 мес циклических упражнений хорошо согласуются с данными других исследователей, отмечающих, что бег и ходьба наиболее благотворны для поддержания функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1, 3, 4].

Аэробные тренировки способствуют увеличению функциональных возможностей организма, улучшают состояние здоровья, в основном посредством изменения физической работоспособности, в частности, аэробные нагрузки изменяют сухую и жировую долю массы тела, что в целом ведет к увеличению уровня физической работоспособности [14]. Наши результаты, полученные в тесте МО-3, согласуются с данными Streeper T. et al. (2011). Streeper T. et al. (2011) показали, что увеличение максимального потребления кислорода (МПК) испытуемых после 6 и 12 недель тренировок на велотренажере, в эксперименте которого выполнялись упражнения от 15 до 40 мин в 2 раза в неделю [15]. Тренировки на велотренажере умеренной интенсивности способствуют увеличению МПК и ЧСС в покое, т.е. повышают физическую работоспособность [16] и улучшают состояние здоровья [17]. В работе Taifour A. et al. (2015) было показано улучшение профиля липидов крови и холестерина после 8 нед тренировок аэробной направленности мужчин, ведущих сидячий образ жизни [18]. Кроме этого, известно, что тренировки умеренной интенсивности способствуют увеличению жизненной емкости легких людей, ведущих малоподвижный образ жизни. Vats U. and Patra P. (2015) связывают жизненную емкость легких с улучшением здоровья и в конечном итоге с улучшением качества жизни [19].

Полученные результаты могут быть полезны для людей, чья профессиональная деятельность детерминирована сниженным уровнем двигательной активности. Так, например, известны работы, где были предложены физические нагрузки для моряков, направленные на компенсацию дефицита двигательной активности. В 65-суточном походе на атомной подводной лодке в условиях недостатка двигательной активности эффективной, по сравнению с контрольной группой, оказалась программа физической подготовки. Комплекс упражнений выполнялся 3 раза в неделю и был основан на борцовских схватках по упрощенным правилам [6].

Эксперименты с изоляцией являются хорошей моделью эффектов сниженного уровня двигательной активности, так как добровольцы, как правило,

находятся в ограниченном объеме, при этом соблюдается стандартность условий (питание, температура и др.). В эксперименте с изоляцией длительностью 110 сут (SFINCSS-99) были использованы тренировки на велоэргометре по 45 мин 3 раза в неделю в дни недели свободные от программы резистивных нагрузок, Alkner B.A. et al. (2003) считают, что в этом эксперименте впервые предпринята попытка изучить влияние физических тренировок на организм человека в условиях сниженного уровня двигательной активности [20]. В эксперименте со 105-суточной изоляцией использовались физические тренировки с применением высокочастотной и низкочастотной электромиостимуляции, а также выполнялись резистивные упражнения на силовом тренажере MDS. Исследования показали увеличение аэробных возможностей организма при всех видах применяемых тренировочных средств, что свидетельствует о поддержании физической работоспособности в ходе длительной изоляции [21]. В эксперименте «Марс-500» был расширен диапазон использованных средств профилактики, что позволило разнообразить программу тренировок и сделать ее достаточно эффективной для сохранения уровня физической работоспособности добровольцев, о чем и свидетельствуют полученные результаты.

Выводы

1. Предложена система физических тренировок на основе комбинации различных видов резистивных и циклических упражнений, позволившая эффективно противодействовать снижению уровня двигательной активности в ходе изоляции длительностью 520 сут.
2. Уровень физической работоспособности добровольцев значимо не снижался по сравнению с фоновым уровнем на всем протяжении эксперимента, моделирующего межпланетную миссию, о чем свидетельствуют результаты 3 тестов на оценку физической работоспособности, выполнявшихся со скважностью около месяца.
3. Снижение уровня физической работоспособности наблюдалось во время пауз в тренировках длительностью около месяца, не опускаясь значимо ниже фона.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику ГНЦ РФ ИМБП РАН Смолеевскому Александру Егоровичу, доктору медицинских наук Александру Владимировичу Суворову и старшему научному сотруднику ГНЦ РФ ИМБП РАН кандидату медицинских наук Поповой Юлии Александровне за помощь в реализации велоэргометрического теста.

Работа выполнена за счет базового финансирования РАН.

Список литературы

1. Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association // *Circulation*. 2007. V. 116. № 9. P. 1081–1093.
2. Jayalakshmi M.K., Raj P.N., Shanmukhappa N.J., Johny S.S. Effect of sedentary life style on anthropometric and cardiovascular parameters // *Int. J. Biol. Med. Res.* 2011. V. 2. № 4. P. 846–851.
3. Дудченко З.Ф., Перфильева Е.Н. Двигательная активность как фактор здорового образа жизни: психологические аспекты // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы*. 2009. Т. 11. № 1. С. 105–109.
4. Dudchenko Z.F., Perfil'eva E.N. Physical activity as a factor of the healthy way of life: psychological aspects // *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo instituta psikhologii i sotsial'noy raboty*. 2009. V. 11. № 1. P. 105–109.
5. O'Donovan G., Blazeovich A.J., Boreham C. et al. The ABC of physical activity for health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences // *J. Sports Sci.* 2010. V. 28. № 6. P. 573–593.
6. Рымина Т.Н., Пятирова Е.В. Особенности воздействия стресса на работников плавсостава в условиях работы в море // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014. Т. 58. № 4. С. 103–105.
7. Rymina T.N., Pyatirova E.V. Features of the stress impact on seafarers during their work at sea // *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2014. V. 58. № 4. P. 103–105.
8. Пугачев И.Ю. Инновации физической подготовки экипажей атомных подводных лодок // *Вестн. Мордовского универ.* 2015. Т. 25. № 3. С. 31–41.
9. Pugachev I.Yu. Innovations in physical training of a nuclear submarine crews // *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2015. V. 25. № 3. P. 31–41.
10. Vakoch D.A. Psychology of space exploration: contemporary research in historical perspective. NASA SP-2011-4411 (History Series). 2011.
11. Kanas N.A., Salnitskiy V.P., Boyd J.E. et al. Crewmembers and mission control personnel interactions during International Space Station missions // *Aviat. Space Environ. Med.* 2007. V. 78. № 6. P. 601–607.
12. Шалупин В.И., Морщинина Д.В. Повышение профессиональной надежности специалистов управления воздушного движения гражданской авиации с помощью средств и методов физической тренировки // *Науч. вестн. Москов. госулар. техн. универ. гражданской авиации*. 2010. № 159. С. 133–135.
13. Shalupin V.I., Morshchinina D.V. Increasing the professional reliability of air traffic control civil aviation specialists using means and methods of physical training // *Nauchny vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta grazhdanskoy aviatsii*. 2010. № 159. P. 133–135.
14. Luria T., Matsliah Y., Adir Y. et al. Effects of a prolonged submersion on bone strength and metabolism in young healthy submariners // *Calcif. Tissue Int.* 2010. V. 86. № 1. P. 8–13.
15. Михайлов В.М. Гипокинезия как фактор риска в экстремальных условиях // *Авиакосм. и экол. мед.* 2001. Т. 35. № 2. С. 26–31.
16. Mikhaylov V.M. Hypokinesia as a risk factor in extreme conditions // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2001. V. 35. № 2. P. 26–31.
17. Belavý D.L., Gast U., Daumer M. et al. Progressive adaptation in physical activity and neuromuscular performance during 520d confinement // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 3. P. e60090.
18. Garber C.E., Blissmer B., Deschenes M.R. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011. V. 43. № 7. P. 1334–1359.
19. Lo M.S., Lin L.L., Yao W.J., Ma M.C. Training and detraining effects of the resistance vs. endurance program on body composition, body size, and physical performance in young men // *J. Strength Cond. Res.* 2011. V. 25. № 8. P. 2246–2254.
20. Streeper T., Cavanagh P.R., Hanson A.M. et al. Development of an integrated countermeasure device for use in long-duration spaceflight // *Acta Astronaut.* 2011. V. 68. № 11-12. P. 2029–2037.
21. Hiruntrakul A., Nanagara R., Emasithi A., Borer K.T. Effect of once a week endurance exercise on fitness status in sedentary subjects // *J. Med. Assoc. Thai*. 2010. V. 93. № 9. P. 1070–1074.
22. Li C.L., Tseng H.M., Tseng R.F., Lee S.J. The effectiveness of an aerobic exercise intervention on worksite health-related physical fitness – a case in a high-tech company // *Chang Gung Med. J.* 2006. V. 29. № 1. P. 100–106.
23. Taifour A., AL-Shishani A., Khasawneh A., AL-Nawaiseh A., Bakeer M. The effects of 8-weeks aerobic exercise program on blood lipids and cholesterol profile of smokers vs. non smokers // *Intern. Education Studies*. 2015. V. 8. № 5. P. 131–138.
24. Vats U., Patra P. Effect of moderate intensity aerobic exercises on vital capacity and quality of life on asymptomatic subjects with sedentary lifestyle // *Int. J. Med. Health Sci.* 2015. V. 4. № 1. P. 24–28.
25. Alkner B.A., Berg H.E., Kozlovskaya I. et al. Effects of strength training, using a gravity-independent exercise system, performed during 110 days of simulated space station confinement // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003. V. 90. № 1–2. P. 44–49.
26. Козловская И.Б., Суворов А.В., Шпаков А.В. и др. Эффективность средств профилактики негативных воздействий гиподинамии в ходе 105-суточного эксперимента, моделирующего межпланетный космический полет // *Сб. тезисов XXI съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова*. М., 2010.
27. Kozlovskaya I.B., Suvorov A.V., Shpakov A.V. et al. Effectiveness of countermeasure means against the negative

impact of hypodynamia during the 105-day experiment simulated interplanetary space flight // Sbornik tezisov XXI s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova. Moscow, 2010.

Поступила 15.02.2016

EFFECTIVENESS OF DIFFERENT TRAINING PROGRAMS FOR PHYSICAL PERFORMANCE MAINTENANCE IN THE CONDITION OF LOW MOTOR ACTIVITY

Fomina E.V., Uskov K.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 47–55

Investigations made by the World Health Organization showed that lack of physical activity and sedentary lifestyle

are among ten major causes for death and disability. Typically, studies of the negative effects of reduced physical activity and their prevention face difficulties of providing standard conditions. These issues were obviated successfully in experiment MARS-500 on simulation of a space exploration mission. Human subjects were 6 men from Russia, France, Italy and China who spent 520 days in isolation. To prevent the negative effects of low physical activity, the volunteers performed resistive and cyclic exercises in different periods of isolation. The study was designed with two pauses in the training program. Physical performance was evaluated with an incremental loading test, maximal voluntary effort test (Russian-Austrian MDS resistive exercise system), and PWC-170 (bicycle ergometer). Level of physical performance of the subjects in this experiment never degraded to below baseline values. The proposed training system comprising different kinds of exercise ensured stability or improvement of subjects' physical performance as compared with baseline level.

Key words: long-term isolation, resistive exercise, reduced physical activity, physical performance, cyclic training.

УДК 613.693+796:001.895

ВЛИЯНИЕ ДОСТИЖЕНИЙ АВИАКОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ НА РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Яшина Е.Р., Курашвили В.А., Турзин П.С.

Федеральный научный центр физической культуры и спорта Министерства спорта РФ, Москва

E-mail: kurashvili@list.ru

Современные технологии авиакосмической медицины развиваются быстрыми темпами, вовлекая в свою орбиту все направления человеческой деятельности, в том числе и спорт. Эти инновации играют существенную роль в развитии ряда направлений спортивной медицины, ответственных за медико-биологическое обеспечение спортивно-соревновательной деятельности. Приводится краткий анализ наиболее значимых достижений авиакосмической медицины, а также их влияние на развитие методологии спортивной медицины. Обсуждаются проблемы повышения на основе использования технологий авиакосмической медицины эффективности медико-биологического обеспечения различных направлений спорта и физической культуры.

Ключевые слова: авиакосмическая медицина, спортивная медицина, инновации, методы, технологии.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 5. С. 56–62

DOI: 10.21687/0233-528-2016-50-5-56-62

Большинство значительных свершений в медицине, авиации, космосе, спорте и других областях человеческой деятельности происходили как попытка решения актуальной проблемы, направленной на получение новых научных фактов и практических достижений. Развитие авиации и начало эры пилотируемой космонавтики ознаменовалось мощным стимулирующим влиянием на развитие медицины и смежных областей, в том числе спортивной медицины, физиологии, психологии, биохимии, молекулярной биологии, генетики и т.д. [1, 2].

Параллельно шло интенсивное развитие спорта высших достижений. Спортивными медиками двигало стремление сделать подготовку спортсмена более результативной и уберечь его как от срыва психофизиологических резервов, так и от наступления физического истощения. Эти процессы стимулировали широкомасштабные исследования психофизиологических проблем в крупнейших научных лабораториях многих стран мира. «Человек понял, – писал В.И.Вернадский, – что он житель планеты и может – должен мыслить и действовать, как и все живое... только в области жизни – в биосфере... с которой он неразрывно закономерно связан, и уйти

из которой он не может. Его существование есть ее функция. Он несет ее с собой всюду» [3].

По мере развития авиации, а затем и пилотируемой космонавтики совершенствовалась система медицинского обеспечения авиационных и орбитальных полетов, контроля состояния здоровья летчиков и космонавтов, формировались знания о возможностях самого человека, о методах управления процессами приспособления организма к меняющимся условиям внешней среды. Как авиакосмическая, так и спортивная медицина должны были определить требования к условиям деятельности человека; оценить присущие ему достоинства и ограничения, с которыми необходимо считаться; сформировать прогностические оценки; разработать, испытать и внедрить методы и средства, поддерживающие оптимальные условия жизнедеятельности, обеспечивающие медицинский контроль, профилактику возможных отклонений в состоянии здоровья, диагностику и лечение заболеваний, сохранение здоровья, хорошего самочувствия и работоспособности [4].

Все это привело к тому, что в настоящее время авиакосмическая медицина может оказаться полезной в деле улучшения охраны здоровья людей не только применительно к авиации и космосу. Проблема внедрения достижений авиакосмической медицины в практику спортивной медицины для решения вопросов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации спортсменов сегодня занимает у спортивных врачей одно из ведущих мест.

Анализ полученных в ходе исследований, проводимых в процессе авиационных и космических полетов, научных результатов и разработанных для этого новейших методологических подходов и технологических разработок со всей очевидностью подтверждает необходимость трансфера этих знаний и инноваций в смежные сферы знания [5].

Авиакосмическая физиология и медицина используют самые современные методы исследований, новейшие технические средства и передовые технологии. Поэтому научные медико-биологические исследования в авиации и космосе представляют интерес для различных областей земной

медицины и в целом для практического здравоохранения [6–9]. Учитывая большие затраты на подготовку и реализацию авиационных и космических экспериментов и исследований, целесообразно активно использовать результаты этих исследований для решения земных задач, прежде всего – в спорте высших достижений.

Оценка функционального состояния человека имеет большое значение и в авиакосмической и в спортивной медицине, так как позволяет рационально использовать потенциал человека (атлета) при решении поставленных задач. Исследование функциональных резервов организма, прежде всего систем дыхания и кровообращения проводят с целью прогноза и контроля индивидуальной адаптации человека к экстремальным условиям среды обитания (например, в авиации, космосе, элитном спорте, в полярных экспедициях и т.д.).

Опыт авиакосмической медицины может быть использован при обеспечении оптимального функционирования человека в экстремальных условиях жизнедеятельности (например, в различных климатогеографических зонах, при экстремальных спортивных нагрузках и т.д.) [10, 11]. Спортивная деятельность является благодатной почвой для познания резервных возможностей человека. Стимулируя исследователей в разработке данной проблемы, она в то же время является отличной моделью, позволяющей устанавливать закономерности функционирования организма в условиях максимального напряжения психофизиологических механизмов.

В плане использования опыта авиакосмической медицины и ее достижений применительно к задачам спортивной медицины можно выделить несколько общеметодологических направлений, по которым идут целенаправленные поиски:

- расширение и углубление общих знаний о здоровье человека, в том числе в условиях воздействия различных экстремальных факторов;
- использование аппаратуры и методов исследований, применяемых на летательных и космических аппаратах, т.е. адаптация средств, методов, оборудования и приборов, для решения проблем спортивной медицины;
- внедрение инновационных космических технологий в практику спортивной медицины.

В основные задачи авиакосмической медицины с самого начала возникновения авиации и эры пилотируемых космических полетов входило управление функциями организма человека в экстремальных условиях среды для обеспечения высокого уровня его работоспособности, обязательного сохранения оптимального состояния здоровья и продления профессионального долголетия [12]. Это направление исследований сформировало качественные сдвиги в подходах и методологии современной медицины.

Достаточно отметить, что практически впервые объектом изучения врача стал здоровый человек. Многосторонние систематические обследования, тончайшее изучение всех жизненных процессов, протекающих в здоровом организме человека, обогатили медицину знаниями о нормальных реакциях на различные воздействия окружающей среды.

Наряду с этим в настоящее время усилия специалистов в спорте высших достижений сосредоточены на следующих основных проблемах [13–15]:

- изучение механических, анатомических и нейрофизиологических механизмов и процессов, лежащих в основе человеческого движения, биомеханики управления движением тела;
- исследования интегративной физиологии человека и биохимии его физической активности;
- изучение метаболизма и иммунитета;
- исследование влияния физиологических особенностей сердечно-сосудистой системы на спортивные показатели;
- исследование психологических факторов, влияющих на работоспособность спортсменов.

Максимальный учет резервов организма, индивидуальный подход, применение современных методов медицинской науки для дистанционного контроля и прогнозирования состояния здоровья, поиски грани между адаптивными и патологическими изменениями под действием экстремальных факторов окружающей среды, профилактика воздействия этих факторов отличают в медицине авиакосмическое направление. Оно позволяет лучше познать функциональное состояние организма человека как в норме, так и в экстремальных условиях деятельности. Можно утверждать, что именно благодаря авиации и космонавтике пополнились знания спортивных медиков о механизмах пространственной ориентации человека, вестибулярном аппарате, сведения о биомеханике, метаболизме, сердечно-сосудистой и нервной системах.

Как для космических полетов, так и для спорта большое значение имеет изучение механических, анатомических и нейрофизиологических механизмов и процессов, лежащих в основе человеческого движения, биомеханики управления движением тела. Отечественными специалистами был проведен анализ широкого круга параметров двигательной системы на разных уровнях ее регуляции и поиск типологических вариантов (профилей) двигательного поведения спортсменов. Было выявлено 4 типологических варианта двигательного поведения, которые не зависят от пола, возраста, телосложения, а также проявляют устойчивость на протяжении возрастного развития. Сформулировано понятие «координационной конституции» человека, имеющее большое значение для выбора направлений спортивной подготовки и трудовой деятельности. Эти исследования открыли возможности широкого практического

применения данного подхода в интересах спорта и профессиональной ориентации [16].

Внедрение космических технологий для изучения физиологических параметров организма спортсменов позволило объективизировать процесс управления состоянием спортсмена в ходе тренировочной и соревновательной деятельности. Успехи микроэлектроники позволили создать приборы и системы, регистрирующие и анализирующие информацию о работающем спортсмене в минимально короткие временные интервалы. Появление новых, технически совершенных приборов позволило тренерам и медицинским специалистам получить огромный объем информации.

Следует особо отметить, что многие рекомендации Международного олимпийского комитета (МОК) по периодическому обследованию здоровья профессиональных спортсменов основаны на регламентах, используемых в авиакосмической медицине. Это относится к таким вопросам, как цели, задачи и рекомендации по обследованию здоровья спортсменов.

Благодаря бурному развитию микроэлектроники созданы портативные приборы, которые позволяют оперативно получать информацию о сердечной деятельности. Еще в далеком 1966 г. Р.М. Баевским были изложены первые данные анализа variability сердечного ритма (BCP) как индикатора степени напряжения регуляторных систем и выраженности стресса. Последующие исследования в сфере изучения и оценки вегетативной регуляции физиологических функций дали толчок к использованию этого метода в самых разнообразных областях медицины, в том числе и спортивной [17].

В практике клинической медицины известно более 200 факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одной из основных причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого возраста, не имеющих органических и структурных заболеваний сердца, являются такие биологические факторы как каналопатии, к которым в настоящее время относят: синдром удлиненного QT, синдром Бругада, полиморфные катехоламинергические желудочковые тахикардии, синдром короткого QT, аритмогенную дисплазию (кардиомиопатию) правого желудочка. 75–90 % случаев ВСС спортсменов вызвано сердечно-сосудистыми причинами. Удельный вес смертей от сердечно-сосудистых заболеваний у спортсменов на 11 % больше, чем у лиц, не занимавшихся спортом. Смертность от ССЗ среди спортсменов в 2,4 раза выше, чем в популяции ($p < 0,001$), а риск ВСС – выше в 5–10 раз. С 1993 г. риск ВСС вырос в 1,5 раза. Анализ внезапной сердечной смертности показал, что доля мужчин среди внезапно умерших спортсменов, по данным разных авторов, составляет 70–95 %.

Поэтому так важны инновации в сфере экспресс-диагностики в спортивной медицине. Уже

разработаны комплексы, которые позволяют проводить диагностику в положении сидя за короткое время – порядка 30–40 сек, спортсмен даже не снимает форму. Непосредственно после обследования спортивный врач получает автоматическое заключение, которое помогает своевременно принять решение о допуске спортсмена к тренировке или соревнованиям.

Доступность и минимальное время диагностики дают возможность в любой ситуации обследовать всю команду до тренировки или соревнования. Полученная информация служит основой, которая используется в случае появления кардиальных жалоб. После проведенного соревнования, физических упражнений или тренировки при повторном контрольном обследовании возможно оценить состояние сердечной мышцы, ее реакцию на предложенную физическую нагрузку.

Лабораторная диагностика по проблемам авиакосмической медицины имела следующие основные направления:

- исследование гормональных механизмов, определяющих формирование адаптивных реакций в условиях авиационного и космического полета и в восстановительный период;
- изучение особенностей обмена веществ в полете, исследование водно-солевого и белкового обмена;
- исследование ответных реакций со стороны системы крови, в частности по показателям массы и концентрации гемоглобина.

В качестве отдельного направления исследований отработывались методические задачи, направленные на разработку методов взятия и консервации биопроб, а также проведения доступных лабораторных исследований непосредственно в условиях космического полета.

Так, Б.В. Моруков с соавторами впервые разработал портативные отечественные приборы для биохимического экспресс-анализа на борту космической станции [18]. Современные устройства для непрерывного мониторинга биомаркеров могут помочь выявить ранние признаки заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и грипп задолго до появления симптомов. Они также позволяют определить достижение пика спортивной формы или, наоборот, перетренированности спортсменов.

Следует особо отметить, что неинвазивное определение содержания глюкозы в крови более двух десятилетий было предметом интенсивных медицинских исследований и разработок. Космические технологии предоставили возможность разработать датчики, использующие изменение структуры рассеянного света для контроля биометрических данных. На основе этих разработок удалось создать компактный, портативный измерительный прибор, позволяющий

проводить неинвазивный мониторинг компонентов крови и в частности глюкозы. В описанном устройстве используется так называемый «спекл-эффект» (speckle-effect), в основе которого лежит получение и наблюдение спекл-структуры электромагнитного поля при рассеянии лазерного излучения матовой поверхностью. С помощью лазерного источника света облучают движущуюся кровь, содержащую искомым компонент, зондирующим и опорным лучами с различными заданными длинами волн коротких эквидистантных импульсов, регулируемых по энергии, числу и частоте их следования. Для определения концентрации глюкозы в потоке крови источник электромагнитного излучения предварительно настраивают таким образом, что длина волны излучения попадает в диапазон, совпадающий с полосой поглощения глюкозы в спектральных областях примерно 1520–1850 нм и 2050–2540 нм, для того, чтобы возбудить сильное фотоакустическое излучение. В указанных диапазонах длин волн поглощение электромагнитного излучения водой сравнительно слабое, а поглощение глюкозой сильное, что позволяет определить ее содержание в крови [19].

Несомненный интерес вызывает новая носимая биометрическая система, которая позволяет контролировать относительный уровень гидратации спортсмена. Традиционные способы анализа материалов, такие как абсорбционная и люминесцентная спектроскопия, топографическая и Раман-спектроскопия, измерения изменений поляризации и отражения света, не являются достаточно приемлемыми для мутных сред, например таких, как ткань человека, ввиду значительного диффузного рассеяния зондирующего светового луча. Альтернативой указанным методам является фотоакустический анализ материалов, в котором используют лазерный луч для быстрого нагрева образца, приводящего к генерации акустической волны давления, которая может быть измерена высокочувствительными детекторами ультразвука, такими как пьезоэлектрические кристаллы, микрофоны, сенсоры на оптических волокнах, лазерные интерферометры или дифракционные сенсоры. Поскольку одним из главных признаков легкой и умеренной дегидратации является тонус мышц, которая меняет мощность сигналов, это же устройство может использоваться для определения относительного уровня обезвоживания человека [20].

Известно, что спорт высоких достижений связан с перенапряжениями и развитием состояния, получившего название перетренированности, которое характеризуется изменениями в эндокринной сфере, главным образом в коре надпочечников и гипофизе, признаками повреждения мышц, снижением запаса гликогена в мышцах, ухудшением аэробной, дыхательной и сердечной эффективности и другими признаками интоксикации. Спортивным медикам также известны ситуации, когда спортсмены, находящиеся

в группе риска, могут до последнего находиться в прекрасном физическом состоянии, не вызывающем подозрений во время рутинных медицинских обследований. Очевидна важность получения объективных данных при исследовании лиц, чья профессиональная деятельность связана с экстремальными физическими и психологическими нагрузками (летчики, космонавты, сотрудники МЧС, спортсмены и др.).

Благодаря технологиям, первоначально разработанным для медицинского обеспечения авиационных и космических полетов, были разработаны различные инструментальные методы оценки степени физической нагрузки с помощью разных биомаркеров. Благодаря внедрению космических технологий в практику медицины стали возможными неинвазивные технологии регистрации различных показателей жизнедеятельности в покое и при мышечной работе. В настоящее время широко используется регистрация биоэлектрических и неэлектрических параметров жизнедеятельности как в состоянии покоя, так и при выполнении физических упражнений. Активно разрабатываются нанотехнологии, которые позволяют осуществлять мониторинг основных функций спортсмена в режиме реального времени.

Исследования в области космической генетики, начавшиеся еще в середине XX века, позволили определить полиморфные маркеры генов-кандидатов, ассоциированных с определенным фенотипическим признаком [21, 22]. В России создана научная школа, широко известная работами в области изучения полиморфных маркеров генов-кандидатов. Благодаря этим исследованиям удалось повысить точность комплексной оценки генетической предрасположенности к развитию поражения сердечно-сосудистой системы у спортсменов [23]. Работы другого коллектива ученых позволили повысить надежность генетических оценок путем определения нескольких полиморфных маркеров генов-кандидатов, а также повысить точность комплексной оценки генетической предрасположенности к развитию поражения сердечно-сосудистой системы у спортсменов [24].

Одна из особенностей современной спортивной науки – бурный рост фундаментальных исследований принципов и механизмов работы человеческого мозга, его центральной нервной системы. Достигнуты значительные успехи в сфере фундаментальных исследований принципов и механизмов работы человеческого мозга, его центральной нервной системы [25].

Принципиальное значение для мировой физиологии имели результаты исследований роли опорной афферентации в организации работы позной мускулатуры [26]. Результаты этих исследований должны найти применение в оптимизации тренировочной работы в сложно-координационных,

силовых, технических видах спорта. Применение целого комплекса инновационных компьютерных тестов, обеспечивающих как отдельную, избирательную, так и сочетанную, строго дозируемую и определенно направленную стимуляцию различных сенсорных входов позволило изучить многообразие нарушений в различных видах движений глаз. Послеполетное многообразие нарушений выявило вовлеченность в их формирование всех уровней вестибулярных и глазодвигательных механизмов [27]. Методика оценки глазодвигательных взаимоотношений с успехом используется в спорте.

Благодаря сравнительно-физиологическим исследованиям, проведенным в ИМБП, удалось описать изменение нормального распределения функциональных (динамических) напряжений в опорно-двигательном аппарате человека, связанных с локальной перестройкой исходной структуры и изменением топографии механической анизотропии костной ткани. Это позволило создавать новую топографию зон с высоким и низким уровнями адаптивного ремоделирования. Был сделан прогноз, что изменение характера механических требований может привести к перестройке сократительных свойств и функционально-морфологического профиля мышц, сложившихся в процессе постнатального онтогенеза в поле земного тяготения [28].

Психологическая, физическая и функциональная подготовка спортсмена – способ тренировки и обучения его мозга. Чем спортивная тренировка лучше и точнее направлена на избирательные усиления тех или иных функций, тем она эффективнее и дает более высокие результаты. Для спорта осознание этого положения тем более важно, что в последние годы развитие науки о мозге привело к созданию новых и уникальных методов избирательной тренировки различных отделов центральной, вегетативной и периферической нервной системы.

В последние годы была создана система психологического сопровождения спортивных команд, основанная на результатах психологического сопровождения операторов космической орбитальной станции. Особенностью этого проекта является совмещение физиологической и психологической информации. Данный комплекс позволяет проводить диагностические, тренировочные и коррекционные мероприятия со спортсменами разных видов, возрастов и уровней мастерства.

Одной из основных практических проблем тренеров и организаторов спорта называют психологическую подготовку. Спортсмен должен уметь управлять своими действиями, мыслями, переживаниями для достижения высоких результатов в избранном виде спорта, опираясь на определенные волевые качества, которые обеспечили бы ему успех. Формирование эмоционально-волевой базы спортсмена включает в себя использование психологических средств

психопрофилактики и коррекции неадекватных адаптивных реакций на тренировочную нагрузку.

В последние годы внедрение методик, разработанных еще на заре космической эры, привело к созданию новых методов тренировки различных отделов центральной, вегетативной и периферической нервной системы. Эти методы получили название «нейроуправление» или метод биологической обратной связи (БОС) [29, 30]. На сегодняшний день эти технологии уже активно используются в подготовке элитных спортсменов в США, Канаде, Японии, Китае, Индии и других странах.

Технологию БОС активно использовали спортсмены Китая, победившего на летних Олимпийских играх 2008 г. в Пекине, и Канады, победившей на зимних Олимпийских играх 2010 г. в Ванкувере. Список видов спорта, в которых начинают применять методы БОС-тренинга, стремительно расширяется. На сегодня эти новые методы уже активно используются и дают свои результаты в таких видах, как баскетбол, бейсбол, большой теннис, гольф, стрельба из винтовки, стрельба из лука, настольный теннис, легкая атлетика, борьба, дайвинг, конный спорт, велосипедный спорт.

В подготовке своих футболистов БОС-технологии применяют клубы «Милан» (Италия), «Реал» (Мадрид) и «Челси» (Лондон). Навыки, вырабатываемые в ходе БОС-тренинга, позволяют овладеть искусством управления вниманием, нейромышечной оптимизацией и умением входить в особое состояние «потока». Аппаратный комплекс включает в себя 2 инфракрасных датчика, закрепленных на легкой, эргономичной гарнитуре. Такая конструкция обеспечивает мониторинг активности мозга и регистрацию теплового излучения ото лба [31].

Технология БОС позволяет решать такие задачи, как отбор одаренных спортсменов; оценка и контроль функциональных резервов; выработка навыков управления функциональным состоянием; идеомоторная тренировка (ментальный тренинг); вывод на пик формы к ответственным соревнованиям; борьба с предстартовым волнением; реабилитация после физических и психических травм.

Выводы

1. Научно-практические достижения авиакосмической медицины в значительной степени повлияли на развитие методологии и технологий проведения научных исследований в спортивной медицине в интересах повышения эффективности спортивно-соревновательной деятельности и сохранения здоровья спортсменов.

2. В настоящее время активно применяются инновации авиакосмической медицины в спортивной медицине при проведении биохимических и генетических исследований, а также исследований

психофизиологических и нейрофизиологических механизмов функционирования спортсменов.

Список литературы

1. Григорьев А.И., Козловская И.Б. Перспективы внедрения технологий космической медицины в клиническую реабилитационную практику // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2001. № 5. С. 10–13.
Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B. Prospects for the introduction of space medicine technologies into clinical practice of rehabilitation // *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2001. № 5. P. 10–13.
2. Ушаков И.Б., Арутюнов А.Т., Турзин П.С., Шерешков Г.М. Введение в авиационную медицину. М.; Воронеж, 2002.
Ushakov I.B., Arutyunov A.T., Turzin P.S., Shereshkov G.M. Introduction to aviation medicine. Moscow; Voronezh, 2002.
3. Вернадский В.И. Собрание сочинений в 24 т. / Э.М. Галимов, ред. М., 2013.
Vernadskiy V.I. Collected works in 24 v. / E.M. Galimov, ed. Moscow, 2013.
4. Пестов И.Д. Медицинское обеспечение длительных космических полетов // Орбитальная станция «Мир» М., 2001. Т. 2. С. 557–568.
Pestov I.D. Medical maintenance of long-term space flights // *Space Station «Mir»*. Moscow, 2001. V. 2. P. 557–568.
5. Моруков Б.В., Белаковский М.С., Самарин Г.И. Практическое внедрение результатов медико-биологических исследований, проводимых на РС МКС // Медицинское обеспечение длительных космических полетов. М., 2001. Т. 1.
Morukov B.V., Belakovskiy M.S., Samarin G.I. The practical implementation of the results of biomedical research conducted on the ISS RS // *Medical maintenance of long-term space flights*. Moscow, 2001. V. 1.
6. Григорьев А.И. Всемирный форум здравоохранения. ВОЗ. 1992. Т. 13. № 2/3. - С. 39–44.
Grigoriev A.I. World Health Forum. WHO. 1992. V. 13. № 2/3. P. 39–44.
7. Орлов О.И. Применение методик стратегического менеджмента в планировании внедрения космических технологий в практическое здравоохранение на примере телемедицины // Авиакосм. и экол. мед. 2002. Т. 38. № 5. С. 57–59.
Orlov O.I. The use of strategic management practices in planning for the implementation of space technology in practical health care on an example of telemedicine // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2002. V. 38. № 5. P. 57–59.
8. Орлов О.И. Телемедицина в системе организации здравоохранения (Серия «Практическая телемедицина») / А.И. Григорьев, ред. Вып. 3. М., 2002.
Orlov O.I. Telemedicine in system of public health organization (Series «Telemedicine») / A.I. Grigoriev, ed. Is. 3. Moscow, 2002.
9. Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих. М., 2007.
Ushakov I.B., Stemberg A.S., Shafirkin A.V. Reactivity and resistance of mammalian organism. Moscow, 2007.
10. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Денисенко В.И. и др. Медицинские аспекты обеспечения биологической безопасности: Энциклопедический словарь-справочник / А.И. Григорьев, ред. М., 2012.
Mironov S.P., Arutyunov A.T., Denisenko V.I. et al. Medical aspects of biological safety: Encyclopaedic dictionary / A.I. Grigoriev, ed. Moscow, 2012.
11. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Турзин П.С. Факторы риска заболеваний и их профилактика. М., 2008.
Mironov S.P., Arutyunov A.T., Turzin P.S. Risk factors for diseases and their prevention. M., 2008.
12. Ступаков Г.П., Турзин П.С. Медицинские аспекты продления профессионального долголетия // Авиакосм. и экол. мед. 1997. Т. 31. № 3. С. 4–7.
Stupakov G.P., Turzin P.S. Medical aspects of extending professional longevity // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 1997. V. 31. № 3. P. 4–7.
13. Курашвили В.А. Новые диагностические технологии в спортивной медицине // Вестн. восстановительной медицины. 2011. № 5. С. 75–78.
Kurashvili V.A. New diagnostic technologies in sports medicine // *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2011. № 5. P. 75–78.
14. Миронов С.П. Спортивная медицина. Национальное руководство. М., 2013.
Mironov S.P. Sports Medicine. National guidebook. Moscow, 2013.
15. Яшина Е.Р., Новиков П.В., Лукичев К.Е. Комплекс ГТО нового века: главный рекорд - здоровье! М., 2015.
Yashina E.R., Novikov P.V., Lukichev K.E. TRP complex of the new century: the main record – health! Moscow, 2015.
16. Виноградова О.Л., Попов Д.В., Нетребя А.И. и др. Оптимизация процесса физической тренировки: разработка новых «щадящих» подходов к тренировке силовых возможностей // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 5. С. 71–85.
Vinogradova O.L., Popov D.V., Netreba A.I. et al. Optimization of process of physical training: the development of new «sparing» approach to training of strength capabilities // *Fiziologiya cheloveka*. 2013. V. 39. № 5. P. 71–85.
17. Баевский П.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Вестн. Харьковского национального универ. им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2003. № 5 (581). С. 2.
Baevskiy P.M. The analysis of heart rate variability: the history and philosophy, theory and practice // *Vestnik Har'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karamzina. Seriya «Meditsina»*. 2003. № 5 (581). P. 2.
18. Моруков Б.В., Ничипорук И.А., Третьяков В.С., Ларина И.М. Биохимические маркеры обмена костной ткани у космонавтов после продолжительного космического полета // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 6. С. 1–6.

Morukov B.V., Nichiporuk I.A., Tretyakov V.S., Larina I.M. Biochemical markers of bone metabolism in astronauts after extended spaceflight // *Fiziologiya cheloveka*. 2005. V. 31. № 6. P. 1–6.

19. Курашвили В.А. Новые достижения в мониторинге уровня глюкозы в крови // *Вестн. спортивных инноваций*. 2011. № 26. С.13–17.

Kurashvili V.A. New advances in the monitoring of blood glucose levels // *Vestnik sportivnykh innovatsiy*. 2011. № 26. P. 13–17.

20. Курашвили В.А. Нанотехнологии для мониторинга спортсменов // *Там же*. № 25. С. 11–15.

Kurashvili V.A. Nanotechnology to monitor athletes // *Ibid*. № 25. P. 11–15.

21. Газенко О.Г., Парфенов Г.П. Результаты и перспективы исследований в области космической генетики // *Косм. биол. и мед.* 1967. Т. 1. № 5.

Gazenko O.G., Parfenov G.P. Results and prospects of research in space genetics // *Kosmicheskaya biologiya i meditsina*. 1967. V. 1. № 5.

22. Ахметов И., Ильин В., Дроздовская С. Молекулярно-генетические маркеры в спортивном отборе // *Наука в олимпийском спорте*. 2013. № 4. С. 26–31.

Akhmetov I., Ilyin V., Drozdovskaya S. Molecular genetic markers in sports selection // *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2013. № 4. P. 26–31.

23. Морозова Е.Б., Тараскина А.Е., Кострюкова Е.С. и др. Изучение индивидуальных особенностей генетического статуса высококвалифицированных спортсменов // *Спортивная медицина: наука и практика*. 2014. № 3. С. 19–28.

Morozova E.B., Taraskina A.E., Kostryukova E.S. et al. The study of the individual characteristics of the highly trained sportsmen genetic status // *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*. 2014. № 3. P. 19–28.

24. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. и др. Генетический паспорт основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов, ред. СПб., 2009.

Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Baranova E.V. et al. The genetic basis of individual passport and predictive medicine / V.S. Baranov, ed. St. Petersburg, 2009.

25. Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л. Регуляция позы человека. М., 1965.

Gurfinkel V.S., Kots Ya.M., Shik. M.L. Regulation of human posture. Moscow, 1965.

26. Козловская И.Б. Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т.42. № 5. С. 3–8.

Kozlovskaya I.B. Fundamental and applied problems of immersion studies // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2008. V. 42. № 5. P. 3–8.

27. Корнилова Л.Н. Вестибулярная функция и межсенсорное взаимодействие в условиях невесомости // *Матер. конф. «Организм и окружающая среда: адаптация к экстремальным условиям»*. (Москва, 3–5 ноября 2003 г.). М., 2003.

Kornilova L.N. Vestibular function intersensory interaction in conditions of weightlessness // *Materialy konferentsii «Organizm i okruzhayushchaya sreda: adaptatsiya k*

ekstremal'nyim usloviyam». (Moscow, 3–5 November 2003). Moscow, 2003.

28. Оганов В.С. Костная система человека в условиях невесомости: Остеопенический синдром // *Технология живых систем*. 2004. Т. 1. № 1. С. 57–70.

Oganov V.S. Human bone system in weightlessness: Osteopenic syndrome // *Tekhnologiya zhivyykh sistem*. 2004. V. 1. № 1. P. 57–70.

29. Турзин П.С., Евдокимов А.В. Поддержание работоспособности авиационных специалистов с использованием программно-аппаратных средств с биологической обратной связью // *Авиакосм. техника и технология*. 1997. № 2. С. 37–41.

Turzin P.S., Evdokimov A.V. Maintaining of the aviation personnel health with software and hardware with biofeedback // *Aviakosmicheskaya tekhnika i tehnologiya*. 1997. № 2. P. 37–41.

30. Турзин П.С., Евдокимов А.В., Изнак А.Ф., Чаянов Н.В. Психофизиологические корреляты повышения работоспособности человека-оператора, обусловленного программируемой коррекцией функционального состояния // *Авиакосм. и экол. мед.* 1996. Т. 30. № 6. С. 13–19.

Turzin P.S., Evdokimov A.V., Iznak A.F., Chayanov N.V. Psychophysiological correlates of human operator performance improvement due to programmed correction of the functional state // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 1996. V. 30. № 6. P. 13–19.

31. Курашвили В.А. Новые технологии биологической обратной связи // *Вестн. спортивных инноваций*. 2012. № 34. С. 10–15.

Kurashvili V.A. New technologies of biofeedback // *Vestnik sportivnykh innovatsiy*. 2012. № 34. P. 10–15.

Поступила 15.02.2016

INFLUENCE OF AEROSPACE MEDICINE ACHIEVEMENTS ON THE DEVELOPMENT OF SPORT MEDICINE METHODOLOGY

Yashina E.R., Kurashvili V.A., Turzin P.S.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 56–62

Modern technologies of aerospace medicine develop at rapid pace pulling on its orbit all spheres of the human activity, including sport. Innovations play a major role in the progress of sport medicine areas related to the biomedical support of precontest training. Overview of the most important aerospace medicine achievements and their methodical implications for sport medicine is presented. Discussion is devoted to how the aerospace medicine technologies can raise effectiveness of the biomedical support to different sectors of sport and fitness.

Key words: aerospace medicine, sport medicine, innovations, methods, technologies.

УДК 34.45;76.35.29

ТРАНСМЕРИДИАННЫЙ ДЕСИНХРОНОЗ И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Тищенко А.А., Рудько Е.А., Маркович Д.Ю., Малинин А.В., Васильев К.Ю.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал»», Москва

E-mail: gniiivm-s@yandex.ru

В статье рассмотрены проблемы развития и коррекции острого десинхроноза при однократном перелете через несколько часовых поясов. Целью исследования являлось изучение динамики субъективных и объективных психофизиологических показателей, а также обоснование методов профилактики и коррекции острого десинхроноза при трансмеридианных перелетах. В исследовании принимали участие 8 здоровых добровольцев (экспериментальная группа) в возрасте 26–55 лет при их перелете на восток через 7 часовых поясов. Исследование включало 3 этапа: фоновый, подготовительный (21 сут с приемом экстракта эврикомы длиннолистой) и основной (прием донормила, циркадина и искусственный сон во время полета). Диагностика функционального состояния проводилась на этапе фона, по окончании подготовительного этапа и в 1-е сутки после перелета (на 21–22-е сутки после начала подготовительного этапа) и включала объективные методы исследования вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем и умственной работоспособности, а также субъективные методы. В контрольной группе (4 человека) в те же сроки проводилась только диагностика функционального состояния. Проведенные исследования показали важность подготовительного этапа, облегчающего адаптацию при трансмеридианных перелетах, и экспериментально доказали эффективность применяемой схемы фармакологической коррекции острого трансмеридианного десинхроноза.

Ключевые слова: трансмеридианные перелеты, острый десинхроноз, психофизиологическое состояние, фармакологическая коррекция.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50. № 4. С. 63–68.

DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-4-63-68

Современный технический прогресс привел к тому, что воздушное сообщение заняло ведущее место в сфере перевозок, распространяясь преимущественно на все виды экономической деятельности и оказывая на них прямое или косвенное воздействие. Путешествие через часовые пояса (трансмеридианное перемещение) сопровождается наиболее выраженным эффектом десинхронизации биологических ритмов [1, 2]. При скорости перемещения,

превышающей определенную величину (пересечение 3 часовых поясов и более в течение суток), внешние синхронизаторы уже не в состоянии «затягивать» циркадные колебания физиологических функций. Наступает десинхроноз, что в определенных случаях может привести к развитию различных заболеваний [3–7]. Даже смещение всего на 1 часовой пояс (например, при переходе на летнее время) уже приводит к нарушениям физиологических функций [8, 9]. Основной причиной является снижение содержания в крови мелатонина из-за нарушения его синтеза в 4-й фазе сна [10–12].

В наибольшей степени проблемы острого трансмеридианного десинхроноза касаются лиц, ведущих так называемый активный образ жизни (бизнесмены, артисты, спортсмены, политики, туристы), которым приходится часто и быстро перемещаться на дальние расстояния [13].

Обычно выделяют 3 фазы перестройки характеристик циркадных ритмов в процессе временной адаптации [14–16]. Первая (начальная) фаза характеризуется преимущественно внешним десинхронозом, максимальная выраженность которого отмечается на 2–4-е сутки после трансмеридианного перелета. В этот период наблюдается плохой сон, усталость, раздражительность, нарушение аппетита, снижение профессиональной, физической и психомоторной активности и работоспособности [7, 17]. Эти симптомы связаны не только с десинхронозом, но и с утомлением, обусловленным длительным перелетом.

Вторая фаза – внутренний (острый) десинхроноз вызывается внешним десинхронозом, длится 7–10 сут и проявляется вегетативными расстройствами: нарушениями ритма сна – бодрствования, самочувствия, активности, настроения, функций выделительных систем [13].

В 3-й, самой продолжительной, фазе (скрытого десинхроноза) внешняя и внутренняя десинхронизации постепенно минимизируются. При этом на фоне кажущегося благополучия у людей отмечаются обострения хронических заболеваний. Продолжительность этой фазы выходит за рамки 45-суточных наблюдений, ее проявления могут

Таблица 1

Методики диагностики функционального состояния добровольцев

Методика	Показатели, ед. измерения
САН	Самочувствие, баллы
	Активность, баллы
	Настроение, баллы
Шкала тревожности Спилбергера – Ханина	Реактивная тревожность, баллы
	Личностная тревожность, баллы
Простая сенсомоторная реакция (ПСМР)	Среднее время реакции, мс
	Суммарное число ошибок
Сложная сенсомоторная реакция (ССМР)	Среднее время реакции, мс
	Суммарное число ошибок
Реакция на движущийся объект (РДО)	Процент запаздываний, %
	Процент опережений, %
	Среднее значение запаздывания, мс
	Среднее значение опережений, мс
Теппинг-тест	Сумма ударов
	Коэффициент асимметрии
Вариационная кардиоинтерваломерия (ВКМ)	Индекс напряжения (ИН) по Баевскому
	Вариационный размах (ВР), мс
	Мощность медленных волн 1-го порядка (VLF), мкВ ²
	Мощность медленных волн 2-го порядка (LF), мкВ ²
	Мощность дыхательных волн (HF), мкВ ²

наблюдаться на протяжении всей последующей жизни человека [1].

При перемещении с запада на восток адаптация проходит более тяжело и более длительное время. Синхронизация ритмов после перелета (переезда) происходит со скоростью (в среднем) 90 мин в сутки [19]. Рассматривая проблемы развития и коррекции острого десинхроноза, остановимся только на однократных перелетах через несколько часовых поясов.

Целью исследования явилось изучение динамики субъективных и объективных психофизиологических показателей, а также обоснование методов профилактики и коррекции острого десинхроноза при трансмеридианных перелетах.

Методика

В исследовании принимали участие 8 здоровых добровольцев (экспериментальная группа) в возрасте 26–55 лет при их перелете на восток через 7 часовых поясов (Москва – Владивосток). Время пребывания во Владивостоке – 2 сут.

Исследования проводились в 3 этапа: фоновый, подготовительный и основной. Продолжительность подготовительного этапа составляла 21 сут. В это время добровольцы экспериментальной группы принимали экстракт эврикомы длиннолистой (как средства профилактики десинхроноза). Схема дозирования – по 500 мг 2 раза в сутки (утром и в обед).

Диагностика их функционального состояния проводилась перед началом подготовительного

этапа (фоновое исследование), на 21-е сутки приема экстракта и на следующие сутки после перелета (на 22-е сутки от начала подготовительного этапа) и включала стандартные методы исследования вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем, показателей умственной работоспособности, а также субъективные методы оценки своего состояния, представленные в табл. 1.

Основной этап включал прием донормила (Бристол-Майерс Сквибб, США) в дозе 15 мг, искусственный сон во время полета. Активное вещество донормила – доксиламина сукцинат – является блокатором гистаминовых H₁-рецепторов класса этаноламинов. После перелета добровольцы в течение дня вели активный образ жизни. Перед сном осуществлялся прием циркадина (СвиссКо Сервисез, Зиссельн, Швейцария) в дозе 2 мг. На 22-е сутки проводилась диагностика функционального состояния добровольцев.

В контрольной группе (4 человека) в те же сроки, что и в экспериментальной группе, проводилась только диагностика функционального состояния.

Результаты и обсуждение

Динамика исследованных показателей функционального состояния в экспериментальной группе представлена в табл. 2 и свидетельствует об отсутствии у добровольцев психоэмоционального напряжения после завершения перелета, а также не было отмечено значимых изменений самочувствия

Таблица 2

Динамика показателей функционального состояния добровольцев экспериментальной группы по данным психологического тестирования

Методика	Показатель	Срок исследования, М ± m		
		Фон	21-е сутки	22-е сутки
Методика САН	Самочувствие, баллы	5,58 ± 0,17	5,75 ± 0,23	6,10 ± 0,18
	Активность, баллы	5,28 ± 0,21	4,78 ± 0,30	5,45 ± 0,25
	Настроение, баллы	6,03 ± 0,14	6,00 ± 0,15	5,85 ± 0,10
Опросник Спилбергера – Ханина	Реактивная тревожность, баллы	27,00 ± 1,13	27,25 ± 1,30	24,50 ± 1,33*
	Личностная тревожность, баллы	30,25 ± 1,30	28,75 ± 1,58	29,00 ± 1,24
Шкала депрессии Цунга	Индекс депрессии, усл. ед.	0,35 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,35 ± 0,01

Примечание. М – среднее арифметическое показателя в группе; m – стандартная ошибка показателя в группе. Здесь и в табл. 3, 4: * – $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона для связанных выборок по сравнению с фоном.

Таблица 3

Динамика психофизиологических показателей функционального состояния добровольцев контрольной группы

Методика	Показатель	Срок исследования, М ± m		
		Фон	21-е сутки	22-е сутки
ПСМР	Среднее время реакции, мс	236,60 ± 11,66	233,78 ± 10,10	274,45 ± 16,53*
	Суммарное число ошибок	0,50 ± 0,18	0,55 ± 0,54	0,69 ± 0,11*
ССМР	Среднее время реакции, мс	412,41 ± 19,88	428,22 ± 22,26	486,21 ± 29,55*
	Суммарное число ошибок	3,00 ± 0,45	2,87 ± 0,61	3,10 ± 0,58
РДО	Процент запаздываний, %	19,00 ± 2,44	19,00 ± 2,13	23,06 ± 3,01*
	Процент опережений, %	4,75 ± 0,47	9,75 ± 1,08*	8,25 ± 0,47*
	Среднее значение запаздывания, мс	84,03 ± 8,48	73,67 ± 2,09	86,57 ± 4,56
	Среднее значение опережений, мс	74,00 ± 6,69	76,63 ± 3,07	65,25 ± 1,53
Теппинг-тест	Сумма ударов (правая рука)	246,00 ± 2,58	230,75 ± 7,41	234,50 ± 8,19
	Сумма ударов (левая рука)	217,00 ± 5,57	213,50 ± 6,64	203,25 ± 6,18
	Коэффициент асимметрии	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,01*	0,05 ± 0,01*

Таблица 4

Сравнительная динамика функционального состояния добровольцев экспериментальной и контрольной групп по результатам вариационной кардиоинтервалографии

Показатель	Группа	Срок исследования, М ± m		
		Фон	21-е сутки	22-е сутки
ИН, ед	1-я	311,79 ± 102,38	285,86 ± 67,61	306,16 ± 81,22
	2-я	290,79 ± 98,31	239,86 ± 99,66	453,33 ± 56,31
ВР, мс	1-я	342,76 ± 88,14	301,64 ± 46,28	328,51 ± 44,16 [#]
	2-я	311,50 ± 78,98	206,75 ± 22,23*	128,50 ± 32,65*
LF, мкВ ²	1-я	589,56 ± 166,32	616,38 ± 112,47	734,79 ± 202,43
	2-я	621,78 ± 138,56	560,35 ± 131,51	627,05 ± 157,45
VLF, мкВ ²	1-я	745,36 ± 211,43	834,24 ± 154,84	801,15 ± 98,72
	2-я	646,53 ± 152,45	507,82 ± 80,02	756,05 ± 88,99
HF, мкВ ²	1-я	544,21 ± 78,26	569,39 ± 122,58*	516,31 ± 99,14 [#]
	2-я	665,35 ± 298,44	307,35 ± 39,85*	105,39 ± 148,43*

Примечание. 1-я – экспериментальная группа; 2 – контрольная группа; [#] – $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни для независимых выборок по сравнению с контрольной группой.

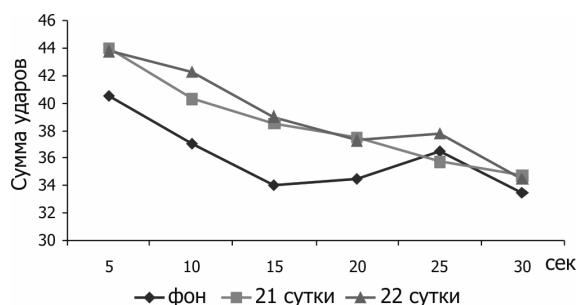


Рис. 1. Динамика работоспособности добровольцев по результатам теппинг-теста (правая рука)

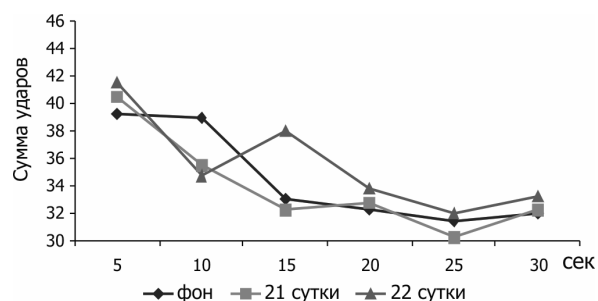


Рис. 2. Динамика работоспособности добровольцев по результатам теппинг-теста (левая рука)

и активности. В контрольной группе в эти же сроки отмечалось снижение активности в тесте самочувствие, активность, настроение (САН) на 22 % и рост показателя реактивной тревожности в тесте Спилбергера – Ханина на 12 %.

Динамика психофизиологических показателей в контрольной группе свидетельствовала о снижении умственной работоспособности (табл. 3). Это проявилось в увеличении среднего времени простой и сложной сенсомоторных реакций на 16 и 18 % соответственно и увеличением количества ошибок в тесте простой сенсомоторной реакции на 38 %.

Процент запаздываний в тесте «Реакция на движущийся объект» после перелета возрос, что свидетельствует о низком уровне активации ЦНС и развивающемся утомлении. Также значимо возрос процент опережений, что говорит о наличии психоэмоционального напряжения у добровольцев в этой группе.

Уменьшение показателей BP и HF в сочетании с увеличением показателя ИН в тесте вариационной кардиоинтервалометрии (табл. 4) указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела и свидетельствует о психоэмоциональном напряжении добровольцев в контрольной группе [20, 21].

В экспериментальной группе эти показатели значительно не изменялись. Достоверных изменений показателей LF и VLF отмечено не было ни в один из сроков исследования. В совокупности исследованные показатели не выходили за пределы физиологической нормы.

У добровольцев, принимавших средства профилактики и коррекции функционального состояния на подготовительном этапе, во время перелета и в 1-е сутки после перелета отмечался высокий уровень умственной работоспособности в тестах ПСМР и ССМР. Процент запаздываний в тесте РДО после перелета снизился на 21 %, что свидетельствует о высоком уровне активации ЦНС, при этом среднее время запаздывания существенно не изменилось. На рис. 1 и 2 представлена динамика работоспособности добровольцев экспериментальной группы по результатам теппинг-теста.

Обращает на себя внимание тот факт, что работоспособность добровольцев подопытной группы после перелета сохраняется на высоком уровне. Максимальная частота движений указывает на достаточную устойчивость добровольцев к воздействию стресс-факторов.

Выводы

Проведенные исследования показали важность подготовительного этапа, облегчающего адаптацию при трансмеридианных перелетах, и экспериментально доказали эффективность применяемой схемы фармакологической коррекции острого трансмеридианного десинхроноза.

Список литературы

1. Ежов С.Н. Аспекты экологической физиологии: типы географических авиаперемещений и виды десинхронозов // Изв. Дальневосточного федерального университета. Экономика и управление. 2007. № 2. С. 78–89.
Ezhov S.N. Aspects of environmental physiology: types of geographical displacement and other types of desynchronosis // Izvestiya Dal'nevostochnogo federal'nogo universiteta. Ekonomika i upravlenie. 2007. № 2. P. 78–89.
2. Ежов С.Н. Хронофизиология географических перемещений. Владивосток, 2003.
Ezhov S.N. Chronophysiology of geographical movements. Vladivostok, 2003.
3. Гончарова А.Г., Брагин Л.Х., Воронков Ю.И., Гончаров А.И. Циркадный индекс-предиктор соматических заболеваний // Технологии живых систем. 2010. № 2. С. 53–55.
Goncharova A.G., Bragin L.H., Voronkov Yu.I., Goncharov A.I. Circadian index predictor of physical illness // Tekhnologii zhivyyh sistem. 2010. № 2. P. 53–55.
4. Гончарова В.Е., Сементеева М.В. Нарушения суточных ритмов при смене часовых поясов у лиц с разными хронотипами // Science Time. 2014. № 12. С. 103–107.

Goncharova V.E., Sementeeva M.V. Circadian rhythm disorders across time zones in people with different chronotype // Science Time. 2014. № 12. P. 103–107.

5. Костенко Е.В., Маневич Т.М., Разумов Н.А. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний // Лечебное дело. 2013. № 2. С. 104–116.

Kostenko E.V., Manevich T.M., Razumov N.A. Desynchronosis as one of the most important factors in the emergence and development of cerebrovascular disease // Lechebnoe delo. 2013. № 2. P. 104–116.

6. Нервные и гуморальные механизмы ритмической организации физиологических функций. [Электронный ресурс]. URL: <https://lib.nspu.ru/umk/3a7e2a85d3b41f58/t9/ch6.html>.

Nervous and humoral mechanisms of rhythmic organization of physiological functions. [Electronic resource]. URL: <https://lib.nspu.ru/umk/3a7e2a85d3b41f58/t9/ch6.html>.

7. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Паттерны функциональных состояний оператора. М., 2010.

Ushakov I.B., Bogomolov A.V., Kukushkin Yu.A. Patterns of functional conditions of the operator. Moscow, 2010.

8. Хаснулин В.И., Петров О.И., Хаснулина А.В. Психофизиологические проявления стресса и десинхроноза у молодых людей в период введения круглогодичного «летнего» времени и после его отмены в 2014 г. // Успехи современного естествознания. 2015. № 3. С. 112–117.

Hasnulin V.I., Petrov O.I., Hasnulina A.V. Psychophysiological manifestations of stress and desynchronosis in young people in the period of the introduction of year-round «summer» time and after its cancellation in 2014 // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2015. № 3. P. 112–117.

9. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация программ персонализированной адаптационной медицины // Вестн. Рос. академии мед. наук. 2014. № 5–6. С. 124–128.

Ushakov I.B., Bogomolov A.V. Programs computerization of personalized adaptive medicine // Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2014. № 5–6. P. 124–128.

10. Осиков М.В., Огнева О.И., Листик Е.В. Иммунотропные эффекты мелатонина при экспериментальном десинхронозе в условиях люминесцентного освещения // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16. № 4. С. 66–67.

Osikov M.V., Ogneva O.I., Listik E.V. Immunotropic effects of melatonin in experimental desynchronosis under luminescent lighting // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2014. T. 16. № 4. P. 66–67.

11. Стрельник С.Н. Экологическая и эндогенная составляющие в регуляции биоритмов при депрессивных расстройствах: мелатониновая гипотеза // Изв. Самарского науч. центра Рос. академии наук. 2009. Т. 1. № 1 (5). С. 1043–1046.

Strel'nik S.N. Environmental and endogenous components in the regulation of biological rhythms in depressive disorders: melatonin hypothesis // Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossiyskoy akademii nauk. 2009. V. 1. № 1 (5). P. 1043–1046.

12. Гридин Л.А., Ихалайнен А.А., Богомолов А.В. и др. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека. М., 2007.

Gridin L.A., Ikhalaynen A.A., Bogomolov A.V. et al. Methods of study and pharmacological correction of human physical performance. Moscow, 2007.

13. Кику П.Ф., Хотимченко М.Ю., Нагирная Л.Н. Проблемы трансмеридианных перелетов // Экология человека. 2015. № 3. С. 15–20.

Kiku P.F., Hotimchenko M.Yu., NagirnaYa L.N. Problems of transmeridian flights // Ekologiya cheloveka. 2015. № 3. P. 15–20.

14. Алякринский Б.С., Степанова С.И. По закону ритма М., 1985.

Alyakrinskiy B.S., Stepanova S.I. According to the law of rhythm. Moscow, 1985.

15. Губин Г.Д., Губин Д.Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза // Фундаментальные исследования. 2004. № 1. С. 50.

Gubin G.D., Gubin D.G. Classification desynchronosis of causal factors and mechanisms of development. Two principles of desynchronosis chronotherapy // Fundamental'nye issledovaniya. 2004. № 1. P. 50.

16. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Психофизиологические механизмы формирования и развития функциональных состояний // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. № 10. С. 1130–1137.

Ushakov I.B., Bogomolov A.V., Kukushkin Yu.A. The psychophysiological mechanisms of formation and development of functional states // Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova. 2014. V. 100. № 10. P. 1130–1137.

17. Иорданская Ф.А. Особенности временной адаптации при перелетах на восток и запад, средства коррекции и профилактики десинхроноза // Теория и практика физической культуры. 2000. № 3. С. 14–17.

Iordanskaya F.A. Time adaptation features when flying to the east and west, means of correction and prevention of desynchronosis // Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2000. № 3. P. 14–17.

18. Смирнов К.М. Циклические движения и ритмы трудовых действий Л., 1980.

Smirnov K.M. Cyclical movements and rhythms of labor actions. Leningrad, 1980.

19. Добровольская Н.А., Власов Г.В., Кувшинчиков И.Н., Шиншина С.И. Некоторые особенности временной адаптации спортсменов при трансмеридиальных перелетах // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2009. № 5. С. 77–80.

Dobrovol'skaya N.A., Vlasov G.V., Kuvshinchikov I.N., Shinshina S.I. Some features of the temporary adaptation of athletes in transmeridian flights // Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta. 2009. № 5. P. 77–80.

20. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Racing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements,

physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. V. 93. P. 1043–1065.

21. Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Физиология труда и надежность деятельности человека. М., 2008.

Ushakov I.B., Kukushkin Yu.A., Bogomolov A.V. Physiology of work and the reliability of human activities. Moscow, 2008.

Поступила 15.02.2016

TRANSMERIDIAN JET LAG AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Tishchenko A.A., Rudko E.A., Markovich D.Yu., Malinin A.V., Vasiliev K.Yu.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2016. V. 50. № 5. P. 63–68

The article deals with the development and correction of acute jet lag in a flight across several time zones. The

investigation had the purpose to study dynamics of subjective and objective psychophysiological parameters and demonstrate methods of prophylaxis and correction of acute jet lag due to transmeridian flights. Subjects were 8 normal volunteers (experimental group) at the age of 26–55 years flying eastward over 7 time zones. The investigation included 3 stages: baseline, preparatory (21-d course of Euricoma longifolia extraction) and main (intake of donormil, cirkadin and artificial sleep during the flight). Functional diagnostics was performed on the baseline stage, on completion of the preparatory stage and on the next day after the flight (21–22 days from the beginning of the preparatory stage). Objective and subjective methods were used to evaluate the autonomic and cardiovascular systems and mental performance. In the control group (n = 4) functional diagnostics was performed on the same days. The investigations showed the benefit of preparation for transmeridian air travel and experimentally demonstrated positive effects of the proposed pharmacological correction of acute transmeridian jet lag.

Key words: transmeridian air travels, acute jet lag, psychophysiological state, pharmacological correction.

ЛЕКЦИЯ

УДК 614.253:57.084

БИОЭТИКА В ИССЛЕДОВАНИЯХ НА ЧЕЛОВЕКЕ И ЖИВОТНЫХ

Ильин Е.А.

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

E-mail: ilyine@imbp.ru

DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-5-69-77

Краткая история становления биоэтики

Термин «биоэтика» был введен в жизнь американским онкологом Вэн Ренсселером Потером в 1970 г., когда возникла практическая необходимость объединения усилий биологов, медиков и представителей гуманитарных наук для выработки новых концепций обеспечения достойной жизни человека. Впоследствии смысл этого термина многократно видоизменялся и в настоящее время биоэтика превратилась в новую, бурно развивающуюся область знания. По мнению Б.Г. Юдина (2001), члена-корреспондента РАН, заместителя председателя Российского комитета по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, основной задачей биоэтики как науки является проведение междисциплинарных исследований антропологических, моральных, социальных и юридических проблем с целью поиска морально обоснованных и социально приемлемых решений в связи с бурным развитием и внедрением биомедицинских технологий.

Корни биоэтики уходят в глубь веков и в значительной степени связаны с медицинской этикой, основоположником которой явился Гиппократ, современник величайших древнегреческих философов Сократа, Платона и Аристотеля (V–IV вв. до н.э.). Основные положения этики Гиппократа касаются взаимоотношений врача и пациента. Это 4 принципа: не навреди, не ищи выгоды, советуйся с коллегами и соблюдай высокую мораль (Б.Г. Юдин, 1998).

Этика Гиппократа – это система морально-этических заповедей, в основе которых лежит уважение к больному и уважение к человеческой жизни. Перевод клятвы Гиппократа на русский язык сделал в начале XIX в. профессор МГУ М.Я. Мудров. Это был период расцвета культуры, науки и искусств в России. В этот же период времени активно развивалась в России и медицинская этика.

Нельзя не вспомнить в этой связи великих русских врачей-гуманистов, оказавших большое влияние на моральный уровень медицинского сообщества

России. Это хирург Н.И. Пирогов, редактор журнала «Врач» В.А. Манассеин, главный тюремный врач Москвы К.Ф. Гааз, великие терапевты С.П. Боткин и Г.А. Захарьин, физиолог И.М. Сеченов. В XX в. такими носителями и пропагандистами высокой нравственности и морали были физиолог академик И.П. Павлов, врач и писатель В.В. Вересаев, онколог-хирург Н.Н. Петров, хирург Б.В. Петровский. Последний, будучи министром здравоохранения СССР, ввел в медицинских институтах курс деонтологии – учения о правильном поведении врачебного и сестринского персонала (А.Я. Иванюшкин, 1998; В.И. Петров и Н.Н. Седова, 2002).

Большой вклад в становление биоэтики как науки внес академик РАМН Ю.М. Лопухин, которого можно считать основоположником отечественной биомедицинской этики. По его инициативе были опубликованы фундаментальные работы по биоэтике в 3 книгах под названием «Биомедицинская этика» (1997, 1999, 2002). Когда биоэтику отождествляют с медициной ее называют биомедицинской этикой, хотя это практически ничего не меняет в сути биоэтических принципов.

Важным этапом в развитии медицинской этики в России и во всем мире стал суд над нацистскими врачами в 1947 г., проводившими эвтаназию и изуверские эксперименты на людях. Суд закончился принятием так называемого Нюрнбергского кодекса, основным положением которого является обязательное соблюдение принципа осознанной добровольности человека быть объектом конкретного исследования (Б.Г. Юдин, 1998; В.Н. Игнатъев, 1998).

Основные положения Нюрнбергского кодекса

Нюрнбергский кодекс, содержащий перечень базовых принципов, руководство которыми делало проведение научных исследований и экспериментов на людях приемлемым с этической точки зрения, явился, по существу, первым международным документом такого рода. Этот документ (несмотря

на то что он был разработан и принят в ходе судебного процесса) носил необязательный характер, а принципы, изложенные в нем, представляли собой не требования закона, а нормы морали. В качестве абсолютно необходимого условия возможности проведения экспериментов на человеке, своеобразного критерия этичности, кодекс утверждает добровольное согласие человека. Раскрываются и основные характеристики такого согласия: оно должно даваться лицами, имеющими на это законное право (т.е. дееспособными); оно должно даваться свободно; наконец, прежде чем давать такое согласие, потенциальный испытуемый должен быть проинформирован о характере, продолжительности и цели предполагаемого эксперимента, методах и способах его проведения, обо всех неудобствах и опасностях, а также возможных последствиях для физического и психического здоровья испытуемого, связанных с его участием в данном эксперименте.

На 2-м месте стоит принцип, согласно которому предполагаемый эксперимент должен приносить пользу обществу, недостижимую другими методами или способами исследования; он не должен носить случайный, необязательный по своей сути характер. К этим требованиям тесно примыкает принцип, который можно охарактеризовать как требование научной обоснованности предполагаемого эксперимента: он должен основываться на данных, полученных в ранее проведенных исследованиях и на знании предмета исследований. Далее следует принцип, требующий избавления испытуемых от излишних физических и психических страданий и повреждений, связанных с участием в эксперименте. Это требование усиливается в другом принципе, согласно которому эксперимент должен проводиться с помощью оборудования, обеспечивающего безопасность испытуемого с точки зрения сохранения его здоровья и жизни. На это должна быть нацелена подготовка к проведению эксперимента.

Следующий принцип, изложенный в кодексе, представляет особый интерес, поскольку содержит запрет на проведение экспериментов, предполагающих смертельный исход для участвующих в них испытуемых.

В качестве возможных исключений из этого принципа авторы кодекса называют случаи, когда врачи-исследователи ставят подобные эксперименты на себе.

Что касается риска, связанного с проведением эксперимента, то 6-й принцип кодекса содержит на этот счет достаточно общую формулировку, требующую, чтобы его степень не превышала гуманных соображений важности решаемой проблемы.

Еще одним условием возможности проведения того или иного эксперимента на человеке провозглашается наличие соответствующей научной квалификации у тех, кто его проводит.

Наконец, 2 последних принципа кодекса оговаривают возможность прекращения проведения эксперимента. Это может быть сделано как по желанию испытуемого, так и по решению исследователя, проводящего эксперимент.

Французский врач, доктор медицины Жак Судо (2003) считает, что история биоэтики началась на Нюрнбергском процессе, когда правда о жутких деяниях нацистских врачей потрясла все человечество. На самом же деле биоэтика как наука зарождалась и формировалась параллельно с развитием общественных отношений, созданием новых технологий и более глубоким пониманием жизни и биосоциальной природы человека. Вот почему биоэтикой занимаются представители многих дисциплин: врачи, биологи, философы, богословы, психологи, социологи, юристы, политики и представители других областей человеческой деятельности.

Основные положения Хельсинкской декларации

Наиболее сильным стимулом для становления биоэтики в России и других странах стало резкое увеличение в конце 60-х и в 70-е годы XX в. объема фундаментальных биомедицинских исследований и беспрецедентный прогресс в развитии биомедицинских технологий. Перед медициной открылись новые возможности в борьбе с тяжелыми недугами, в продлении человеческой жизни, в расширении способностей человека адаптироваться к экстремальным условиям профессиональной деятельности (шахтеры, летчики, космонавты и пр.). Это привело к созданию свода этических принципов проведения медицинских исследований на человеке, известных как Хельсинкская декларация, принятая в 1964 г. на XVIII сессии Всемирной медицинской ассамблеи в г. Хельсинки и дополненная в 1975 г. на заседании Всемирной медицинской ассамблеи в г. Токио. В этом нормативном документе интересы пациента ставятся выше интересов общества и науки, а основной задачей биоэтики провозглашается охрана фундаментальных прав человека на жизнь и здоровье. В Декларации отмечено фундаментальное различие между медицинскими исследованиями, направленными на диагностику и лечение заболеваний, и медицинскими исследованиями, преследующими чисто научные цели и не имеющими прямого отношения к диагностике и терапии заболеваний у лиц, участвующих в таких исследованиях. Основные положения Хельсинкской декларации заключаются в следующем:

– Медико-биологические исследования, включающие опыты на людях, должны соответствовать общепринятым научным принципам и базироваться на результатах лабораторных исследований, экспериментов на животных, а также на данных научной литературы.

– Цель и ход осуществления каждой экспериментальной процедуры, включающей эксперименты на людях, должны быть ясно изложены в протоколе эксперимента, подлежащем передаче специально назначенной независимой комиссии, которая рассматривает протокол, делает критические замечания и в случае необходимости вносит поправки.

– Медико-биологические исследования, включающие эксперименты на людях, должны проводиться только высококвалифицированными специалистами под наблюдением компетентного врача-клинициста.

– Медико-биологические исследования, включающие эксперименты на людях, не могут проводиться без разумного равновесия между важностью поставленных задач и возможным риском для испытуемых.

– Перед осуществлением любого медико-биологического исследования, включающего эксперименты на людях, должна быть проведена тщательная оценка возможного риска сравнительно с предполагаемой пользой для общества, науки и испытуемых, при этом интересы испытуемых должны всегда превалировать над интересами общества и науки.

– Необходимо строго соблюдать право испытуемого на защиту своей личности. Должны быть приняты все меры предосторожности с целью обеспечить сохранность индивидуальности испытуемого и свести к минимуму отрицательные последствия эксперимента для его личности и его физической и психической целостности.

– Врачи обязаны воздерживаться от проведения исследований, включающих эксперименты на людях, пока они не убедятся, что сопряженный с этим риск можно предусмотреть. Врачи обязаны прекратить эксперимент, если окажется, что связанные с ним опасности перевешивают потенциальные выгоды.

– Передавая гласности результаты своего исследования, врач обязан позаботиться об их точности. Отчеты об экспериментах, выполненных в обмен принципов настоящей Декларации, не должны приниматься для опубликования.

– При проведении любого эксперимента на людях каждый потенциальный испытуемый должен быть надлежащим образом проинформирован о целях, методах, предвидимой пользе и возможном риске исследования, а также о разного рода неудобствах, которые могут быть вызваны экспериментом. Испытуемый должен быть уведомлен о том, что он вправе отказаться от участия в исследовании и что он свободен в любое время взять назад согласие на участие в эксперименте. Врач должен получить такое согласие – свободное и осознанное от каждого испытуемого в письменном виде.

– При получении осознанного согласия на участие в эксперименте врач должен быть особенно

осторожен, если по отношению к нему испытуемый находится в зависимом положении или согласие дается под давлением. В этом случае осознанное согласие испытуемого должно быть получено другим врачом, который не участвует в исследовании и не состоит в каких-либо официальных отношениях с испытуемым.

– В случае юридической некомпетентности испытуемого осознанное согласие на эксперимент должно быть получено от его официального опекуна в соответствии с действующим национальным законодательством. В случае если физическая или психическая несостоятельность испытуемого не позволяет получить от него осознанного согласия или в случае несовершеннолетия испытуемого, согласие ответственного родственника заменяет согласие самого испытуемого, если это не противоречит национальному законодательству.

– Протокол эксперимента должен всегда содержать формулировку соответствующих этических положений с указанием, что принципы, провозглашенные в настоящей Декларации, полностью соблюдены.

Современные принципы и правила биоэтики медицинских исследований

В связи с внедрением достижений экспериментальной биологии и медицины в повседневную практику Совет Европы принял в 1996 г. общеевропейский документ под названием Конвенция о правах и достоинстве человека. Основное положение Конвенции – охрана фундаментального права человека на жизнь и здоровье. При этом интересы пациента ставятся выше интересов общества и науки, а моральную ответственность за состояние здоровья населения берет на себя правительство. По мнению В.Н. Игнатъева (1998), доктора философских наук, ведущего специалиста по медицинской этике, вышеупомянутая Конвенция по своей сути – это документ о биоэтике, поскольку она обязывает общество находить наиболее приемлемые морально-этические и юридические решения проблем, возникающих по мере развития и внедрения новых технологий.

Философское осмысление принципов биоэтики и их детальное описание сделано Б.Г. Юдиным (1998). В качестве основополагающих им предложены следующие 4 принципа:

– Принцип «не навреди». Он заключается в том, что вред от врачебных действий должен быть только вредом объективно неизбежным и минимальным.

– Принцип «делай благо». Его смысл заключается в таких позитивных действиях, как благодеяние, благотворительность, милосердие, филантропия. Если говорить о профессиональной

деятельности врача, то в этот смысл вкладывается и необходимость предотвращения или исправления любого вреда, вольно или невольно причиненного больному, будь то боль, страдание или недееспособность.

– Принцип уважения автономии пациента. Этот принцип является ключевым в биоэтике, поскольку применение этических категорий будет эффективным только в случаях, когда пациент может делать свободный выбор, даже если он расходится с позицией врача.

– Принцип справедливости. Он действует в таких ситуациях, когда оценки, решения и действия затрагивают не кого-то одного, а разных людей или разные социальные группы.

Врач, доктор философских наук, ведущий специалист по биоэтике в нашей стране П.Д. Тищенко (1998) дополнил вышеописанные принципы другими правилами, которые играют важную роль в этической регуляции взаимоотношений врачей с пациентами или обследуемыми. Это правила правдивости, конфиденциальности и информированного согласия.

Правило правдивости означает необходимость сообщать собеседнику то, что истинно с точки зрения самого говорящего. В понятие «правдивости» следует, по мнению некоторых специалистов, ввести еще и право собеседника на получение правдивой информации. Правдивость – это моральный долг каждого человека. Для врача говорить правду коренится в личном смысле его жизни. Долг пациента говорить правду – это моральный долг пациента для эффективного сотрудничества с врачом и соблюдения принципа «не навреди».

Правило конфиденциальности в форме понятия врачебной тайны зафиксировано во многих этических кодексах, начиная с клятвы Гиппократова и кончая «Обещанием врача Российской Федерации». Предметом конфиденциальности является диагноз заболевания, данные о состоянии здоровья, прогноз и все те сведения, которые врач получает в результате обследования или при выслушивании жалоб пациента. Защищая конфиденциальность, врач защищает интересы не только пациентов, но и свои интересы как личности.

Правило Информированного согласия не только регулирует определенную процедуру, предваряющую серьезное медицинское вмешательство или участие в эксперименте, но и нацеливает на содержательное межличностное общение врачей и пациентов или испытуемых в течение всего периода лечения или научного исследования. Это правило призвано обеспечить уважительное отношение к пациентам или испытуемым в биомедицинских экспериментах как к личностям, а также минимизировать угрозу их здоровью, социально-психическому благополучию или моральным ценностям вследствие

недобросовестных или безответственных действий специалистов.

Взаимоотношения между представителями различных медицинских профессий и пациентами образуют сложную социальную сеть, через которую реализуются индивидуальные, групповые и государственные интересы, связанные с охраной здоровья (П.Д. Тищенко, 1998).

Указанные правила в развернутом виде и в то же время очень конкретно приводятся в положениях о деятельности биоэтических комитетов (комиссий) различных научных и лечебных учреждений.

В нашей стране в 1993 г. был принят основополагающий закон, имеющий непосредственное отношение к биоэтике. Это «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан». Некоторые статьи этого закона основаны на принципах, сформулированных в Нюрнбергском кодексе. Многие положения биоэтики нашли отражение и в 8 статьях Конституции Российской Федерации от 1993 г. В развитие этого закона в России были выпущены и другие нормативные документы, касающиеся конкретных областей медицинской деятельности. Однако как показывает практика повседневной жизни, помимо хороших законов необходимо этическое и моральное воспитание общества и его отдельных индивидов, а также строгий контроль за соблюдением законодательных и морально-этических норм при проведении биомедицинских исследований и лечении больных. Важную роль в этом деле выполняют биоэтические комитеты, проводящие биоэтическую экспертизу планируемых работ и их последующее сопровождение.

Первоначально комитеты по биоэтике начали создаваться в США, затем в Европе. В России в 90-е годы XX века было создано 5 центральных комитетов по биоэтике. Первым из них был Национальный комитет по биоэтике Российской академии наук (1973). Затем были созданы комитеты при Президиуме Российской академии медицинских наук, при Российской медицинской ассоциации, при Ассоциации врачей и при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ (В.И. Петров и Н.Н. Седова, 2002). Однако ведущим национальным комитетом по биоэтике, определяющим философско-этическое мировоззрение относительно прав человека и животных в современном мире бурно развивающихся технологий, является Российский комитет по биоэтике Российской академии наук при российской комиссии по делам ЮНЕСКО. Биоэтические комитеты или комиссии сейчас успешно функционируют при многих научно-исследовательских институтах и высших учебных заведениях.

В отечественной экспериментальной практике основными, международно-признанными и принятыми принципами, определяющими допустимость

проведения биомедицинских исследований на человеке, являются:

- *Оправданность экспериментального исследования на человеке высокой научно-практической значимостью планируемого исследования и невозможность получения ожидаемого результата альтернативным методом.*

Этот принцип должен быть реализован проведением независимой и квалифицированной научной экспертизы каждого исследования. Заключение экспертизы должно содержать оценки обоснованности, научно-практической значимости ожидаемых результатов исследований, невозможности использования в качестве объекта исследования альтернативных биологических или физических моделей взамен человека.

Научно обоснованными могут считаться биомедицинские исследования, целями которых являются:

- раскрытие механизмов действия на человека неблагоприятных воздействий, с которыми он сталкивается в быту или по роду своей профессиональной деятельности, разработка методов и средств защиты от этих воздействий и профилактики неблагоприятных последствий;

- нормирование факторов среды обитания и испытание систем жизнеобеспечения в обитаемых помещениях, в том числе в клинических палатах и боксах, операционном и реанимационном помещениях;

- испытание средств и методов медицинского контроля, профилактики и лечения заболеваний и функциональных расстройств, индивидуальной и коллективной защиты и спасения в чрезвычайных ситуациях;

- накопление новых научных данных по физиологии человека и обеспечению эффективности и безопасности его профессиональной деятельности.

- *Необходимость соблюдения прав человека (испытуемого), уважения к его достоинству, волеизъявлению; соблюдение приоритета интересов испытуемого над корпоративными интересами.*

Этот принцип должен быть реализован добровольным (без малейших признаков принуждения) согласием хорошо информированного испытуемого на то, чтобы быть объектом исследования в данном эксперименте, или безнаказанно отказаться от участия на любом этапе подготовки и проведения эксперимента даже без объяснения причин отказа. С целью исчерпывающей информации испытуемого ему предоставляется письменное описание эксперимента на понятном ему языке («Описание для неспециалиста»). Описание включает формулировку целей исследования, подробное изложение всех экспериментальных процедур, методических приемов, характера и степени дискомфорта и риска осложнений, связанных с проведением эксперимента.

- *Необходимость максимально возможного обеспечения безопасности проведения исследования (испытания).*

Этот принцип реализуется установлением строгого и квалифицированного контроля за всеми этапами планирования, подготовки и проведения экспериментального исследования на человеке со стороны ответственного исполнителя исследования, а также врача, ведущего медицинский контроль за состоянием испытуемого и готового оказать ему медицинскую помощь в случае возникновения неблагоприятных реакций на экспериментальное воздействие.

Медицинский и вспомогательный персонал, принимающий участие в проведении экспериментального исследования, должен обладать необходимой квалификацией, навыками, знанием документов, определяющих их обязанности, что должно быть подтверждено специально назначаемой комиссией и оформлено протоколом.

Для участия в эксперименте допускаются лица, признанные решением врачебно-экспертной комиссии годными по состоянию здоровья для участия в данном исследовании и выразившие добровольное информированное согласие на то, чтобы стать объектами планируемого исследования.

Применение инвазивных методов исследования (пункции, зондирование, биопсии и др.) требует особой осторожности и допустимо лишь при доказательстве их безопасности, невозможности получения важного научно-практического результата альтернативным способом, при использовании сертифицированного оборудования, надлежащей обученности персонала и при документально оформленном Информированном согласии обследуемого.

- *Необходимость ограждения испытуемого от неблагоприятных социальных и психологических последствий участия в исследовании (испытании).*

Этот принцип предусматривает сохранение конфиденциальности результатов проведенного медицинского или психофизиологического исследования с тем, чтобы эти результаты не могли повлиять на профессиональную карьеру испытуемого или не создали бы для него проблемы личного характера. По этой причине изложение или публикация экспериментального материала не должны быть привязаны к личности конкретного испытуемого, за исключением случаев письменного согласия испытуемого на публикацию таких данных. Допустимо использовать в публикациях условное обозначение испытуемых номерами или иными кодами, которые исключали бы идентификацию их личности.

- *Компенсация испытуемому ущерба, если он был ему причинен при исследовании (испытании).*

Этот принцип обеспечивается учреждением, заключающим контракт на проведение исследований и принимающим на себя обязательства

организовать, при необходимости, своевременную медицинскую помощь, а, в случае наступления у испытуемого временной потери трудоспособности, компенсировать возмещение расходов на его лечение. Если в результате испытания возникает стойкая утрата работоспособности, компенсация осуществляется в соответствии с Законом о социальном страховании «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» от 1998 г.

При оценке степени ожидаемого риска используются следующие определения категории рисков:

– Термин «минимальный риск» означает, что вероятность и степень ожидаемого вреда и дискомфорта в результате проведения исследования не превышают вероятность и степень вреда, ожидаемого в повседневной жизни или при проведении обычного медицинского или психологического обследования (испытания).

– Термин «допустимый, оправданный риск» означает, что вероятность и степень ожидаемого вреда и дискомфорта в результате исследования превышают вероятность и степень вреда и дискомфорта в повседневной жизни или во время обычного медицинского или психологического обследования (испытания), но не создают угрозы для жизни и здоровья обследуемого. Учитывая пользу и важность знаний, получаемых в результате этих исследований или испытаний, риск и дискомфорт рассматриваются как оправданные. За рубежом вместо термина «допустимый, оправданный риск» часто употребляется термин «риск выше минимального».

– Термин «недопустимый риск» означает, что при соблюдении всех планируемых мер обеспечения безопасности исследования сохраняется угроза жизни и здоровью испытуемых, лежащая в природе конкретных методических приемов, либо вследствие недостаточного опыта применения этих приемов в медицинской практике.

Подготовленное ответственным исполнителем эксперимента «Описание для неспециалиста» должно содержать инструкцию по поведению испытуемого при проведении исследования (физическая активность, диета, прием лекарственных препаратов, проведение нагрузочных функциональных проб). После ознакомления с «Описанием для неспециалиста» и получения разъяснений от ответственного исполнителя эксперимента, испытуемый должен дать письменное согласие на участие в эксперименте в качестве объекта исследования» («Информированное согласие»).

Как справедливо отметил Б.Г. Юдин в одной из своих статей (2009), проведение биомедицинских исследований стало фактически целой индустрией, в которой переплетаются, а нередко и вступают в противоречие интересы разных сторон – не только

испытуемых и врачей, но и производителей медицинской техники и лекарственных средств.

Фармацевтическая биоэтика

Поскольку в настоящее время происходит бум создания и «наводнения» потребительского рынка новыми зарубежными и отечественными фармакологическими препаратами, биоэтическая экспертиза должна обеспечить защиту пациентов от возможных неблагоприятных последствий применения новых и недостаточно проверенных лекарственных средств. Перспективы развития клинической фармакологии огромны, в том числе и применительно к потребностям космической медицины. Появилась иммунофармакология, методы и средства иммуномодуляции и иммуносупрессии. Развивается генная фармакология, успешно разрабатываются искусственные вакцины. Быстрое и неконтролируемое внедрение препаратов, регулирующих функцию тех или иных генов, может привести к трагическим последствиям для человечества. Свободная продажа в аптеках многих лекарственных препаратов, бесконтрольный прием этих препаратов и ошибки в прописях привели к тому, что около четверти всех заболеваний в мире так или иначе связаны с приемом лекарств (Ю.М. Лопухин, 2001). При этом около 60 % всех лекарств оказываются бесполезными.

Морально-нравственной основой защиты прав потребителей лекарств является фармацевтическая биоэтика. Это раздел биоэтики, изучающий моральные, правовые, социальные, экологические и юридические проблемы, возникающие при создании, клинических испытаниях, регистрации, производстве, доведении до потребителя и использовании лекарственных препаратов, других фармацевтических и парафармацевтических товаров (П.В. Лопатин, 1999).

Создание фармакологических средств – сложная проблема, требующая участия в ней биологов, медиков, химиков, фармакологов, токсикологов, фармацевтов. П.В. Лопатин (1999) разработал графическую модель процесса разработки и внедрения лекарств на основе отобранных в эксперименте веществ. При этом он подробно изложил биоэтические проблемы на этапах создания фармакологических средств, испытания, производства, регистрации, контроля качества, сертификации, лицензирования и аккредитации фармакологических средств. С медико-биологической точки зрения биоэтические проблемы наиболее актуальны на этапе клинических испытаний фармакологических средств.

На этапе доклинических испытаний рассматриваются прежде всего альтернативные способы испытаний без использования лабораторных животных. В тех случаях, когда это возможно, решается вопрос о выборе видов низших позвоночных животных.

Клинические испытания фармакологических средств требуют не только решения комплекса чисто медицинских проблем и документирования полученных результатов, но и решения биоэтических вопросов, связанных с переносом информации, полученной на этапе доклинического изучения, в клинику, с подписанием Информированного согласия пациента на участие в клинических испытаниях, с организацией контроля процесса клинических испытаний и необходимостью получения воспроизводимых результатов.

Испытание лекарственных средств и проведение биомедицинских исследований запрещены на заключенных под стражу, лицах, задержанных и отбывающих наказание в местах лишения свободы, взятых под административный арест. Закреплено право пациента на информацию о состоянии своего здоровья, на оказание медико-социальной помощи и необходимость согласия пациента на медицинское вмешательство.

Все клинические испытания фармакологических препаратов должны проводиться под контролем комитетов (комиссий) по вопросам этики в области охраны здоровья граждан. Эти положения развиты и конкретизированы в федеральном законе «О лекарственных средствах».

Биоэтика в медицине экстремальных воздействий

Бурное развитие техники и неукротимое стремление человека к освоению труднодоступных и малоосвоенных территорий Земли, морских глубин и космоса неизбежно связано с воздействием на человека комплекса неблагоприятных факторов окружающей среды и большим физическим и психоэмоциональным напряжением. В этой связи актуальными для физиологии экстремальных воздействий являются такие задачи, как изучение механизмов адаптации и возможных патофизиологических нарушений при кратковременном и длительном пребывании в экстремальных условиях и разработка научно обоснованных средств и методов защиты человека от неблагоприятных воздействий. Такого рода эксперименты и исследования дополняются испытаниями с участием человека систем жизнеобеспечения, аппаратуры медицинского контроля, средств и методов профилактики функциональных расстройств и заболеваний, средств оказания медицинской помощи и спасения в экстремальных ситуациях. Вышеизложенное является примером неклинических медицинских исследований и испытаний в отличие от клинических исследований и испытаний, в частности испытаний фармакологических средств.

Биоэтические правила проведения исследований на человеке в авиационной, космической и морской медицине были разработаны профессором А.М. Гениным (2001), одним из основоположников

отечественной космической биологии и медицины, и дополнены его учеником профессором И.Д. Пестовым (2003). Они в целом соответствуют международно-признанным стандартам, хотя и имеют свою специфику. Эта специфика проявляется прежде всего в повышенных требованиях к мерам обеспечения безопасности при проведении биомедицинских исследований и испытаний, проводимых в авиационном и космическом полетах, при имитации глубоководных погружений, при нахождении в условиях изоляции, т.е. при воздействии экстремальных факторов на человека. Спецификой другого рода является то, что многие исследования и испытания в силу автономности эксперимента проводятся самими испытуемыми (испытателями) без непосредственного участия медицинского персонала. Медицинский контроль за состоянием испытуемых и ходом проведения исследований и испытаний осуществляется в таких экспериментах по проводным или телеметрическим каналам связи. Все это требует специальной подготовки испытуемых, медицинского и обслуживающего технического персонала. Необходимо отметить, что к участию в таких медицинских исследованиях и испытаниях допускаются лица только по заключению врачебно-экспертной комиссии.

Создание Международной космической станции (МКС) и полетов на ней представителей различных стран потребовало выпуска таких специальных документов, как «Кодекс поведения космонавтов и астронавтов МКС», «Многонациональная форма согласия на участие в научных исследованиях, связанных с космическими полетами».

Заключения национальных (локальных) комитетов по биоэтике относительно планируемых исследований в полете МКС должны получать одобрение Многостороннего экспертного совета по исследованиям на человеке. В соответствии с Уставом этого совета его членами являются председатели национальных биоэтических комитетов (комиссий) космических агентств России, США, Канады, Японии и Европейского содружества.

Биоэтика в экспериментах и исследованиях на животных

В тех случаях, когда вследствие этических или технических ограничений невозможно проведение исследований и испытаний на человеке, проводятся соответствующие эксперименты на животных. Такие эксперименты позволяют получать дополнительную научную информацию о процессах жизнедеятельности в норме, при воздействии физических и химических факторов на организм и при развитии патологии.

Биоэтические требования к проведению экспериментальных исследований и испытаний на

животных касаются только позвоночных животных. Они подробно изложены во многих национальных и международных документах, в частности, в «Конкретных правилах проведения доклинических испытаний лекарственных веществ в соответствии с требованиями стандарта GLP» (надлежащая лабораторная практика). Принципы гуманного обращения с животными требуют при проведении экспериментов избегать причинения животному боли и стресса, использовать для эксперимента минимальное число лабораторных животных, добиваться высокой степени стандартизации условий эксперимента.

Эти принципы были подробно изложены в книге английских биологов W.V.S. Russel и R.L. Birch под названием «Принципы гуманной экспериментальной техники» (1959). Авторы выдвинули 3 основных постулата, которые касались этики отношений ученого к экспериментальным животным. По-английски эти постулаты именуются как Refinement, Reduction, Replacement. Первое слово соответствует по смыслу русскому слову «деликатность». Деликатность в данном случае подразумевает осторожный, взвешенный, щадящий или гуманный подход к животным, предназначенный для эксперимента, иначе говоря, означает стремление причинить животному как можно меньше страданий или вообще избежать болевых воздействий в процессе решения поставленной экспериментальной задачи. Reduction переводится как «сокращение». Это очень важная мера биоэтики. Она означает, что при неизбежных страданиях животных в конкретных экспериментах необходимо максимально сокращать число обследуемых животных. Предполагается, что в обязанности экспериментатора входит разработка эффективного решения исследовательской задачи с наименьшим количеством экспериментов. Слово Replacement переводится как «замещение». Это наиболее сложная рекомендация. Она предполагает замещение острого эксперимента на животном исследованиями на изолированных органах, тканях, клетках или на математических моделях целого организма или отдельных его функций.

В последующие годы эти постулаты послужили основой развития проблемы экспериментальных исследований на животных. В 1980 г. был организован Европейский Совет по защите животных, используемых для научных экспериментов. 18 марта 1986 г. в Страсбурге прошло заседание членов европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных экспериментов и других научных целей. После совещания был принят свод правил и рекомендаций по биоэтике, который по сути дела развивал и детализировал 3 принципа гуманной экспериментальной этики, упомянутых выше. Этот документ подписан представителями двадцати одной страны Европы.

В нашей стране действующими в настоящее время являются «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», выпущенные в 1973 г., а также «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» от 1977 г.

В 1996 г. в США было издано «Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных», которым пользуются во всем мире, включая Россию.

Основываясь на национальных и международных правовых документах по биоэтике, многие научные учреждения и даже ведомства разрабатывают свои собственные правила проведения исследований и испытаний на животных с учетом специфики научно-практических целей и задач. Такие правила разработаны, в частности, и применительно к исследованиям и испытаниям на животных в области авиационной, космической и морской медицины (Т.Б. Касаткина и др., 2000; А.М. Генин и др., 2001).

Обращается также внимание на то, чтобы и помещения, и корм, и аппаратура для испытаний на животных были сертифицированы, а персонал имел бы допуск к работе с лабораторными животными.

Внедрение в лабораторную практику правил биоэтики создает нравственную базу отношений ученого к объектам исследований и повышает его ответственность за проведение эксперимента и его последствия.

Биоэтика, или, как ее часто называют, биомедицинская этика, – это не профессиональная корпоративная этика медицинских работников, это наука о нравственном отношении ко всему живому, прежде всего к человеку и животным. Суть биоэтики заключается в защите ценностей личности, которые могут быть попорчены достижениями науки и техники, а также в соблюдении требований по гуманному обращению с экспериментальными животными. Основопологающим принципом биоэтики в медицинской практике является добровольное информированное согласие обследуемого на участие в эксперименте.

Список литературы

1. Биоэтика: принципы, правила, проблемы. М., 1998.
Bioethics: principles, rules, problems. Moscow, 1998.
2. Биомедицинская этика / В.И. Покровский, ред. М., 1997.
Biomedical ethics / V.I. Pokrovskiy, ed. Moscow, 1997.
3. Биомедицинская этика. Вып. 2. / В.И. Покровский, Ю.М. Лопухин, ред. М., 1999.
Biomedical ethics. Is. 2 / V.I. Pokrovskiy, Yu.M. Lopukhin, eds. Moscow, 1999.
4. Петров В., Седова Н. Практическая биоэтика. Этические комитеты в России. М., 2002.

Petrov V., Sedova N. Practical ethics. Ethical committees in Russia. Moscow, 2002.

5. *Иванюшин А.Я.* Биомедицинская этика. М., 2010.

Ivanyushin A.Ya. Biomedical ethics. Moscow, 2010.

6. European Textbook on Ethics in Research. European Union. 2010. doi 10. 2777/17442.

Поступила 12.05.2016

BIOETHICS IN HUMAN AND ANIMAL RESEARCHES

Ilyin E.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2016. V. 50. № 5. P. 69–77

Редакционный совет и редколлегия журнала сердечно поздравляют
члена редколлегии академика РАН

Баранова Виктора Михайловича

с 70-летием и желают ему доброго здоровья и творческого долголетия.

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

*Вострикову Ларису Васильевну,
Колотеву Милену Ильиничну,
Плахтий Любовь Петровну,
Подольского Игоря Григорьевича,
Фалькова Юрия Александровича,
Чередеева Валентина Владимировича*

Добрые вам пожелания и плодотворного сотрудничества
с нашим журналом!