

# **АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

## **AVIAKOSMICHESKAYA I EKOLOGICHESKAYA MEDITSINA**

НАУЧНЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
SCIENTIFIC PERIODIC JOURNAL

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Орлов О.И., д.м.н., академик РАН

### **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ардашев В.Н., д.м.н., профессор  
Баранов В.М., д.м.н., профессор, академик РАН  
Буравкова Л.Б., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН  
Бухтияров И.В., д.м.н., профессор  
Виноградова О.Л., д.б.н., профессор  
Дьяченко А.И., д.т.н., профессор  
Ерофеева Л.М., д.б.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.  
Красавин Е.А., к.м.н., д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН  
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 АНПК (Казахстан)  
Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)  
Gharib C., Ph.D., professor (France)  
Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

**2017 Т. 51 № 6**

## **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, 2017  
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2017

Все права зарегистрированы. Никакая часть журнала не может быть воспроизведена  
каким-либо способом без письменного разрешения Издателя  
All rights reserved. No part of this journal may be reproduced in any form by any means without  
written permission of the Editorial Board

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

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

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

Сдано в набор 22.11.2017  
Подписано в печать 04.12.2017  
Формат 60 × 84 1/8  
Гарнитура Таhoma  
Печать офсетная  
Усл. печ. л. 8.60  
Тираж 200 экз  
Заказ № 322

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

## Содержание

## Contents

### Обзоры

### Reviews

*Рожкова Г.И., Малых Т.Б.* Современные аспекты стандартизации визометрии

**5** *Rozhkova G.I., Malykh T.B.* Present aspects of visometry standardization

### Экспериментальные и общетеоретические исследования

### Experimental and Theoretical Investigations

*Бржозовский А.Г., Кононихин А.С., Индейкина М.И., Каширина Д.С., Попов И.А., Пастушкова Л.Х., Николаев Е.Н., Ларина И.М.* Характеристика протеомного профиля мочи космонавтов после продолжительного космического полета с использованием полуквантитативного подхода

**17** *Brzhozovsky A.G., Kononikhin A.S., Indeikina M.I., Kashirina D.S., Popov I.A., Pastushkova L.Kh., Nikolaev E.N., Larina I.M.* Characterization of the proteomic profile of cosmonauts' urine following long-duration space missions using a semiquantitative approach

*Ничипорук И.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Пономарев С.А., Журавлева Т.В., Чистоходова С.А.* Взаимосвязь уровня тревожности с динамикой иммунного статуса у российских космонавтов – участников космического эксперимента «ИММУНО»

**24** *Nichiporuk I.A., Rykova M.P., Antropova E.N., Ponomarev S.A., Zhuravleva T.V., Chistokhodova S.A.* Interrelation of anxiety level with dynamics of the immune status in the Russian cosmonauts – participants of the space experiment «IMMUNO»

*Суворов А.В., Памова А.П., Федорович А.А.* Особенности микроциркуляции в условиях «сухой» иммерсии

**32** *Suvorov A.V., Pamova A.P., Fedorovich A.A.* Specifics of microcirculation in the conditions of «dry» immersion

*Ратушный А.Ю., Якубец Д.А., Живодерников И.В., Буравкова Л.Б.* Молекулы адгезии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из жировой ткани, в условиях моделирования эффектов микрогравитации

**38** *Ratushny A.Yu., Yakubets D.A., Zhivodernikov I.V., Buravkova L.B.* Adhesion molecules of multipotent mesenchymal stromal cells obtained from adipose tissue during simulation of the effects of microgravity

*Климарев С.И., Синяк Ю.Е., Зайцев К.А., Канатова Г.В.* Исследование стерилизующего воздействия СВЧ-энергии на воду

**44** *Klimarev S.I., Sinyak Yu.E., Zaitsev K.A., Kanatova G.V.* Evaluation of the UHF-energy sterilizing effect on water

*Бухтияров И.В., Калинина С.А., Меркулова А.Г.* Оценка напряженности труда летного состава гражданской авиации в рамках специальной оценки условий труда

**49** *Bukhtiyarov I.V., Kalinina S.A., Merkulova A.G.* Assessment of civil flying personnel labor intensity within a special working conditions assessment

### Методики

### Methods

*Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Драган С.П., Солдатов С.К.* Методологические основы персонализированного гигиенического мониторинга

**53** *Ushakov I.B., Bogomolov V.V., Dragan S.P., Soldatov S.K.* Methodological fundamentals of personified hygiene monitoring

## **Хроника и информация**

## **Chronicle and Information**

*Орлов О.И., Белаковский М.С., Пономарева И.П., Самарин Г.И.* Б.Б. Егоров – первый в мире врач-космонавт **57**

*Orlov O.I., Belakovsky M.S., Ponomareva I.P., Samarin G.I.* B.B. Egorov – first in the world cosmonaut-physician

*Нестерович Т.Б., Козлова Н.М.* Учет психофизиологических характеристик и возможностей человека в авиации и космонавтике (по материалам научно-практической конференции) **64**

*Nesterovich T.B., Kozlova N.M.* Consideration of human psychophysiological characteristics and resource in aviation and cosmonautics (according to the materials of a theoretical and practical conference)

## **Указатель статей 67 Index of Articles**

## **Авторский указатель 71 Authors' Index**

## ОБЗОРЫ

УДК 612 821+843

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ВИЗОМЕТРИИ

Рожкова Г.И.<sup>1</sup>, Малых Т.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва

<sup>2</sup>Психологический институт Российской академии образования, Москва

E-mail: gir@iitp.ru

*Раннее выявление нарушений зрения требует повышения точности и надежности проводимых измерений остроты зрения (ОЗ) и неперменной их стандартизации для обеспечения возможности сравнительных оценок. Одна из главных трудностей внедрения стандартов в визометрию – необходимость «многомерной» стандартизации. Для утверждения стандартной процедуры измерения ОЗ необходимо выбрать оптимальные тестовые изображения – оптоотипы. В восприятие разных оптоотипов вовлекаются различные нейронные зрительные пути и подсистемы мозга и решаются разные зрительные задачи с привлечением различных ресурсов памяти. При помощи разных оптоотипов оцениваются различные зрительные способности. В статье приводится сравнительный анализ потенциала оптоотипов разного вида, обсуждаются метрологические аспекты оценки ОЗ, рассматриваются возможности и ограничения существующих способов предъявления тестовых изображений с использованием таблиц и современных дисплеев высокого разрешения. Подчеркивается неизбежность постепенного перехода к полной компьютеризации измерений на основе постоянно совершенствующихся технологий, что будет способствовать разработке международных стандартов нового уровня. Данный анализ был выполнен в связи с подготовкой программы офтальмоэргономических исследований в международном изоляционном эксперименте «SIRIUS».*

Ключевые слова: острота зрения, мониторинг, оптоотипы, точность оценки, единицы измерения.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 5–16.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-5-16

В последние годы в медицине все большее внимание уделяется стандартизации измерительных процедур для получения адекватных и репрезентативных показателей состояния пациента. Стандартизация необходима как для обеспечения однозначной трактовки данных о происходящих изменениях при длительном наблюдении пациента в одном и том же учреждении, так и для объективного сравнения динамики и результативности лечения различными методами и средствами в различных клиниках.

Научные и технические достижения привели к существенному расширению арсенала используемой аппаратуры и тестов, повышению их точности и специфичности, но одновременно усложнили задачу выбора оптимальных средств из нескольких возможных, сделав актуальной формулировку четких и обоснованных критериев этого выбора.

Обязательным компонентом любой оценки состояния зрительной системы пациента является визометрия – измерение остроты зрения для центральной области зрительного поля. В рамках диспансеризации всего населения измерения остроты зрения (ОЗ) систематически проводятся у детей и взрослых как для слежения за возрастными изменениями зрительной системы, так и для выявления нарушений зрения и принятия соответствующих мер. В лечебных учреждениях ОЗ регулярно измеряется для контроля процесса восстановления зрительных способностей в ходе лечения любых функциональных зрительных расстройств и органических глазных заболеваний или повреждений. Раннее выявление нарушений зрения и лечение пациентов на начальных стадиях заболевания требует повышения точности и надежности проводимых измерений ОЗ и неперменной их стандартизации для обеспечения возможности сравнительных оценок. Это особенно актуально при исследовании изменения зрительных функций под влиянием различных нагрузок и факторов внешней среды в таких специальных условиях, как условия космических полетов, поскольку это экстраординарные условия, связанные с большими рисками, и физиологическая цена ошибок (невывявленных нарушений зрения) может оказаться очень высокой. В этих условиях важны ранняя диагностика на основе точных измерений и своевременное принятие мер для восстановления нарушенных функций, что требует оптимизации существующих тестов и коррекционных методик. Очевидно, что разработка новых тестов, лечебных процедур и развивающих упражнений должна проводиться на основе последних достижений науки и техники, которые позволяют подняться на качественно новый уровень исследований.

Одна из главных трудностей внедрения стандартов в визометрию – необходимость «многомерной» стандартизации. Для утверждения стандартной процедуры измерения ОЗ необходимо выбрать:

- оптимальные тестовые изображения – оптоотипы;
- наилучшие современные средства их предъявления;
- рациональные и достаточно легко реализуемые условия проведения измерений;
- научно обоснованные правила проведения и завершения процедуры измерения;
- удобные способы регистрации ответов испытуемых;
- адекватные единицы для представления и интерпретации полученных данных.

Хотя значительные усилия в направлении стандартизации визометрии в современном ее понимании предпринимаются с начала XIX в., приходится констатировать, что удовлетворительных стандартов визометрии – общепринятых методов точной оценки ОЗ, удобных для клинических и научных исследований, – до сих пор не существует [1–6]. Встречающиеся в литературе заявления о том, что тот или иной тест или таблица для оценки ОЗ – это «золотой стандарт», не подкреплены ни строгим теоретическим анализом, ни убедительными экспериментальными данными корректных сравнительных исследований.

Что же есть в настоящее время на самом деле? На практике сейчас используются десятки различных оптоотипов, разные средства и условия предъявления тестовых изображений, равно как и регистрации реакции на них, различные правила проведения и критерии завершения процедуры измерений и даже разные способы представления конечных результатов.

В данной работе рассмотрены вопросы, касающиеся применяемых для измерения ОЗ тестовых изображений, используемых единиц измерения ОЗ и рациональных способов предъявления оптоотипов.

*Характеристика тестовых изображений, применяемых для измерения ОЗ*

В настоящее время для проверки зрения у людей разного возраста используется множество различных изображений: буквы, цифры, геометрические фигуры и паттерны, упрощенные и стилизованные силуэты предметов и животных. По сложившимся традициям, в разных странах предпочтение отдается различным тестовым изображениям, однако со времени постановки вопроса о необходимости стандартизации измерений и до наших дней наиболее распространенными тестовыми знаками остаются буквы. Таблицы с буквенными оптоотипами претерпели эволюцию от прямого использования типографских шрифтов до утверждения определенных

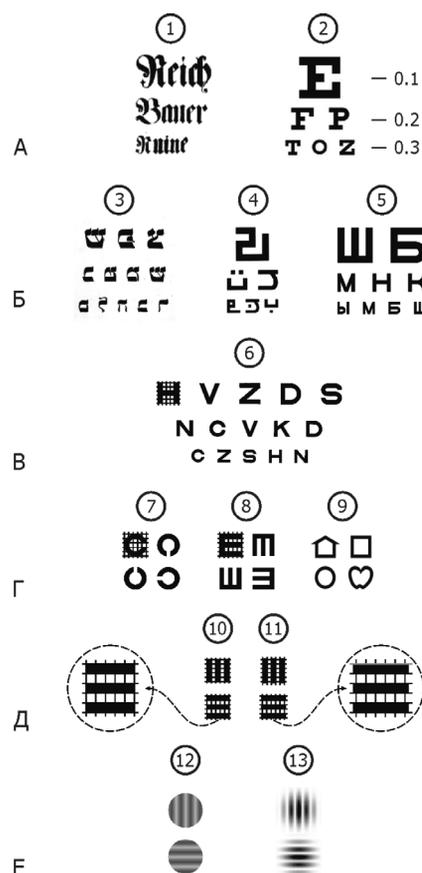


Рис. 1. Примеры буквенных оптоотипов (А–В) и других специальных тестовых изображений (Г–Е) для измерения ОЗ, иллюстрирующие тренд в направлении стандартизации.

На нескольких буквах и знаках показана сетка 5 x 5, в которую вписываются все знаки данного набора. Стандартные и модифицированные трехполосные оптоотипы (№ 10 и 11) дополнительно изображены в увеличенном виде, чтобы лучше показать их небольшое различие

рациональных пропорций и правил начертания элементов [3]. Это схематически показано на рис. 1 (А–В). Основания для такой эволюции понятны – она определяется стремлением получать точные и однозначно трактуемые количественные показатели ОЗ, достаточно просто и наглядно связанные с параметрами пороговых оптоотипов.

Долгое время научного определения ОЗ не существовало, а оценку качества зрения проводили лишь в целях подбора очков для чтения или тонкой зрительной работы, что фактически не требует количественной оценки ОЗ, так как для этого достаточно прямого сравнения видимости букв разного размера в очках с разными линзами. Проблема стандартизации буквенных знаков стала актуальной когда ОЗ сделалась предметом научных и клинических исследований как показатель состояния зрительной системы, т.е. после того как Ф. Дондерсом было

сформулировано понятие ОЗ и предложен способ ее измерения [7]. В качестве меры ОЗ Дондерс предложил использовать безразмерную десятичную дробь: отношение порогового размера (наименьшего размера знаков, различаемых испытуемым) к условно нормальному порогу. Первая таблица со специальными стилизованными буквенными знаками для измерения ОЗ была разработана Е. Снелленом [8]; она содержала строки латинских букв упрощенного начертания с засечками (см. рис. 1, А, № 2). Все буквы имели одинаковые пропорции высоты, ширины и толщины линий (5:5:1), а размеры букв уменьшались от строки к строке с шагом, соответствующим изменению ОЗ на 0,1 и обеспечивали диапазон измерения ОЗ от 0,1 до 1,0 в десятичной шкале Ф. Дондерса. Таблица Снеллена получила широкое распространение и долгое время использовалась повсеместно в своем первоначальном виде, хотя во многих странах разрабатывались и ее аналоги, содержащие буквы местных алфавитов (см. рис. 1, Б, В). Тестовые изображения, специально создаваемые для измерения ОЗ, Е. Снеллен предложил называть опто типами.

В настоящее время из таблиц с буквенными знаками в качестве «золотого стандарта» часто упоминают таблицы ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [9–11], имеющие пропорциональный дизайн и содержащие латинские буквы в конфигурациях, предложенных Л. Слоан [12, 13]. Три строки из такой таблицы представлены на рис. 1, В. Однако с теоретической точки зрения, буквы нельзя считать ни универсальными, ни оптимальными опто типами, поскольку у них есть серьезные недостатки:

- буквы не годятся для детей младшего возраста и неграмотных взрослых;
- вероятность правильного узнавания разных букв различна;
- успешность узнавания букв улучшается по мере обучения и меняется с возрастом;
- при неразличимости мелкой структуры, предположительно характеризующей определяемую ОЗ, узнавание букв может осуществляться на основе более грубых признаков (симметрия–асимметрия, различие в числе деталей и т.п.);
- формальное математическое описание набора букв, существенно различающихся по начертанию, требует использования многих параметров, что осложняет теоретический анализ зрительного процесса.

В связи с этим, уже начиная с XIX в., наряду с буквами, для измерения ОЗ стали применять наборы единообразных знаков упрощенного начертания: кольца Ландольта (см. рис. 1, Г, № 7) [14] и так называемые кувыркающие Е (см. рис. 1, Г, № 8) [15], а с середины XX в. в армии США начали использовать таблицы с трехполосными опто типами (см. рис. 1, Д, № 10) [16]. Достаточно давно в ходу

также шахматные паттерны, синусоидальные решетки различной ориентации (см. рис. 1, Е, № 12), элементы Габора (см. рис. 1, Е, № 13). Особняком стоят современные Леа-символы (см. рис. 1, Г, № 9), предложенные Л. Хювяринен [17], и широко используемые при проверке зрения детей. Набор Леа-символов выпадает из ряда нарастающей стандартизации, хотя бы потому, что изображения в этом наборе различаются по многим признакам.

Учитывая полученные за последние десятилетия морфологические, нейрофизиологические, психофизические и клинические данные о сложнейшей гетерархической структурно-функциональной организации зрительной системы человека, при оценке ОЗ нужно иметь в виду, что в восприятие разных опто типов вовлекаются различные нейронные зрительные пути и подсистемы мозга, решающие разные зрительные задачи с привлечением различных ресурсов памяти. Со временем становится все более очевидным, что при помощи разных опто типов фактически оцениваются несколько различные зрительные способности, и все больше исследователей разделяют мнение Пиренна, что «имеется столько показателей зрения, сколько есть опто типов» [1]. Степень корреляции разных показателей может существенно различаться, так как сравниваемые опто типы могут соответствовать одной и той же или разным задачам (обнаружение, определение ориентации, различение, узнавание) и способностям, одинаково или по-разному зависящим от возраста, индивидуального опыта и состояния пациента [18–22, 36].

Для конкретного частного назначения и конкретного контингента можно использовать любые опто типы, ориентируясь на нормативные данные, полученные именно для этих опто типов и данного контингента. Но если необходимо выбрать достаточно универсальные опто типы, которые можно использовать для пациентов любого возраста, осуществления длительных наблюдений и выявления начальных нарушений зрения, т.е. для мониторинга состояния зрительной системы, то круг приемлемых опто типов становится достаточно узким.

Как с теоретической, так и с практической точек зрения наиболее подходящими для мониторинга являются опто типы в виде пространственных решеток, которые можно описать одним основным параметром – частотой  $f$  (числом периодов, приходившихся на один угловой градус). Эти опто типы предназначены для измерения разрешающей способности зрительной системы, определяемой функционированием механизмов первых уровней зрительного процесса и в меньшей степени зависящей от развития высших когнитивных механизмов и обучения, чем другие показатели качества зрения. Возможность успешного использования решеток для оценки ОЗ давно подтверждена даже в исследованиях грудных детей с первого месяца

жизни [23, 24]. После пионерских работ Кэмпбелла и его коллег по применению Фурье-анализа при исследовании работы зрительной системы [25, 26] и открытия зрительных нейронов, как бы настроенных на разные пространственные частоты, многими авторами была продемонстрирована успешность использования фильтров пространственных частот для моделирования закономерностей и особенностей восприятия человеком различных оптоотипов [18, 19]. В частности, в одной из недавних работ представлена детальная модель восприятия человеком трехполосных оптоотипов [27].

Начиная с 80-х гг. прошлого века в клинической практике все шире используются частотно-контрастные характеристики, получаемые путем измерения порогового контраста для синусоидальных решеток разной пространственной частоты [28–31]. При этом обычно оценивается и предельная, или критическая, воспринимаемая пространственная частота  $f_c$  – наивысшая частота решетки, структуру которой пациент способен различить (отличить от однородного поля) при максимальном контрасте. Очевидно, что эта критическая частота может служить одной из мер ОЗ, но для массовых измерений ОЗ использовать синусоидальные решетки проблематично из-за трудностей с печатью полутонных изображений малого размера. Однако их можно заменить двухградационными черно-белыми решетками. Фактически такими решетками, содержащими всего два с половиной периода (3 темных полосы и 2 светлых промежутка), являются трехполосные оптоотипы (см. рис. 1, Д, № 10), которые, как уже упоминалось, давно используются для оценки ОЗ в армии США [16]. При анализе перспективности более широкого внедрения таких решеток было обнаружено осложняющее обстоятельство: оказалось, что изображения стандартных трехполосных решеток малого размера на пределе разрешения выглядят как овальные пятна, вытянутые в направлении, ортогональном полосам. Это позволяет в определенном диапазоне размеров отличать вертикально ориентированные решетки от горизонтальных даже тогда, когда их тонкая структура перестала различаться, что ведет к переоценке или недооценке истинной ОЗ в зависимости от того, правильно или неправильно исследуемый пациент связывает ориентацию полос с ориентацией овальных пятен [32]. Взаимная ортогональность этих ориентаций путает испытуемых: считая, что горизонтально\вертикально вытянутые овалы принадлежат решеткам с горизонтальными\вертикальными полосами, вблизи порога различения они дают больше неправильных ответов, чем при случайном угадывании. В то же время опытные или более внимательные испытуемые замечают указанную взаимную ортогональность и при неразличимости полос дают правильные ответы на основе ориентации расплывчатых

овалов. Обе ситуации нежелательны с точки зрения определения истинной ОЗ, поэтому возникла идея несколько модифицировать стандартные трехполосные оптоотипы, чтобы исключить возможность суждения об ориентации полос по виду расплывчатых изображений окологороговых горизонтальных и вертикальных решеток. При переходе на язык пространственно-частотного анализа эта задача формулируется как необходимость обеспечения неразличимости альтернативных оптоотипов по низкочастотным составляющим Фурье-спектров. Оказалось, что этого удастся добиться за счет небольшого удлинения полос, приводящего к незначительному изменению отношения высоты и ширины оптоотипов. Соответствующие оптоотипы были разработаны в Институте проблем передачи информации РАН [33] и апробированы на взрослых и детях. Модифицированные трехполосные оптоотипы представляются весьма перспективными: их преимущества были продемонстрированы в сравнительных экспериментах с одновременным использованием стандартных трехполосных оптоотипов и кувыркающихся Е [34, 35].

Что касается других оптоотипов, которые можно использовать, если речь не идет о длительном мониторинге, то назрела необходимость провести их анализ, чтобы понять, функционирование каких зрительных путей с их помощью проверяется и, возможно, доработать их дизайн для получения более четких и однозначных результатов. В отношении некоторых оптоотипов на языке Фурье-анализа проблема была поставлена еще 20 лет назад [35], но ее решение продвигается очень медленно. При современных возможностях создания и предъявления тестовых изображений приводимый ниже список требований представляется разумным для любых оптоотипов.

*Требования, предъявляемые к оптоотипам:*

1. Возможность легко уравнивать все тестовые изображения из набора по средней яркости.
2. Геометрическая однородность (сходство составляющих элементов): все тестовые изображения в данном наборе должны возбуждать схожие функциональные модули (детекторы) на периферии зрительной системы.
3. Понятийная схожесть тестовых изображений, подразумевающая вовлечение одних и тех же высших зрительных центров в восприятие всех изображений из набора.
4. Однородность изображений по содержащейся в них информации (для исключения априорного неравенства значимости символов и неодинаковой мотивации).
5. Идентичность значений характеристических частот  $f_c$  (критических размеров) у всех символов.
6. Большая мощность высокочастотных Фурье-компонент спектра, определяющих предел

разрешения. Минимальные различия между символами после низкочастотной фильтрации (сходство «размытых» изображений).

7. Равные вероятности правильных ответов для всех опто типов равного размера и равные вероятности ошибок для всех пар символов.

8. Большая крутизна психометрической функции (зависимости вероятности правильного ответа от размера символов).

9. Легкость генерации и шкалирования изображений на дисплее с дискретной структурой.

10. Доступность теста испытуемым предполагаемого возрастного диапазона.

Анализируя рекламируемые опто типы с учетом этих естественных требований, их можно ранжировать или несколько модифицировать для повышения их качества как тестовых изображений.

### Единицы измерения ОЗ

Как упоминалось выше, основы измерения ОЗ были заложены в середине XIX в. Ф. Дондерсом. По его идее, остроту зрения обследуемого человека нужно сравнивать с условным стандартным глазом. Исходя из имевшихся в то время данных, Ф. Дондерс предложил считать, что стандартный глаз должен обеспечивать возможность узнавания букв, высота которых соответствует 5 угловым мин. В стандартизованных буквах толщина линий составляет одну минуту. Для количественной оценки зрения обследуемого пациента полагалось определять коэффициент увеличения линейных размеров букв ( $M$  – magnification), чтобы результаты узнавания букв пациентом соответствовали результатам стандартного глаза. Очевидно, что этот коэффициент можно вычислять не только по общему размеру букв, но и по толщине линий, так как она составляет определенную часть от ширины\высоты. При этом остроту зрения ( $V$  – визус) Дондерс предложил вычислять как величину, обратную  $M$ , т.е.  $V = 1/M$ .

В ходе любых измерений ОЗ фактически всегда определяется толщина линий в буквах или других опто типах на пределе разрешения, при которой обеспечивается заданная вероятность правильного узнавания. Эту величину, выражаемую в угловых минутах, офтальмологи называют минимальным углом разрешения и обозначают 3 буквами – MAR (Minimal Angle of Resolution). Однако в данном случае трехбуквенное обозначение угла – это ничем не оправданное излишество. В качестве конечного результата оценки ОЗ значение MAR приводится редко. В офтальмологической практике наиболее широкое употребление получили следующие способы представления результатов измерения ОЗ:

– дробь Снеллена – отношение расстояния, при котором проводится измерение, к тому предельному расстоянию, при котором человек с условно

нормальным зрением (или стандартный глаз Дондерса) еще может узнавать знаки, пороговые для испытуемого;

– десятичная дробь  $1'/(MAR)$  – величина, равная отношению условно нормального «стандартного» порога ( $1'$ ) к порогу, полученному при измерении (MAR);

– LogMAR – десятичный логарифм минимального угла разрешения, точнее – логарифм отношения этого угла к стандартному порогу.

Дробь Снеллена – это исторически первый вид представления ОЗ, долгое время остававшийся повсеместно распространенным и общепринятым. В числителе этой дроби указывают расстояние (обычно в футах или метрах), при котором проводилось измерение (как правило, это 20 футов, или 6 м), а в знаменателе – то максимальное расстояние, с которого человек с условно нормальной ОЗ мог бы различать опто типы, являющиеся пороговыми для обследуемого пациента. Таким образом, в этой системе условно нормальному зрению (с порогом в 1 угловую мин) при расстоянии тестирования 20 футов (6 м) соответствует дробь 20/20 (6/6). Дробь Снеллена неудобна для табличного представления и количественного анализа больших массивов данных, но по традиции еще часто употребляется в Великобритании и ряде других стран. Кажущимся преимуществом дроби Снеллена является только то, что в числителе явно указывается расстояние до тестовой таблицы или экрана, на котором предъявляются опто типы, но обычно это стандартное расстояние, так что повторение данной информации в каждом показателе ОЗ не имеет большого смысла. Расстояние, стоящее в знаменателе дроби Снеллена, разумеется, не определяется опытным путем (т.е. тестированием наблюдателя, чье зрение соответствует стандартному глазу), а просто вычисляется как расстояние, при котором угловые размеры пороговых для пациента тест-объектов будут соответствовать условной норме. Привлекательность такого представления измеряемой остроты зрения субъективна, однако удобно, что при переводе дроби Снеллена в десятичную форму, получается значение, точно соответствующее десятичной мере ОЗ.

Десятичная (децимальная) мера ОЗ,  $V_D = 1'/(MAR)$ , широко используемая сейчас в России и многих других странах, нам представляется наиболее адекватной, согласующейся с научными понятиями и отвечающей практическим потребностям. Как по смыслу, так и в числовом выражении, эта мера фактически соответствует введенной Ф. Дондерсом величине  $1/M$ , основанной на отношении условно нормального порога для стандартного глаза и порога, полученного для обследуемого. Числовое соответствие  $1'/(MAR) = 1/M$  обеспечивается тем, что толщина линий в стандартном опто типе (определяющая MAR) составляет постоянную долю от его размера

(1/5 от его высоты). Десятичная мера ОЗ удовлетворяет основным требованиям метрологии, предъявляемым к измерениям [37–39], соответствует интуитивному ранжированию ОЗ как различительной способности (увеличение/уменьшение  $V$  означает улучшение/ухудшение различительной способности) и позволяет численно оценить степень отклонения от нормы в привычных терминах простого отношения к этой норме. Более того, десятичная мера  $V_D$  прямо пропорциональна критической пространственной частоте  $f_c$ , которая по своей сути лучше и нагляднее всего может характеризовать различительную способность зрительной системы и удобна как для анализа данных, так и для физиологических трактовок. По определению,  $f_c$  – это наивысшая частота решетки максимального контраста, которую обследуемый способен отличить от однородного поля той же средней светлоты (яркости). Оценка  $f_c$  входит составной частью в исследование функций контрастной чувствительности [28–31]. Классическая процедура измерения  $f_c$  предполагает прямое предъявление обследуемому решеток варьируемой пространственной частоты, что достаточно просто реализуемо методами современной компьютерной графики, но было технически сложно в докомпьютерную эру, в связи с чем такая мера, по-видимому, тогда и не обсуждалась. Примечательно, что  $f_c$  как мера, с одной стороны, точно соответствует интуитивному представлению об остроте зрения как о способности различать тонкую структуру видимых объектов, а с другой стороны, – математически связана с десятичной мерой  $V_D$  постоянным коэффициентом пропорциональности. Последнее означает, что эти меры фактически эквивалентны. Значение  $f_c$  вычисляют как число периодов решетки максимальной воспринимаемой частоты, приходящихся на один угловой градус (или  $60'$ ), и выражают в циклах на градус. Очевидно, что период пороговой решетки должен быть равен  $2MAR$  – содержать одну темную и одну светлую полосу порогового углового размера, равного  $MAR$ . Таким образом, получаем, что  $f_c = 60'/2(MAR) = 30'/(MAR)$ , а поскольку  $V_D = 1'/(MAR)$ , то  $f_c = 30 V_D$ , и условно нормальной остроте зрения по десятичной шкале 1.0 соответствует  $f_c = 30$  цикл/град. В идеале, у оптоотипов, оказавшихся для данных обследуемых пороговыми при определении ОЗ как разрешающей способности, характеристические частоты  $f_c$ , определяемые по Фурье-спектру, должны соответствовать значениям критической частоты  $f_c$  решеток максимального контраста, определяемой для этих обследуемых при измерении контрастной чувствительности.

В общем виде соотношение между десятичной и логарифмической системами оценки ОЗ и  $f_c$  показано на рис. 2. За основу взят тот факт, что фактически при всех измерениях определяется  $MAR$ . По оси абсцисс отложены значения критической

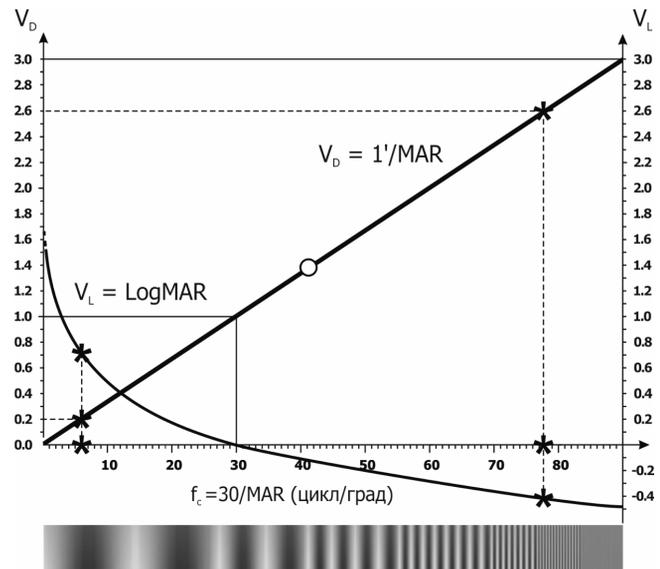


Рис. 2. Иллюстрация взаимоотношений между десятичной  $V_D = 1'/(MAR)$  и логарифмической  $V_L = \log\{(MAR)/1'\}$  системами оценки ОЗ и критической пространственной частотой  $f_c$ .

\* – начала и концы диапазонов значений некорригированной ОЗ, полученных при обследовании 165 детей 7-летнего возраста. Кружком на линии  $V_D$  отмечено среднее значение ОЗ для этой выборки

частоты  $f_c$ , соответствующие  $30'/(MAR)$ , а по оси ординат – значения ОЗ, вычисленные в десятичной и логарифмической шкалах как  $V_D = 1'/(MAR)$  и  $V_L = \log\{(MAR)/1'\}$ . На линейке под осью абсцисс схематически показаны фрагменты нескольких решеток с нарастающей пространственной частотой  $f_c$ .

Что касается логарифмической меры ОЗ, активное распространение которой в последнее время лоббируется производителями таблиц, то использование  $\text{LogMAR}$  как единицы измерения нам представляется неправомерным, а сама мера кажется не вполне адекватной по целому ряду причин. Идея выражать остроту зрения в единицах « $\text{LogMAR}$ » возникла в процессе совершенствования таблиц для оценки остроты зрения. Разработчики исходили из желания разместить тестовые знаки на стандартной площади таблицы таким образом, чтобы, во-первых, охватить как можно больший диапазон значений ОЗ и, во-вторых, обеспечить одинаково высокую точность измерений во всем диапазоне. Это была прогрессивная идея, так как первая таблица Снеллена и многие последующие ее варианты не были идеальными. Они состояли из строк, в которых тестовые знаки соответствовали реперным уровням, равно отстоящим друг от друга в десятичной шкале: 0.1 – 0.2 – 0.3 – ... 0.9 – 1.0, т.е. составляющим арифметическую прогрессию. Вследствие такой структуры получалось, что при переходе

от 0.1 к 0.2 шаг был равен 100 % от исходной величины, а при переходе от 0.9 к 1.0 – всего 11 %. Это означало очень разную точность измерений остроты зрения в разных частях рабочего диапазона, поскольку обычная процедура оценки ОЗ базируется на определении строки с наименьшими знаками, которую обследуемый прочитывает без ошибок, и, следовательно, точность зависит от различия соседних строк. Для устранения указанной неоднородности таблиц по точности измерений были предложены таблицы с так называемым пропорциональным дизайном, в которых переход от строки к строке соответствовал умножению размеров опто типов на одну и ту же величину, а реперные уровни составляли геометрическую прогрессию. В историческом обзоре Коленбрандера [3] упоминается, что первая таблица с пропорциональным дизайном, предвосхищавшая и другие более поздние усовершенствования, была предложена Джоном Грином еще в 1868 г. [15], но не была оценена по достоинству и была забыта. В этой таблице автор использовал не только геометрическую прогрессию реперных уровней, но и буквы более стандартизованного, чем в таблице Снеллена, вида (без засечек), и интервалы, пропорциональные размерам букв.

При разработке таблиц с пропорциональным дизайном возникла идея использовать логарифмическую шкалу, поскольку в такой шкале умножение на постоянную величину математически означает прибавление равных слагаемых. В связи с этой идеей для множителя геометрической прогрессии было выбрано значение 1.26, так как  $\log_{10} 1.26 = 0.1$ , что удобно для расчетов и обозначения реперных уровней. Так появились таблицы с логарифмическими шкалами и шагом 0.1, логическим (хотя и не вполне корректным) дополнением которых стало указание значений ОЗ в единицах «LogMAR». Взяв за начало отсчета общепринятую условную норму ОЗ, соответствующую  $MAR = 1'$ , разработчики установили в логарифмической шкале нормативный уровень  $\text{Log} 1 = 0$  и получили возможность сопоставлять значения ОЗ в других системах измерения с данной шкалой. Начиная с конца прошлого века, во многих учебных пособиях и руководствах приводятся таблицы пересчета значений ОЗ из одной системы в другую.

Очевидно, что точность оценки ОЗ определяется особенностями процедуры измерения порогового угла разрешения  $MAR$  и никак не связана с выбираемой системой вычисления значений ОЗ на основании  $MAR$ , поскольку эти значения взаимно однозначно переводятся из одной системы в другую. Соответственно, выбор той или иной системы выражения результатов измерений – это произвольный шаг, обусловленный сложившимися традициями, представлениями, целью работы, особенностями последующей обработки и трактовки полученных данных. До недавнего времени единицам ОЗ,

фигурирующим в статьях, не придавалось особого значения [40], поэтому широкого обсуждения их сравнительных достоинств и недостатков не было. Однако появляющиеся настоятельные рекомендации указывать ОЗ «только в единицах LogMAR» заставили нас проанализировать целесообразность этого более тщательно. При этом обнаружили серьезные недостатки данной системы представления результатов измерений [41].

Во-первых, она не согласуется с метрологическим понятием измерения как такового. Классическое понимание термина измерение подразумевает получение числа, показывающего, во сколько раз измеренная величина больше некоторого эталона, или какую долю от него она составляет, если она меньше, чем эталон. В оптометрии эталон – это показатель, характеризующий нормальное функционирование зрительной системы. В настоящее время за эталон принята ОЗ человека, у которого  $MAR = 1'$ . В десятичной системе значению  $MAR = 1'$  соответствует условно нормальной ОЗ  $V_D = 1.0$  (так как  $1'/1' = 1$ ), и не возникает никаких трудностей при необходимости сравнить получаемые в результате измерений показатели с этим эталоном. В то же время в шкале LogMAR эталонному зрению с  $MAR = 1'$  соответствует значение  $\text{Log} MAR = 0$ , а поскольку деление на 0 невозможно, в этой шкале нельзя установить аналогию с классической трактовкой результата измерения как числа, показывающего, во сколько раз измеренная величина больше эталона.

Во-вторых, в точке  $MAR = 1'$  функция LogMAR меняет знак, а эта точка находится внутри области наиболее часто встречающихся при измерениях значений, соответствующих диапазону физиологически нормальной и близкой к норме ОЗ. На рис. 2 эта точка соответствует значению  $f_c = 30$  цикл/град. Представляется более чем странным и неестественным, что из двух людей с немного различающейся, но нормальной ОЗ, у одного она положительна, а у другого – отрицательна. Эта особенность LogMAR-системы более подробно рассмотрена в работе [41].

В-третьих, знаки оценок ОЗ по шкале LogMAR не согласуются с интуитивными представлениями о хорошей (высокой) и плохой (низкой) ОЗ: люди с лучшей ОЗ получают отрицательные оценки, а люди с худшей – положительные, причем эти оценки тем выше, чем хуже ОЗ.

В-четвертых, как показывает опрос окулистов, адекватная трактовка оценок ОЗ по шкале LogMAR, полученных для разных людей или для одного человека в разное время, невозможна без большой практики или без использования таблиц логарифмов. В отличие от этого, при использовании десятичной шкалы с этим нет никаких проблем.

В связи с вышеизложенным, мы считаем нужным отметить, что за редкими исключениями [42],

инициаторы и сторонники использования логарифмической шкалы имели основной целью либо удобство ранжирования патологических изменений ОЗ вследствие разных причин [43], либо проблемы стандартизации процедуры измерений и статистической обработки результатов [44], либо разработку оптимальной структуры таблиц [45], а вопрос о выборе единицы измерения ОЗ считался как бы вторичным, автоматически увязанным с другими задачами. Однако эта связь не очевидна, и кроме того, получающие все большее распространение компьютерные методы оценки ОЗ в принципе не являются табличными, что в корне меняет постановку вопросов о реперных уровнях и шаге изменений размеров оптоотипов в процессе измерения ОЗ. Что касается точности измерений ОЗ, то она никак не связана с используемыми единицами. Примечательно, что в 1930 г., задолго до широкого обсуждения логарифмического дизайна таблиц и логарифмических единиц для выражения ОЗ, в России была разработана таблица с реперными уровнями, соответствующими 10%-ному шагу изменения размеров букв от строки к строке [46], т.е. потенциально превосходящая по точности измерений ОЗ рекламируемые сейчас таблицы ETDRS, у которых шаг равен 26 %.

#### *Способы предъявления оптоотипов и процедуры оценки ОЗ*

Краткую характеристику основных технических приемов и процедур, используемых для оценки ОЗ, можно найти в современных учебных пособиях. Полагаем не стоит останавливаться на так называемых объективных методах, предполагающих регистрацию каких-нибудь физиологических проявлений реакции пациента на предъявляемое тестовое изображение: движений глаз или головы (перевод взгляда, опто-кинетический нистагм), расширения/сужения зрачка, изменений суммарных электрических потенциалов сетчатки (электроретинограмма) или мозга (энцефалограмма), силы мозгового кровотока (fMRI) и др. Для каждого из этих методов характерен свой специальный режим пространственно-временной стимуляции и синхронной регистрации объективных реакций, а также свой способ обработки данных, обычно требующий суммирования результатов многих реализаций теста и калибровки используемой аппаратуры.

Рассмотрим более широко распространенные и более универсальные субъективные методы, основанные на сознательных отчетах пациентов о рассматриваемых изображениях. Все субъективные методы подразумевают поочередное рассмотрение испытуемым предъявляемых оптоотипов и регистрацию их правильной или ошибочной идентификации, выражаемой голосом, жестом, нажатием кнопки или клавиши. Существующие средства

предъявления тестов включают печатные таблицы различного дизайна, блокноты с одиночными и сгруппированными оптоотипами на отдельных листах, подсвечиваемые пластиковые панели и проекционные устройства для поочередной демонстрации тестовых изображений, дисплеи для воспроизведения тестов, генерируемых специальными компьютерными программами.

При оценке остроты зрения посредством компьютеризированных установок используются различные способы регистрации реакций испытуемых и различные алгоритмы вычисления остроты зрения по этим реакциям. Но общим для всех компьютерных методов является то, что задача оптимального выбора стабильных реперных уровней здесь не стоит, так как программа может использовать существенно большее число уровней, чем таблица ограниченной площади, на которой нужно разместить весь тестовый материал. Очевидно, что ограничение по наивысшей измеряемой ОЗ определяется разрешением дисплея, поскольку размеры оптоотипов можно менять с шагом в один пиксель. Ограничение по самой низкой измеряемой частоте определяется размерами дисплея, поскольку вокруг предъявляемого тестового изображения должно оставаться однородное кольцевое поле, соизмеримое по ширине с размерами теста. Эти ограничения определяют возможные диапазоны получения достаточно точных значений ОЗ при измерениях, проводимых для разных расстояний наблюдения.

На рис. 3 для примера приведены графики, показывающие диапазоны значений ОЗ, в которых можно реализовать точные измерения с использованием 3 современных устройств – смартфона, планшета и ноутбука, для 3 расстояний наблюдения – 0,5; 1,0 и 5,0 м. Эти диапазоны затенены серым цветом. Точками на графиках представлены реперные уровни ОЗ, рассчитанные для каждого устройства при учете предъявления изображений с шириной линий, соответствующей целому числу пикселей (1, 2, 3 и т.д.). На левой шкале каждого графика значения ОЗ указаны в десятичных единицах, а на правой – в логарифмических единицах с шагом 0,1, что позволяет проводить сравнение дисплейных реперных уровней с системой уровней таблиц ETDRS, качество которых считается достаточно хорошим.

Как видно из приведенных графиков, на больших расстояниях (5 м и далее) хорошую точность измерения высоких значений ОЗ можно обеспечить с использованием любого из 3 устройств, на промежуточных расстояниях (1 м) годится смартфон и, возможно, планшет с хорошим разрешением, а на малых расстояниях даже смартфон позволяет достаточно точно измерять лишь значения ОЗ, не превышающие 1,0 в десятичной шкале. Отсюда следует, что для точных измерений ОЗ на малых

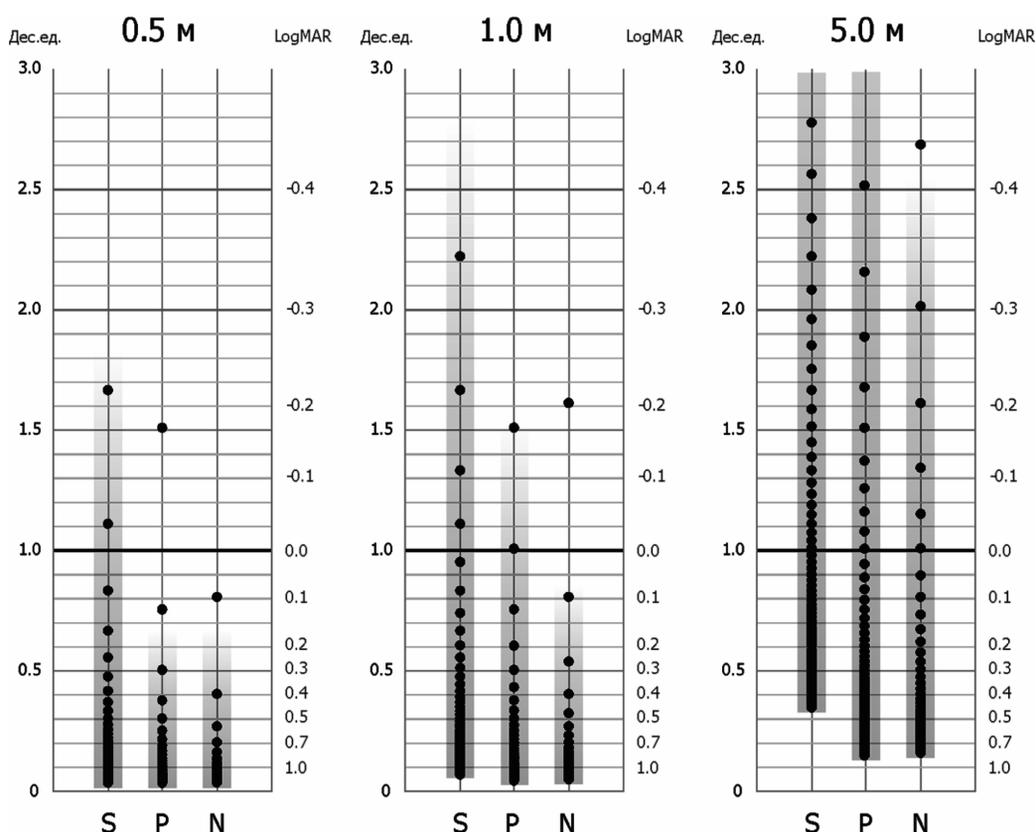


Рис. 3. Реперные уровни, вычисленные для случаев измерения остроты зрения компьютерным методом в условиях предъявления оптотипов на экране смартфона (S), планшета (P) и ноутбука (N) с расстояний 0,5; 1,0 и 5,0 м. На левой шкале каждого графика указаны значения ОЗ в десятичных единицах, а на правой – в логарифмических единицах с шагом 0,1. S – Samsung Galaxy S6; размер пикселя 0,044 мм; P – iPhone 5; размер пикселя 0,078 мм; N – Sony VAIO; размер пикселя 0,18 мм

расстояниях (0,25–0,50 м) неизбежно придется использовать печатные таблицы, поскольку современная печать позволяет обеспечить более высокое качество тестовых изображений.

Лучшие современные смартфоны имеют p.p.i. (число пикселей на дюйм) в диапазоне 600–800, т.е. по разрешающей способности значительно уступают современным профессиональным печатающим устройствам, у которых значения d.p.i. (число точек на дюйм) доходят до 2400. Такие значения d.p.i. вполне достаточны для изготовления таблиц высокой точности для малых расстояний наблюдения. Но к сожалению, таблицы не могут обеспечить автоматической регистрации протоколов и автоматического управления измерением ОЗ, что означает возможность существенного негативного влияния на проводимые исследования человеческих факторов: небрежности в проведении процедуры тестирования и ошибок при записи результатов.

К сожалению, организация эффективной системы мониторинга ОЗ не решается простым повышением точности и широким внедрением некоего уже созданного единого стандартного теста, так как такого

теста не существует. В настоящее время в разных странах используются десятки методов визометрии. Даже если рассмотреть только субъективные методы, не требующие специальной сложной аппаратуры, то выясняется, что при измерении ОЗ используются разные зрительные задачи (обнаружение, различение, узнавание); разные оптотипы (силуэтные и контурные изображения предметов и геометрических фигур, буквы, цифры, специальные знаки, шахматные паттерны, синусоидальные решетки, элементы Габора); различные средства для предъявления оптотипов (картонные и пластиковые таблицы, подсвечиваемые панели, проекционные устройства, дисплеи компьютеров); различные способы чередования оптотипов разного размера и различные алгоритмы вычисления показателей ОЗ по ответам обследуемого.

Ретроспективно оценивая результаты усилий ученых и клиницистов, предпринимавшихся на протяжении двух столетий по совершенствованию средств визометрии в направлении стандартизации измерений, следует констатировать, что реальная возможность решить весь комплекс возникающих при этом задач появилась только в последние годы,

благодаря быстрому развитию компьютерной техники. До недавнего времени глобального анализа задачи измерения ОЗ не проводилось. Исследователи были ориентированы не столько на фундаментальные вопросы измерений, сколько на улучшение применяемых средств, главным образом таблиц.

По мере осознания огромной сложности строения зрительной системы стало очевидным, что нахождение точного соответствия между значениями ОЗ, полученными разными способами, является задачей, которая в общем случае неразрешима. Это связано с тем, что разные тестовые стимулы обрабатываются в различных нейронных сетях зрительной системы, которые созревают в разное время и по-разному поддаются обучению и различным воздействиям. Таким образом, нет другого способа сравнивать тестовые изображения как по их оптико-геометрическим характеристикам. Если для характеристики тестовых знаков использовать размер наименьших деталей, то следует признать, что численные оценки ОЗ могут и должны различаться.

Для налаживания эффективной системы мониторинга остроты зрения и обеспечения возможности координированных международных исследований необходимо:

- провести теоретический анализ свойств и возможностей различных тестовых изображений и выбрать перспективные научно обоснованные оптоотипы;
- получить нормативные данные для выбранных перспективных оптоотипов;
- разработать оптимальный протокол проведения тестирования;
- разработать физиологически обоснованный оптимальный график проведения тестирования;
- обучить грамотному проведению тестирования (правильной работе с тестами в соответствии с протоколом) специальный персонал или самих обследуемых;
- создать условия для беспрепятственного комфортного тестирования с удобной системой регистрации ответов обследуемых, записи результатов и их занесения в базу данных.

К сожалению, многие аспекты визометрии до сих пор слабо исследованы теоретически, а практические условия работы и традиции в разных странах сильно различаются, в связи с чем при подготовке международных проектов могут возникать разногласия. В частности, весьма неожиданным препятствием для согласования проектов, включающих оценку остроты зрения, является различие используемых единиц измерения, которое требует особого внимания на начальных этапах работы.

*Авторы выражают благодарность Е.Н. Крутцовой за техническую помощь.*

*Работа выполнена при поддержке Программы III.3 ОНИТ РАН.*

## Список литературы

1. *Pirenne M.H.* Visual acuity // *The Eye*. 1962. V. 2. P. 175–195.
2. *Kniestedt C., Stamper R.L.* Visual acuity and its measurement // *Ophthalmol. Clin. N.Am.* 2003. V. 16. P. 155–170.
3. *Colenbrander A.* The historical evolution of visual acuity measurement // *Vis. Impair. Res.* 2008. V. 10. № 2–3. P. 57–66.
4. ISO 8596. International Standard. Ophthalmic optics. Visual acuity testing. Standard optotype and its presentation. Geneva: International Standards Organization, 1994. (2nd edition: 2009).
5. ISO 8597. International Standard. Optics and optical instruments. Visual acuity testing. Method of correlating optotypes. Geneva: International Standards Organization, 1994.
6. ISO 5725-2. International Standard. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Basic methods for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. Geneva: International Standards Organization, 1994.
7. *Donders F.C.* On the anomalies of refraction and accommodation. London: New Sydenham Society, 1864.
8. *Snellen H.* Test-types for the determination of the acuteness of vision. Utrecht, 1862.
9. *Ferris F.L., Kassoff A., Bresnick G.H., Bailey I.* New visual acuity charts for clinical research // *Am. J. Ophthalmol.* 1982. V. 4. P. 91–96.
10. *Rosser D.A., Cousens S., Murdoch I.E. et al.* How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003. V. 44. P. 3278–3281.
11. *Plainis S., Tzatzala P., Orphanos Y., Tsilimbaris M.K.* A modified ETDRS visual acuity chart for European-wide use // *Optom. Vis. Sci.* 2007. V. 84. № 7. P. 647–653.
12. *Sloan L.L.* New test charts for the measurement of visual acuity at far and near distances // *Am. J. Ophthalmol.* 1959. V. 48. № 6. P. 807–813.
13. *Sloan L.L.* Needs for precise measures of acuity: equipment to meet these needs // *Arch. Ophthalmol.* 1980. V. 98. P. 286–290.
14. *Landolt E.* Methode optometrique simple // *Bulletens et Memoires de la Societe Fransias d'Ophthalmologie.* 1988. V. 6. P. 213–214.
15. *Green J.* On a new series of test-letters for determining the acuteness of vision // *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1868. V. 1. № 4–5. P. 68–71.
16. USAF-1951. United States Air Force 3-bar resolution test chart.
17. *Hyvarinen L., Nasanen R., Laurinen P.* New visual acuity tests for pre-school children // *Acta Ophthalmologica.* 1980. V. 58. № 4. P. 507–511.
18. *Anderson R.S., Thibos L.N.* The relationship between acuity for gratings and for tumbling-E letters in peripheral vision // *J. Opt. Soc. Am. A.* 1999. V. 16. P. 2321–2333.

19. *Anderson R.S., Thibos L.N.* Sampling limits and critical bandwidth for letter discrimination in peripheral vision // *Ibid.* P. 2334–2342.
20. *Stiers P., Vanderkelen R., Vandenbussche E.* Optotype and grating visual acuity in preschool children // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2003. V. 44. № 9. P. 4123–4130.
21. *Stiers P., Vanderkelen R., Vandenbussche E.* Optotype and grating visual acuity in patients with ocular and cerebral visual impairment // *Ibid.* 2004. V. 45. P. 4333–4339.
22. *Heinrich S.P., Bach M.* Resolution acuity versus recognition acuity with Landolt-style optotypes // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013. V. 251. № 9. P. 2235–2241.
23. *Teller D.* First glances: the vision of infants // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 1997. V. 2. P. 135–153.
24. *Vital-Durand F., Atkinson J., Braddick O.J.* Infant vision // *Evaluation of sensory visual development based on measures of oculomotor responses.* Oxford, 1996. P. 291–306.
25. *Campbell F.W., Green D.G.* Optical and retinal factors affecting visual resolution // *J. of Physiol.* 1965. V. 181. P. 576–593.
26. *Campbell F.W., Robson J.C.* Application of Fourier analysis to the visibility of gratings // *Ibid.* 1968. V. 197. P. 551–566.
27. *Лебедев Д.С.* Модель механизма распознавания ориентации 3-полосных двухградационных опотипов // *Сенсорные системы.* 2015. Т. 29. № 4. С. 309–320.
- Lebedev D.S.* A model of orientation recognition mechanisms for the 3-bar two-grade optotypes // *Sensory systems.* 2015. V. 29. № 4. P. 309–320
28. *Virsu V., Rovamo J.* Visual resolution, contrast sensitivity, and the cortical magnification factor // *Exp. Brain Res.* 1979. V. 37. P. 475–494.
29. *Волков В.В., Колесникова Л.Н., Шелепин Ю.Е.* Частотно-контрастные характеристики и острота зрения в офтальмологической практике // *Офтальмол. журн.* 1983. № 3. С. 148–151.
- Volkov V.V., Kolesnikova L.N., Shelepin Yu.E.* Frequency-contrast characteristics and visual acuity in ophthalmological practice // *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1983. № 3. P. 148–151.
30. *Шелепин Ю.Е., Колесникова Л.Н., Левкович Ю.И.* Визоконтрастометрия. Л., 1985.
- Shelepin Yu.E., Kolesnikova L.N., Levkovich Yu.I.* Visocontrastometry. Leningrad, 1985.
31. *Шамшинова А.М., Волков В.В.* Функциональные методы исследования в офтальмологии. М., 1999.
- Shamshinova A.M., Volkov V.V.* Functional methods of investigations in ophthalmology. Moscow, 1999.
32. *Рожкова Г.И., Белозеров А.Е., Лебедев Д.С.* Измерение остроты зрения: неоднозначность влияния низкочастотных составляющих спектра Фурье опотипов // *Сенсорные системы.* 2012. Т. 26. № 2. С. 160–171.
- Rozhkova G.I., Belozеров A.E., Lebedev D.S.* Measurement of visual acuity: ambiguity of the effect of low-frequency components of the Fourier spectrum of optotypes // *Sensornye sistemy.* 2012. V. 26. № 2. P. 160–171.
33. *Лебедев Д.С., Белозеров А.Е., Рожкова Г.И.* Опотипы для точной оценки остроты зрения. Патент № 2447826; приоритет 07.12.2010.
- Lebedev D.S., Belozеров A.E., Rozhkova G.I.* The optotypes for an accurate assessment of visual acuity. Patent № 2447826 of Russian Federation. Priority 07.12.2010.
34. *Рожкова Г.И., Грачева М.А., Лебедев Д.С.* Оптимизация тестовых знаков и таблиц для измерения остроты зрения // «Невские горизонты-2014». Материалы научной конференции офтальмологов. СПб., 2014. С. 563–567.
- Rozhkova G.I., Gracheva M.A., Lebedev D.S.* Optimization of the test symbols and charts for visual acuity measurement // «Nevskie gorizonty-2014». Materialy nauchnoy konferentsii oftal'mologov. St. Petersburg, 2014. P. 563–567.
35. *Rozhkova G., Lebedev D., Gracheva M., Rychkova S.* Advantages of employing specially modified 3-bar stimuli for visual acuity monitoring in adults and children: Test-retest reliability // 37th European Conference on Visual Perception. (Belgrad, 24–28 August). 2014. V. 43. (Suppl.). P. 34.
36. *Bondarko V.M., Danilova M.V.* What spatial frequency do we use to detect the orientation of a Landolt C? // *Vision Res.* 1997. V. 37. P. 2153–2156.
37. *International Vocabulary of Metrology – Basic and General Concepts and Associated Terms (3rd ed.).* Joint Committee for Guides in Metrology. 2008.
38. *Беклемишев А.В.* Меры и единицы физических величин. М., 1963.
- Beklemishev A.V.* Measures and units of physical quantities. Moscow, 1963.
39. *Сена Л.А.* Единицы физических величин и их размерности. М., 1988.
- Sena L.A.* Units of physical quantities and their dimensions. Moscow, 1988.
40. *Williams M.A., Moutray T.N., Jackson A.J.* Uniformity of visual acuity measures in published studies // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2008. V. 49. № 10. P. 4321–4327.
41. *Рожкова Г.И.* LogMAR для остроты зрения хуже, чем лошадиная сила для мощности электрической лампы // *Сенсорные системы.* 2017. Т. 31. № 1. С. 31–43.
- Rozhkova G.I.* LogMAR for visual acuity is worse than a horsepower for the power of an electric bulb // *Sensornye sistemy.* V. 31. № 1. P. 31–43.
42. *Ogle K.N.* On the problem of an international nomenclature for designing visual acuity // *Am. J. Ophthalmol.* 1953. V. 36. № 7. P. 909–921.
43. *Westheimer G.* Scaling of visual acuity measurements // *Arch. Ophthalmol.* 1979. V. 97. P. 327–330.
44. *Holladay J.T.* Proper method for calculating average visual acuity // *J. Refract. Sur.* 1997. V. 13. № 4. P. 388–391.
45. *Bailey I.L., Lovie J.E.* New design principles for visual acuity letter charts // *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* 1976. V. 53. P. 740–745.
46. *Холина А.* Новая таблица для исследования остроты зрения // *Русский офтальмологический журнал.* 1930. Т. 11. № 1. С. 42–47.
- Kholina A.* The new table for the study of visual acuity // *Russkiy oftal'mologicheskii zhurnal.* 1930. V. 11. № 1. P. 42–47.

Поступила 14.06.2017

## **PRESENT ASPECTS OF VISIOMETRY STANDARDIZATION**

**Rozhkova G.I., Malykh T.B.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2017. V. 51. № 6. P. 5–16

*The earlier detection of visual disorders calls for more precise and reliable methods of visual acuity (VA) measurements and their obligatory standardization for a correct data correlation. In the case of VA measurements, the task of standardization is rather difficult due to its multidimensional nature. The first difficulty is to choose the proper test images*

*– the optotypes. Each set of optotypes is appropriate for measuring specific visual capability since perception of the concrete optotypes involves specific neuronal visual pathways and brain subsystems, and depends on memory to different extent. The paper presents a comparative analysis of various optotypes, VA units, measuring procedures and instruments; in particular, advantages and limitations of using tables and HD displays are discussed. Gradual technology progress and complete computerization will serve to the advancement of international standards. Our analysis was to support designing an ophthalmic-ergonomic research program of the international chamber study SIRIUS.*

Key words: visual acuity, monitoring, optotypes, measurement precision, units of measurement.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 577.2

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ МОЧИ КОСМОНАВТОВ ПОСЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОГО ПОДХОДА

Бржозовский А.Г.<sup>1</sup>, Кононихин А.С.<sup>1, 2</sup>, Индейкина М.И.<sup>2, 3</sup>, Каширина Д.С.<sup>1</sup>, Попов И.А.<sup>2, 3</sup>, Пастушкова Л.Х.<sup>1</sup>, Николаев Е.Н.<sup>2, 3, 4, 5</sup>, Ларина И.М.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Институт энергетических проблем химической физики им. В.Л. Тальрозе РАН, Москва

<sup>3</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

<sup>4</sup>Сколковский институт науки и технологий, Московская обл.

<sup>5</sup>Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва

E-mail: agb.imbp@gmail.com

*Проводилось изучение влияния факторов космического полета (КП) на организм космонавтов посредством анализа протеома мочи. У участников собиралась моча за полгода до полета, а также на 1-е и 7-е сутки восстановительного периода. Из образцов мочи выделяли белки, которые подвергались ферментативному гидролизу с последующей идентификацией полученной смеси пептидов методом тандемной хромато-масс-спектрометрии. В результате были выявлены белки, достоверно изменяющиеся после выполнения КП. На основе полученных данных была проведена кластеризация белков для выявления их взаимодействий. В результате из 256 протеинов, идентифицированных в моче, было выявлено 50 белков, характерных для данной выборки, в том числе 20 достоверно изменяющихся на 1-е сутки после КП. Увеличение их уровня может быть связано с заключительным этапом полета (посадкой спускаемого аппарата) или быть результатом процесса адаптации к земным условиям. Также было выявлено, что в среднем значения белковых концентраций сходны на 1-е сутки после полета, что может свидетельствовать о единообразии изменений, происходящих под влиянием факторов, воздействующих на организм на борту космической станции. Анализ протеомных изменений у одних и тех же людей, совершающих несколько КП, выявляет изменения белковой композиции между полетами.*

Ключевые слова: космический полет, космонавты, протеомика, масс-спектрометрия, протеом мочи.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 17–23.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-17-23

На сегодняшний день перед мировыми космическими агентствами стоит несколько основных задач, в их число входят оснащение Международной

космической станции новыми модулями, проведение на борту станции фундаментальных космических исследований, высадка и в дальнейшем (в соответствии со Стратегией развития Государственной корпорации по космической деятельности «Роскосмос» на период до 2025 г. и перспективу до 2030 г. высадка человека на Луну планируется на 2030 г.) колонизация лунной поверхности. Эти задачи сопряжены с выполнением сверхдлительных космических полетов (КП) на борту пилотируемых космических объектов. Важной составляющей подготовки к выполнению таких долгосрочных планов остаются исследования различных показателей организма космонавта в период подготовки и после проведения КП, поскольку на протяжении всего полета на организм космонавта действуют различные экстремальные факторы, такие, как микрогравитация, ускорения, космическое излучение и т.д. [1–4]. Под влиянием этих факторов происходит адаптация организма космонавта к условиям КП. Позже, во время спуска на борту космического аппарата и в первые несколько дней после посадки происходит реадaptация к земным условиям [5]. Исследования, проводимые в период реадaptации, дают представление о характере изменений, которые происходят в организме космонавта на борту космической станции [6, 7]. В основном они касаются органного, тканевого и клеточного уровней [8]. Подобные исследования не дают исчерпывающего представления о молекулярных механизмах множества адаптивных процессов. Кроме того, ранние изменения, которые в дальнейшем могут привести к дезадаптивным или патологическим нарушениям, остаются не до конца изученными.

Исследование протеома жидкостных сред организма человека, в частности мочи и крови, является

одним из наиболее перспективных неинвазивных методов для поиска биомаркеров различных патологий. Анализ протеома мочи может использоваться для оценки воздействия экстремальных факторов на организм человека как в модельных условиях на Земле, так и в условиях КП [3, 5, 9–12]. К примеру, уже сейчас стало возможным выявление белковых молекул, ассоциированных с различными заболеваниями, например, такими, как IGF1-индуцирующий белок, связанный с развитием дистрофии роговицы [13]. Важно, что подобные маркерные белки потенциально могут быть детектированы в образцах как крови, так и мочи [14].

Благодаря современным биоинформационным пакетам программ стало возможным проведение не только качественного, но и полуколичественного анализа изменения протеомного состава. В настоящее время существует несколько тактик для проведения подобных исследований, основными являются использование изотопных методов или метод «без метки» (free label). Методы «безметковой» количественной протеомики основываются на предположении о существовании зависимости между интенсивностью масс-спектрометрического сигнала и относительным содержанием пептидного иона того или иного белка в биологической пробе [15].

Целью данной работы является изучение влияния факторов КП на организм космонавтов посредством полуколичественного анализа протеома мочи.

### Методика

*Сбор и подготовка образцов.* Метод сбора образцов мочи был идентичным, описанному ранее [5]. Участники эксперимента дали добровольное письменное согласие на его проведение, все процедуры и риски были им разъяснены. Образцы были получены от 21 космонавта. Для исследования мочи использовалась 2-я утренняя фракция, собранная в 3 различных периодах: в фоне (за полгода до полета), на 1-е и 7-е сутки после посадки. Сразу после получения образцов они транспортировались в лабораторию при температуре 8 °С, затем проводили центрифугирование при 3000 g в течение 10 мин при 8 °С; отбирался супернатант и до его использования хранился при -80 °С. Затем каждый образец (4 мл) концентрировали при помощи ультрацентрифужных модулей Amicon Ultra Ultracel 3 kDa при 4500 g (8 °С), после чего высушивали на вакуумной сушке.

*Пробоподготовка белковой смеси.* В ходе пробоподготовки белков для масс-спектрометрического анализа использовался метод пробоподготовки «в жидкости», в ходе которого происходило восстановление белков с использованием 6 М гуанидин хлорида при pH 8,5. Затем проводили алкилирование с использованием 0,55 М йодацетата и осаждение

белков в ацетоне с трифторуксусной кислотой. После высушивания образец растворяли в буфере для протеолиза (0,1 М NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> pH 8) и проводили трипсинолиз (Trypsin Gold, Mass Spectrometry Grade, Promega).

*LC-MS-анализ.* Для разделения полученной смеси полипептидов использовали жидкостный хроматограф нано – HPLC Agilent 1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, США). Для разделения полипептидов применялась колонка, содержащая обратнофазный сорбент C18 (диаметр частиц 3 мкм, диаметр пор 100 Å). Для разделения использовался 120-минутный градиент (H<sub>2</sub>O/ACN с добавлением 0,1 муравьиной кислоты) 15–110 мин от 3 до 90 % ACN при скорости потока 300 нл/мин. Масс-спектрометрический анализ проводился на приборе 7-Tesla LTQ-FT Ultra mass spectrometer (Thermo Electron, Bremen, Германия) с электроспрейным источником ионов.

*Обработка полученных данных.* MS данные были проанализированы с помощью программного пакета MaxQuant. При построении списка для MS/MS поиска в него включалось до 8 главных пиков в 100 Da окне. Идентификация сформированных списков проводилась по прямой и обратной версии базы данных SwissProt, с максимальным допустимым отклонением от массы предшественника 10 ppm. В качестве фиксированной модификации использовались карбамидометилирование цистеинов, ацетилирование N-конца белков и оксидация метионинов – они указывались как переменные модификации при поиске. Пептиды идентифицировались минимум по 7 аминокислотам, FDR (исключение при ложном поиске) 0,01, дополнительно использовалась опция match between the runs. Использовались только белки, которые идентифицировались минимум по 2 пептидным фрагментам, если один из них был уникальным для данного белка. Для статистического анализа и определения молекулярных функций и биологических процессов, в которых участвуют белки, применялся программный пакет Perseus.

### Результаты и обсуждение

В соответствии с поставленной целью в данном исследовании оценивали протеомные изменения, отражающиеся в модификации профиля белков мочи, возникающих на борту космической станции, во время спуска и в период адаптации к земным условиям. Ранее подобные исследования проводились, однако они были качественными, т.е. направленными на выявление сдвигов в присутствии белков в моче, для определения белковой панели, которая могла бы охарактеризовать физиологическое изменение, возникающие в ходе полетной деятельности [4]. В данной работе применялся метод «без метки» для полуколичественного анализа полученных данных в методологии bottom-up

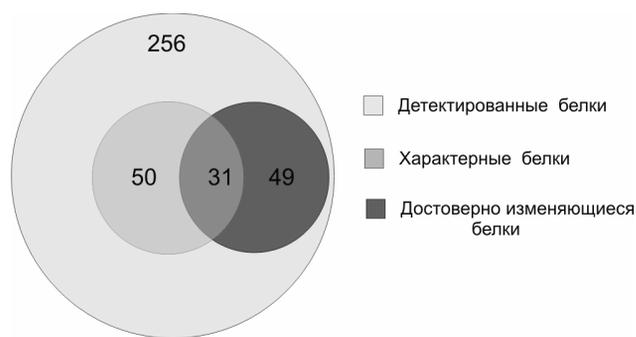


Рис. 1. Диаграмма Венна протеомной композиции белков мочи 21 космонавта после длительных КП

протеомики. Каждый из 63 образцов был проанализирован в 3 повторах.

**Сравнительный анализ протеома мочи.** В результате исследования в образцах мочи космонавтов были выявлены 256 различных белков. Однако оказалось, что протеомный состав в исследованной группе образцов отличался высокой вариабельностью (т.е. список выявленных белков и интенсивность их пиков сильно варьировали). В связи с этим было решено сузить спектр анализируемых белков для выявления изменений среди протеинов, присутствовавших минимум в 70 % всей выборки.

Для оценки изменений протеомной композиции был проведен анализ усредненных показателей уровня белков во всех 3 группах (образцов, собранных в 3 разных временных точках). Было выявлено, что протеомная композиция фонового периода наиболее близка к 7-м суткам восстановительного периода, что может быть свидетельством, что белковый состав начинает свое восстановление уже к 7-м суткам после завершения КП. Кроме того, для оценки вариабельности протеомного состава проводилась оценка показателей корреляции Пирсона.

Из 256 идентифицированных белков (рис. 1) для статистического анализа были выбраны только те, которые присутствовали во всех 3 группах минимум в 2 повторах. Белков, отвечающих этим критериям, оказалось 162. Был проведен ANOVA-тест с p-value менее 0,05, в результате чего выявлялись 49 достоверно изменяющихся белков. Также был сформирован список характерных белков, встречающихся у 70 % всей выборки. Среди них 29 протеинов были достоверно изменяющимися. Кроме того, для выявления возможных взаимодействий между собой достоверно изменяющихся белков была построена карта белковых ассоциаций по базе данных GeneOntology. Построенная карта белковых ассоциаций показала, что большая часть белков взаимодействует друг с другом либо прямо, либо через белкового посредника.

Поскольку была выявлена значительная вариабельность концентраций белков, был проведен тест

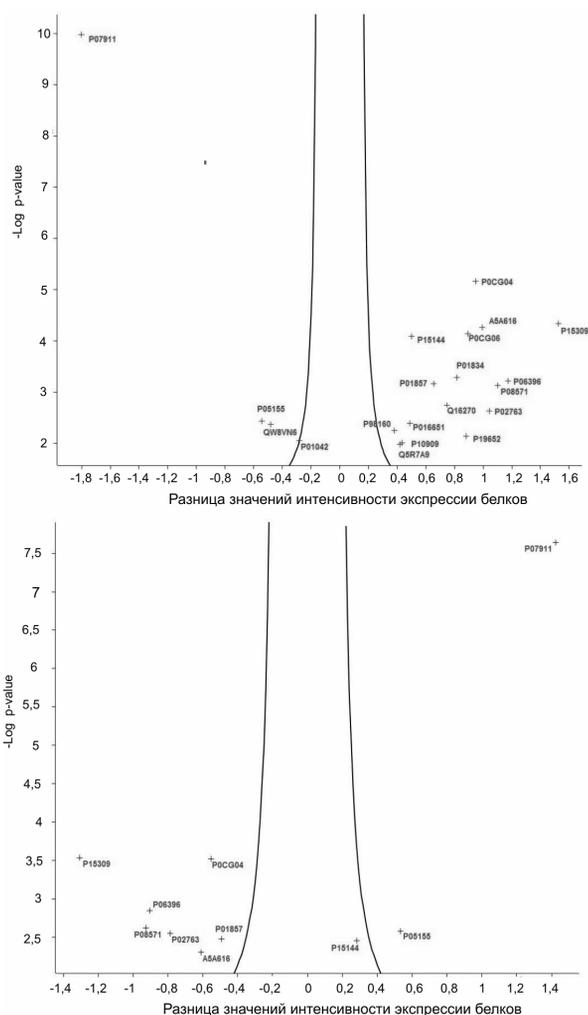


Рис. 2. Динамика достоверно изменяющихся белков из числа характерных белков.

Верхняя диаграмма – изменение экспрессии достоверно изменяющихся белков на 1-е сутки после полета по сравнению с фоновыми значениями; нижняя диаграмма – изменение экспрессии достоверно изменяющихся белков на 1-е сутки после КП по сравнению со значениями 7-х суток после КП

с использованием t-критерия Стьюдента (с поправкой на множественные сравнения): так, сравнивали значения фонового периода и 1-х суток восстановительного периода, а также 1-х с 7-ми сутками. В результате в 1-м случае среди группы характерных белков было выявлено 20 белков (таблица) с изменяющейся концентрацией, предположительно под действием факторов КП (в том числе спуском и началом адаптации к земным условиям); во 2-м случае – среди этих 20 протеинов, 10 белков диаметрально изменили свои значения по сравнению с 1-ми сутками после полета (рис. 2). Вероятно, это связано с тем, что к 7-м суткам процессы

Таблица

Список достоверно изменяющихся белков в моче космонавтов на 1-е и 7-е сутки после полета

Основные ID белков	Названия белков	1-е сутки/фон	p-value	1-е сутки/7-е сутки	p-value	7-е сутки/фон	p-value
P02763	Alpha-1-acid glycoprotein 1	↑(1,043)	0,002384	↓(-0,786)	0,002835	-	-
P19652	Alpha-1-acid glycoprotein 2	↑(0,882)	0,0072	-	-	↑(0,59)	1,28·10 <sup>-10</sup>
P15144	Aminopeptidase N	↑(0,499)	8,29·10 <sup>-05</sup>	↓(0,281)	0,003484	-	-
P98160	Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein; Endorepellin; LG3 peptide	↑(0,383)	0,00574	-	-	↑(0,496)	0,000335
P06396; P20305; P13020; Q68FP1	Clusterin; Clusterin beta chain; Clusterin alpha chain	↑(1,175)	0,009958	-	-	-	-
P10909	Gelsolin	↑(0,437)	0,000615	↓(-0,903)	0,00143	-	-
P01857	Ig gamma-1 chain C region	↑(0,654)	0,000699	↓(-0,491)	0,00331	-	-
P01834	Ig kappa chain C region	↑(0,815)	0,00053	-	-	-	-
P0CG04; B9A064	Ig lambda-1 chain C regions; Immunoglobulin lambda-like polypeptide 5	↑(0,948)	6,85·10 <sup>-06</sup>	↓(-0,552)	0,000303	-	-
P0CG06; P0CG05; P0CF74; A0M8Q6	Ig lambda-3 chain C regions; Ig lambda-2 chain C regions; Ig lambda-6 chain C region; Ig lambda-7 chain C region	↑(0,893)	7,2·10 <sup>-06</sup>	-	-	-	-
Q16270	Insulin-like growth factor-binding protein 7	↑(0,748)	0,001829	-	-	-	-
P01042	Kininogen-1; Kininogen-1 heavy chain; T-kinin; Bradykinin; Lysyl-bradykinin; Kininogen-1 light chain; Low molecular weight growth-promoting factor	↓(-0,281)	0,008801	-	-	-	-
Q5R7A9	Lysosomal alpha-glucosidase; 76 kDa lysosomal alpha-glucosidase; 70 kDa lysosomal alpha-glucosidase	↑(0,419)	0,010661	-	-	↑(0,503)	0,002062
P08571	Monocyte differentiation antigen CD14; Monocyte differentiation antigen CD14, urinary form; Monocyte differentiation antigen CD14, membrane-bound form	↑(1,102)	0,000738	↑(-0,928)	0,00239	-	-
P05155	Plasma protease C1 inhibitor	↓(-0,544)	0,003663	↓(0,532)	0,002626	-	-
Q16651	Prostasin; Prostasin light chain; Prostasin heavy chain	↑(0,49)	0,004098	-	-	-	-
P15309	Prostatic acid phosphatase; PAPF39	↑(1,524)	4,6·10 <sup>-05</sup>	↓(-1,306)	0,000289	-	-
Q8WVN6	Secreted and transmembrane protein 1	↓(-0,48)	0,004311	-	-	-	-
A5A616; P02787	Serotransferrin	↑(0,994)	5,49·10 <sup>-05</sup>	↓(-0,608)	0,004989	-	-
P07911; Q5R5C1	Uromodulin; Uromodulin, secreted form	↓(-1,801)	1,05·10 <sup>-10</sup>	↑(1,423)	2,27·10 <sup>-08</sup>	-	-

Примечание. В скобках разница между средними значениями LFQ (label-free quantification) интенсивности; p-value отражает статистическую значимость.

реадаптации, в которых участвовали данные белки, завершаются, вследствие чего их предполетные значения восстанавливаются.

Анализ достоверно изменяющихся белков показал, что все они являются регуляторными и участвуют в процессах метаболизма. Так, среди достоверно изменяющихся белков многие принимают участие в ответе на стимул (15 белков), внутриклеточных процессах (15), являются стресс-белками (12), участвуют в регуляциях процессов иммунной системы (8). Это дает возможность предположить, что увеличение их уровня может быть связано с условиями посадки или быть результатом процесса реадaptации к земным условиям. Известно, что в ходе посадки в космическом корабле «Союз» на организм действуют перегрузки 3–4 g, это может оказывать негативное воздействие на различные физиологические системы организма человека. Например, неблагоприятное воздействие может испытывать сосудистое русло за счет механического воздействия или за счет вазоконстрикции сосудов, утративших свой тонус ранее под действием микрогравитации. Подтверждением этого может быть то, что среди достоверно изменяющихся белков многие из них относятся к высокогликозилированным белкам или являются связанными с ними (GSN, UMO, HSPG2, ANPEP), в свою очередь, гликозилированные белки связаны с мембраной и их попадание в мочу может быть обусловлено разрушением клеток. Среди 20 белков, статистически значимо изменивших свой уровень на 1-е сутки, следует выделить те белки, которые не являются стресс-белками. Так, один из них – GSN [16] – потенциально участвует в реорганизации актина под действием микрогравитации, поэтому увеличение его уровня возможно опосредовано действием фактора КП. Снижение уровня белка UMOD, возможно, является реакцией организма на прием солевых добавок на заключительном этапе КП [17].

Далее, к 7-м суткам большая часть белков восстанавливали свои фоновые значения, однако у большинства космонавтов 3 белка (GAA, HSPG2, ANPEP) за этот период не восстанавливали предполетные значения своих концентраций: на 7-е сутки их уровень все еще был выше фоновых значений. Среди них следует отметить HSPG2, который является активным участником ангиогенеза и процессов организации внеклеточного матрикса [18]. ANPEP, в свою очередь, играет немаловажную роль в метаболизме гормонов, таких, как ангиотензин III и IV, нейропептидов и хемокинов [19].

*Модификация протеома мочи в зависимости от числа совершенных полетов.* В попытке найти объяснение вариабельности показателей белковых концентраций у разных космонавтов было решено определить, связаны ли изменения протеомного состава с числом совершенных космонавтами

полетов. Для этого космонавты были объединены в группы по количеству совершенных полетов: 11 образцов принадлежали космонавтам, совершившим по 1 полету, 3 образца – по 2 полета, 7 образцов с числом полетов свыше 3. В каждой группе для анализа использовались средние значения для интенсивности MS-пиков белков.

Было выявлено, что более сходную протеомную композицию имеют 1-й и 3-й полеты. Значения 1-х суток после всех полетов кластеризуются вместе, что является результатом протеомных изменений, возникающих после КП. Затем провели анализ белковых концентраций в зависимости от числа совершенных полетов.

Оказалось, что в среднем значения белковых концентраций были сходны на 1-е сутки после полета, что может свидетельствовать о единообразии изменений, происходящих под влиянием факторов, воздействующих на организм на борту космической станции. Анализ протеомных изменений у одних и тех же людей, совершивших несколько КП, выявляет изменения в составе белковой композиции между полетами. Эти особенности показывают, что изменения белковой композиции после КП и восстановление ее предполетных значений зависит от общего числа совершенных космонавтом полетов.

#### Выводы

1. Увеличение уровня достоверно изменяющихся белков на 1-е сутки после приземления может быть связано с заключительным этапом полета (подготовкой к посадке – приемом водно-солевой добавки и перегрузками во время посадки спускаемого аппарата), а также быть следствием начавшегося процесса адаптации к земным условиям.

2. В среднем значения белковых концентраций на 1-е сутки после полета сходны в различных образцах, что может свидетельствовать об общих изменениях, происходящих под влиянием факторов, воздействующих на организм на борту космической станции.

3. Анализ протеомных изменений у одних и тех же людей, совершивших несколько КП, выявляет изменения белковой композиции между полетами.

*Пептидное профилирование с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения выполнено при финансовой поддержке гранта Российского Научного Фонда № 14-24-00114. Статистический анализ вариабельности протеома выполнен в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. Работа по сбору биоматериала и экстракции белков и пептидов была поддержана грантом ведущей научной школы НШ – 7479.2016.4.*

Список литературы

1. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Теория и практика медицинского контроля в длительных космических полетах // *Авиакосм. и экол. мед.* 1997. Т. 31. № 1. С. 14–25.  
*Grigoriev A.I., Egorov A.D.* The theory and practice of medical support of long-term space missions // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 1997. V. 31. № 1. P. 14–25.
2. Delp M.D., Charvat J.M., Limoli C.L. et al. Apollo Lunar astronauts show higher cardiovascular disease mortality: possible deep space radiation effects on the vascular endothelium // *Sci. Rep.* 2016 Jul. V. 28. № 6. P. 29901. DOI: 10.1038/srep29901.
3. Kononikhin A.S., Starodubtseva N.L., Pastushkova L.Kh. et al. Spaceflight induced changes in the human proteome // *Expert Rev. of Proteomics.* 2016. DOI: 10.1080/14789450.2017.1258307.
4. Grimm D., Pietsch J., Wehland M. et al. The impact of microgravity-based proteomics research // *Expert Rev. Proteomics.* 2014. Aug. V. 11. № 4. P. 465–476. DOI: 10.1586/14789450.2014.926221. Epub 2014 Jun 24.
5. Pastushkova L.Kh., Kireev K.S., Kononikhin A.S. et al. Detection of renal tissue and urinary tract proteins in the human urine after space flight // *PLoS One.* 2013. Aug. V. 13. № 8. P. e71652. DOI: 10.1371/journal.pone.0071652. eCollection 2013.
6. English K.L., Lee S.M., Loehr J.A. et al. Isokinetic strength changes following long-duration spaceflight on the ISS // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2015 Dec. V. 86 (12 Suppl.). P. A68–A77. DOI: 10.3357/AMHP.EC09.2015.
7. Наумов И.А., Корнилова Л.Н., Глухих Д.О. и др. Влияние повторных космических полетов на зрительное слежение // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 1. С. 17–27.  
*Naumov I.A., Kornilova L.N., Glukhikh D.O. et al.* Effect of repeated space flights on ocular tracking // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2016. V. 50. № 1. P. 17–27.
8. Котовская А.Р., Фомина Г.А., Сальников А.В. Изменение состояния вен нижних конечностей космонавтов в длительных космических полетах // *Там же.* 2015. Т. 49. № 5. С. 5–10.  
*Kotovskaya A.R., Fomina G.A., Salnikov A.V.* Change in the condition of lower limb veins in cosmonauts on long-duration missions // *Ibid.* 2015. V. 49. № 5. P. 5–10.
9. Khristenko N.A., Larina I.M., Domon B. Longitudinal urinary protein variability in participants of the space flight simulation program // *J. Proteome Res.* 2016 Jan. 4. V. 15. № 1. P. 114–124. DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00594. Epub 2015 Dec 3.
10. Grimm D., Pietsch J., Wehland M. et al. The impact of microgravity-based proteomics research // *Expert Rev. Proteomics.* 2014 Aug. V. 11. № 4. P. 465–476. DOI: 10.1586/14789450.2014.926221. Epub 2014 Jun 24.
11. Kopylov A.T., Ilgisonis E.V., Moysa A.A. et al. Targeted quantitative screening of chromosome 18 encoded proteome in plasma samples of astronaut candidates // *J. Proteome Res.* 2016 Nov 4. V. 15. № 11. P. 4039–4046. Epub. 2016. Aug. 22.
12. Nagaraj N., Mann M. Quantitative analysis of the intra- and inter-individual variability of the normal urinary proteome // *Ibid.* 2011 Feb 4. V. 10. № 2. P. 637–645. DOI: 10.1021/pr100835s. Epub. 2011. Jan. 5.
13. Galiacy S.D., Froment C., Mouton-Barbosa E. et al. Deeper in the human cornea proteome using nanoLC-Orbitrap MS/MS: An improvement for future studies on cornea homeostasis and pathophysiology // *J. Proteomics.* 2011. V. 75. P. 81–92.
14. Frantzi M., Latosinska A., Fluhe L. et al. Developing proteomic biomarkers for bladder cancer: Towards clinical application // *Nature Rev. Urology.* 2015. V. 12. № 6. P. 317–330.
15. Копылов А.Т., Згода В.Г., Арчаков А.И. Количественный масс-спектрометрический анализ содержания белков в биологических пробах без использования изотопных меток // *Биомед. химия.* 2009. Т. 55. Вып. 2. С. 125–139.  
*Kopylov A.T., Zgoda V.G., Archakov A.I.* Quantitative mass spectrometric analysis of protein content in biological samples without the use of isotope tags // *Biomeditsinskaya khimiya.* 2009. V. 55. Is. 2. P. 125–139.
16. Kwiatkowski D.J., Stossel T.P., Orkin S.H. et al. Plasma and cytoplasmic gelsolins are encoded by a single gene and contain a duplicated actin-binding domain // *Nature.* 1986. V. 323. P. 455–458.
17. Григорьев А.И., Носков В.Б. Оценка эффективности водно-солевой добавки при длительных космических полетах на орбитальном комплексе «Мир» // *Авиакосм. и экол. мед.* 2001. Т. 35. № 5. С. 11–15.  
*Grigoriev A.I., Noskov V.B.* Evaluation of effectiveness of water-salt supplement in the long-duration «Mir» missions // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2001. V. 35. № 5. P. 11–15.
18. Mongiat M., Fu J., Oldershaw R. et al. Perlecan protein core interacts with extracellular matrix protein 1 (ECM1), a glycoprotein involved in bone formation and angiogenesis // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278 P. 17491–17499.
19. Pasqualini R., Koivunen E., Kain R. et al. Aminopeptidase N is a receptor for tumor-homing peptides and a target for inhibiting angiogenesis // *Cancer Res.* 2000. Feb. 1. V. 60. № 3. P. 722–727.

Поступила 31.05.2017

**CHARACTERIZATION OF THE PROTEOMIC PROFILE OF COSMONAUTS' URINE FOLLOWING LONG-DURATION SPACE MISSIONS USING A SEMIQUANTITATIVE APPROACH**

**Brzhozovsky A.G., Kononikhin A.S.,  
Indeikina M.I., Kashirina D.S., Popov I.A.,  
Pastushkova L.Kh., Nikolaev E.N., Larina I.M.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2017. V. 51. № 6. P. 17–23

*Effects of space flight (SF) factors on cosmonaut's organism were studied using the urine proteome analysis. Urine samples were collected 6 months before launch and on days 1 and 7 of recovery (R). Urine proteins were*

*subjected to enzymatic hydrolysis and the resulted mix of peptides was identified with tandem chromatography-mass spectrometry. Identified were proteins significantly changed after SF. The data were used for clustering proteins in order to establish their interactions. Out of 256 proteins 50 were typical of this sample including 20 proteins that were changed significantly on R + 1. Increase in their levels can be a consequence of the descent module landing (SF final stage) or deadaptation in the Earth's gravity. Also, mean values of protein concentrations were found to be similar to the values measured on R + 1 implying uniformity of changes due to SF factors affecting human organism. Analysis of proteomic changes in cosmonauts who have flown repeatedly points to protein profile modification between missions.*

Key words: space flight, cosmonaut, proteomics, mass-spectrometry, urine proteome.

УДК 612.821 612.017

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ С ДИНАМИКОЙ ИММУННОГО СТАТУСА У РОССИЙСКИХ КОСМОНАВТОВ – УЧАСТНИКОВ КОСМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА «ИММУНО»

Ничипорук И.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Пономарев С.А., Журавлева Т.В., Чистоходова С.А.

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

E-mail: igor.nichiporuk@yandex.ru

Представлены результаты оценки связей клеточных показателей врожденного и адаптивного иммунитета с уровнем тревожности у российских космонавтов – участников космического эксперимента «ИММУНО» (16 мужчин и 1 женщина). Уровень тревожности оценивали по итогам собеседований и по значениям факторов С, Н, О, Q3, Q4 и F1 16-факторного личностного опросника Р.Б. Кеттелла, индекса тревожно-депрессивных эмоций «Шкалы дифференциальных эмоций» К.Э. Изарда, и факторов N (чувство психического беспокойства) и V (чувство тревожного ожидания) опросника «Супос-8» О. Микшика, полученных в ходе психологического обследования до, во время и после длительных космических полетов (125–340 сут). Выявлены различия между группами космонавтов с относительно высоким и низким уровнями тревожности по росту, массе тела (после космических полетов) и длительности сеансов внекорабельной деятельности, а также по динамике и содержанию в крови лейкоцитов, моноцитов и, особенно, гранулоцитов в предполетный период. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что космонавты с относительно высоким уровнем тревожности, очевидно, являются группой повышенного риска развития инфекционных заболеваний, включая не только ранний послеполетный период, но и условия привычной жизни, что необходимо учитывать на всех этапах подготовки и проведения космических полетов, а также в период реадaptации после их завершения.

Ключевые слова: космический полет, тревожность, врожденный и адаптивный иммунитет.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 24–31.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-24-31

Результаты проведенных научных исследований показали, что при моделировании эффектов микрогравитации и других факторов космического полета (КП) в наземных экспериментах с участием человека при снижении двигательной активности (изоляция, гипокинезия, «сухая» иммерсия) отмечаются значимые изменения врожденного и адаптивного иммунитета, повышающие относительные уровни риска развития вирусных инфекций, онкологических

и аллергических заболеваний [1–4]. Подобные же изменения клеточных показателей врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы, а также динамики цитокинов были выявлены после кратковременных и длительных КП [5–8].

Относительно недавно были опубликованы результаты изучения динамики концентрации 22 цитокинов в плазме венозной крови 28 американских астронавтов при проведении длительных КП на Международной космической станции (МКС), показавшие, что в условиях микрогравитации статистически достоверные изменения отмечались только для провоспалительного интерлейкина 8, антагониста растворимой формы рецептора интерлейкина 1ra, тромбозина, сосудистого эндотелиального фактора роста и сопряженных с консервативными остатками цистеина хемокиновых лигандов CCL2, CCL4 (ингибирующий протеин 1b макрофагов) и CXCL5 (эпителиальный белок, активирующий нейтрофилы) [9].

Все перечисленные исследования, свидетельствуя о наличии изменений иммунитета в ходе КП, тем не менее, оставили нерешенным ряд вопросов, в частности, относительно взаимовлияния иммунной системы и психофизиологического статуса. Результаты наших исследований в этой области в 2009–2011 гг. указывают на тесную взаимосвязь параметров Т- и В-звеньев иммунитета и системы естественной цитотоксичности с психофизиологическим статусом организма у практически здоровых людей в условиях привычной среды обитания и при снижении двигательной активности, особенно в экспериментах с моделированием воздействия факторов КП [2–4].

Продолжение исследований в этом направлении являлось одной из задач космического эксперимента (КЭ) «Исследование нейроэндокринных и иммунных ответов у человека во время и после космического полета на МКС» (шифр «ИММУНО»).

В данной работе представлены результаты оценки связей показателей врожденного и адаптивного иммунитета с уровнем тревожности у российских космонавтов – участников КЭ «ИММУНО».

### Методика

Космический эксперимент «ИММУНО» проводился в предполетный период 1 раз за 60–30 сут до старта, в полете 2 раза за экспедицию (1-я сессия через 2–3 мес от начала КП, 2-я сессия за 20–15 сут до его окончания) и 2 раза после КП (на 1-е и 7-е сутки после посадки) с участием 17 российских космонавтов (16 мужчин и 1 женщина). Все космонавты дали письменное Информированное согласие на участие в исследованиях, программа эксперимента была утверждена Комиссией по биомедицинской этике, протокол № 334 от 08.10.2013 г.

Уровень тревожности у космонавтов оценивали по результатам собеседований и полученных в ходе психологического тестирования значений факторов С (эмоциональная устойчивость), Н (устойчивость к стрессу), О (интрапунитивность), Q3 (самоконтроль), Q4 (напряженность) и F1 (тревожность) 16-факторного личностного опросника Р.Б. Кеттелла [10], индекса тревожно-депрессивных эмоций (Страх + Стыд + Вина) «Шкалы дифференциальных эмоций» К.Э. Изарда, адаптированной А.Б. Леоновой [11] и факторов N (чувство психического беспокойства) и V (чувство тревожного ожидания) психометрического опросника «Супос-8» О. Микшика [12, 13] до, во время и после КП при проведении КЭ «ИММУНО» и «МОРЗЭ» (протокол Комиссии по биомедицинской этике № 423 от 17.06.2016).

Во время каждого сеанса КЭ «ИММУНО» утром натошак брали венозную кровь. Необходимо отметить, что в связи с невозможностью проведения в настоящее время проточной цитометрии и иммунофлуоресцентного анализа живых иммунокомпетентных клеток непосредственно на борту МКС в представленной работе приведены результаты динамики основных интегральных показателей врожденного и адаптивного иммунитета и их сопоставления с показателями психофизиологического статуса только до и после КП.

Определение общего количества лейкоцитов, а также абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов в полученных пробах венозной крови выполняли в лаборатории ГНЦ РФ – ИМБП РАН на автоматическом гематологическом анализаторе Celltac- $\alpha$  МЕК 6318К (Япония).

Количественное иммунофенотипирование – определение поверхностных рецепторных структур лимфоцитов – проводили мультипараметрическим методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием моноклональных антител против кластеров дифференцировки CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоцитов), CD19<sup>+</sup> (В-лимфоцитов) и CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (лимфоцитов – естественных киллеров) фирмы IQ Products (Нидерланды) по программам Simulset и CellQuest на цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США).

В анализируемый массив первичных экспериментальных данных также были включены антропометрические параметры космонавтов (пол, возраст, рост, масса тела, индекс массы тела), продолжительность КП, длительность сеансов внекорабельной деятельности (ВКД) и ранжированный уровень физической активности (до КП = 3, после посадки: 1-е сутки = 1; 7-е сутки = 2).

Обработку первичных данных осуществляли с использованием прикладных программ статистического анализа Statistica for Windows v. 7.0 и SPSS v.12.0 (StatSoft, Inc. и SPSS, Inc., США) и последовательных аналитических этапов [14]:

- предварительный анализ, определение вида распределения (проверка нормальности), анализ резко выделяющихся значений, вычисление основных статистических показателей (средних арифметических, их дисперсии, доверительных интервалов и др.);

- кластерный анализ;

- дискриминантный анализ;

- исследование различий между выборками, поиск связей между переменными (линейный корреляционный анализ с использованием параметрического и непараметрического коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена);

- построение уравнений множественной регрессии с использованием метода последовательного добавления переменных.

Для оценки достоверности различий ( $p$ ) между выборками использовали параметрический  $t$ -критерий Стьюдента или непараметрические критерии тестов Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни [14].

Следуя правилам конфиденциальности и биомедицинской этики, индивидуальные данные единственной женщины-космонавта, принимавшей участие в КЭ «ИММУНО», не приводятся.

### Результаты и обсуждение

Важно отметить, что космонавты в силу особенностей своей специальности и жесткого профессионального отбора отличаются от среднепопуляционных норм более высокими положительными характеристиками в тех сферах деятельности, где требуются хладнокровие, объективность, решительность, уравновешенность, лидерские качества в сложных ситуациях, высокая активность при решении групповых задач, т.е. на первый взгляд они должны быть минимально подвержены влиянию тревожности, но в результате кластерного анализа комплекса показателей по ее оценке (см. Методика) были выделены 2 полярные группы (рисунок). При этом космонавты из 1-й группы характеризовались по сравнению с обследуемыми из 2-й группы (табл. 1, 2; данные только мужчин) более низкой эмоциональной устойчивостью, повышенной

Таблица 1

**Антропометрические, психологические и иммунологические показатели в группе космонавтов с относительно высоким уровнем тревожности (только мужчины, n = 6, M ± m)**

Показатель	Единицы измерения	Норма (27–55 лет)	До КП	1-е сутки после КП	7-е сутки после КП
Длительность КП	сутки	-	-	181,5 ± 32,6	181,5 ± 32,6
Длительность ВКД	часы	-	-	1,9 ± 1,9#	1,9 ± 1,9#
Возраст	лет	-	48,2 ± 3,2	48,2 ± 3,3	48,2 ± 3,3
Рост	см	-	181,5 ± 0,5#	183,5 ± 0,6#	181,5 ± 0,5#
Масса тела	кг	-	85,3 ± 1,8	83,7 ± 2,7#	83,8 ± 2,8#
Индекс массы тела	кг/м <sup>2</sup>	20–25	25,9 ± 0,6	25,4 ± 0,8	25,5 ± 0,9
Интропунитивность	стены	< 7	5,0 ± 0,6	-	5,7 ± 0,7
Напряженность	стены	< 7	5,3 ± 0,3#	-	5,0 ± 0,5#
Тревожность	стены	< 7	6,1 ± 0,1#	-	5,5 ± 0,4#
Психическое беспокойство	усл. ед.	< 0,1	0,07 ± 0,01#	-	0,05 ± 0,01#
Тревожное ожидание	усл. ед.	< 0,1	0,06 ± 0,01#	-	0,05 ± 0,01#
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	3,1–7,5	3,32 ± 0,28#	4,35 ± 0,51#	3,57 ± 0,27#
Лимфоциты	%	17–46	49,42 ± 2,56#	41,62 ± 3,69	44,02 ± 2,05#
	10 <sup>9</sup> /л	0,7–4,1	1,67 ± 0,22	1,77 ± 0,20	1,60 ± 0,15
Моноциты	%	2–10	6,83 ± 0,35	5,02 ± 0,89	4,50 ± 0,45*
	10 <sup>9</sup> /л	0–0,8	0,23 ± 0,02	0,27 ± 0,07	0,17 ± 0,03#
Гранулоциты	%	40–60	43,75 ± 2,8#	53,37 ± 3,46*	51,30 ± 2,30
	10 <sup>9</sup> /л	1,8–8,7	1,42 ± 0,05#	2,33 ± 0,38*#	1,80 ± 0,16*#
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> - лимфоциты-ЕК	%	6–20	13,50 ± 2,39	7,50 ± 1,43*	10,33 ± 1,48
	10 <sup>9</sup> /л	0,1–0,4	0,24 ± 0,07	0,13 ± 0,02	0,16 ± 0,03
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты	%	5–25	10,17 ± 1,60	11,33 ± 1,69	10,83 ± 1,87
	10 <sup>9</sup> /л	0,1–0,5	0,15 ± 0,02	0,19 ± 0,01#	0,16 ± 0,03
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты	%	55–80	74,33 ± 2,76	77,17 ± 3,89	77,67 ± 2,74
	10 <sup>9</sup> /л	0,4–3,1	1,24 ± 0,16	1,37 ± 0,19	1,23 ± 0,13

Примечание. \* – достоверные различия с предполетными данными (p < 0,05); # – достоверные различия с группой космонавтов с низким уровнем тревожности (p < 0,05); стены – единицы измерения от англ. standard ten.

чувствительностью к одобрению окружающих, относительно высокой подверженностью влияния текущего настроения и возбудимостью, большей неуверенностью в себе, наличием эпизодов напряженности, чувства вины и недовольства собой, сравнительно бóльшим беспокойством и повышенной озабоченностью происходящим. Совокупность полученных оценок, а также результаты анализа литературных данных и собственных исследований [2, 3, 15–17] дали основание интерпретировать вышеперечисленные признаки как проявления свойства, а не состояния тревожности (поскольку значения оцениваемых показателей практически не менялись во время и после КП) с итоговым выделением необходимых для дальнейшего сравнения ранжированных по интегрированному в результате кластерного анализа комплекса приведенных выше оценок (см. рис.). Важно отметить, что все проявления тревожности у обследуемых космонавтов в клиническом понимании не являлись патологическими и даже пограничными.

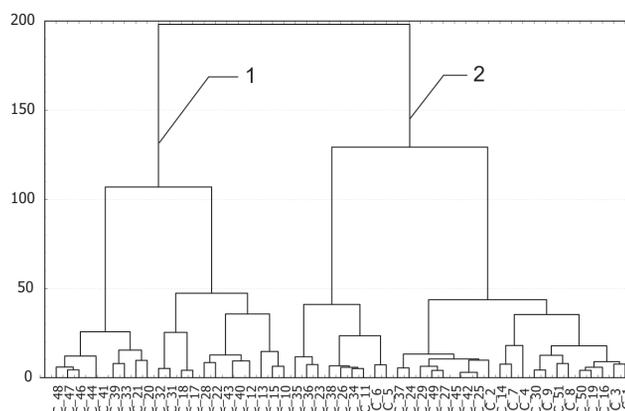


Рисунок. Дендрограмма результатов кластерного анализа (Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft, Inc., USA) психологических особенностей личности космонавтов до, во время и после КП (n = 51).

Группы: 1 – с относительно высоким уровнем тревожности (6 обследуемых); 2 – с низким уровнем тревожности (11 обследуемых). По оси абсцисс – индивидуальные случаи наблюдения (обследования), по оси ординат – длина связи между кластерами

**Антропометрические, психологические и иммунологические показатели в группе космонавтов с низким уровнем тревожности (только мужчины, n = 10, M ± m)**

Показатель	Единицы измерения	До КП	1-е сутки после КП	7-е сутки после КП
Продолжительность КП	сутки	-	163,4±7,6	163,4±7,6
Продолжительность ВКД	часы	-	7,3±1,6#	7,3±1,6#
Возраст	лет	46,7 ± 2,2	46,7±2,2	46,7±2,2
Рост	см	175,6 ± 1,2#	177,7 ± 1,2#	175,6 ± 1,2#
Масса тела	кг	80,5 ± 2,4	78,2 ± 2,9#	78,1 ± 2,7#
Индекс массы тела	кг/м <sup>2</sup>	26,1 ± 0,6	25,3 ± 0,8	25,3 ± 0,8
Интропунитивность	стены	4,0 ± 0,4	-	3,9 ± 0,4
Напряженность	стены	2,9 ± 0,3#	-	2,5 ± 0,4#
Тревожность	стены	4,2 ± 0,2#	-	4,0 ± 0,1#
Психическое беспокойство	усл. ед.	0,03 ± 0,01#	-	0,03 ± 0,01#
Тревожное ожидание	усл. ед.	0,03 ± 0,01#	-	0,03 ± 0,01#
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	4,17 ± 0,16#	6,12 ± 0,35*#	5,10 ± 0,43#
Лимфоциты	%	42,27 ± 1,73#	35,18 ± 2,23*	37,61 ± 1,22*#
	10 <sup>9</sup> /л	1,75 ± 0,07	2,12 ± 0,14*	1,93 ± 0,17
Моноциты	%	5,50 ± 0,48	5,32 ± 0,98	5,49 ± 0,69
	10 <sup>9</sup> /л	0,24 ± 0,02	0,31 ± 0,05	0,27 ± 0,02#
Гранулоциты	%	52,29 ± 1,56#	59,50 ± 2,85*	56,80 ± 1,61
	10 <sup>9</sup> /л	2,18 ± 0,12#	3,69 ± 0,34*#	2,88 ± 0,28*#
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> -лимфоциты-ЕК	%	10,40 ± 1,33	5,70 ± 1,01*	7,60 ± 1,57
	10 <sup>9</sup> /л	0,18 ± 0,02	0,12 ± 0,02*	0,13 ± 0,03
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты	%	11,10 ± 1,22	13,70 ± 1,31	11,40 ± 0,95
	10 <sup>9</sup> /л	0,19 ± 0,02	0,29 ± 0,03*#	0,23 ± 0,03
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты	%	72,10 ± 2,39	77,20 ± 2,12	77,90 ± 2,38
	10 <sup>9</sup> /л	1,23 ± 0,06	1,65 ± 0,14*	1,49 ± 0,15

Примечание. \* – достоверные различия с предполетными данными (p < 0,05); # – достоверные различия с группой космонавтов с относительно высоким уровнем тревожности (p < 0,05).

Проверка результатов ранжирования групп по уровню тревожности (высокий = 2, низкий = 1) с помощью дискриминантного анализа подтвердила корректность классификации в 96,1 % случаев.

Сравнительная оценка показателей космонавтов 1-й и 2-й групп выявила существенные межгрупповые различия по росту, массе тела (после КП) и длительности сеансов ВКД в КП, при этом большинство участников КЭ «ИММУНО» имело незначительное превышение относительно физиологической нормы индекса массы тела (ИМТ), особенно в предполетный период, указывающее на избыточное содержание жира в организме (см. табл. 1, 2). Кроме того, между группами были обнаружены достоверные различия оцениваемых показателей врожденного и адаптивного иммунитета, особенно по содержанию в крови лейкоцитов и гранулоцитов (см. табл. 1, 2), что потребовало провести расширенный статистический анализ полученных данных для определения возможных причинно-следственных связей и особенностей иммунореактивности каждой из групп.

Оценка иммунограмм показала, что у космонавтов с относительно высоким уровнем тревожности перед КП отмечалось пониженное по сравнению с нормальными физиологическими значениями абсолютное содержание гранулоцитов в крови, что, очевидно, было обусловлено невысоким уровнем общего количества лейкоцитов и относительным лимфоцитозом (см. табл. 1) и могло свидетельствовать о низкой резистентности к инфекционным заболеваниям, поскольку гранулоциты, преимущественно нейтрофильные, являются «первой линией обороны» врожденного иммунитета при проникновении в организм чужеродных агентов. Анализ динамики показателей иммунной системы в этой группе космонавтов выявил на 1-е и 7-е сутки восстановительного периода (ВП) после завершения КП как снижение, так и рост абсолютного и относительного содержания иммунокомпетентных клеток в периферической крови (см. табл. 1). Это может указывать на наличие нормальной иммунореактивности и достаточных функциональных резервов

иммунной системы в ранний период реадaptации к земным условиям, по существу, являющийся острым стрессорным воздействием на организм космонавтов с относительно высоким уровнем тревожности.

В группе космонавтов с низким уровнем тревожности все оцениваемые показатели врожденного и адаптивного иммунитета в период обследований находились в пределах физиологической нормы, за исключением снижения содержания в крови лимфоцитов – естественных киллеров (ЕК) на 1-е сутки ВП, достоверного по сравнению с дополетными значениями (см. табл. 2). Учитывая тот факт, что лимфоциты-ЕК являются активными участниками защиты организма на стадии раннего иммунного ответа и играют важную роль в обеспечении естественной резистентности к различным возбудителям инфекций – бактериальных (грамположительных, грамотрицательных, внутриклеточных) и протозойных, в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, снижение уровня этой популяции иммунокомпетентных клеток можно расценивать как повышение степени риска возникновения в раннем послеполетном периоде заболеваний инфекционной, в первую очередь вирусной природы [5, 6].

Динамика показателей иммунной системы после КП во 2-й группе космонавтов (см. табл. 2) кроме снижения абсолютного и относительного содержания в крови лимфоцитов-ЕК (1-е сутки ВП) свидетельствует о достоверном сравнительно с исходными данными лейкоцитозе, росте абсолютного содержания в крови Т- и В-лимфоцитов (1-е сутки ВП) и гранулоцитов (1-е и 7-е сутки ВП), а также об относительной лимфопении (1-е и 7-е сутки ВП), что в целом можно рассматривать как ответную реакцию на стресс острого периода реадaptации, проявляющуюся частичным и временным снижением иммунореактивности.

Следует указать, что на 7-е сутки ВП в обеих группах космонавтов (особенно у обследуемых с низким уровнем тревожности) отмечались менее выраженные изменения иммунитета по сравнению с его 1-ми сутками. Это может свидетельствовать об участии в инициации наблюдаемых сразу после завершения КП реакций иммунной системы не только длительного пребывания в условиях микрогравитации, но и периода активного спуска с орбиты, сопровождаемого существенным (по сути «взрывным») повышением функциональной активности мышечной и сердечно-сосудистой систем организма и суммарным влиянием перегрузок, а также имеющего внезапный характер возобновления контакта вернувшихся космонавтов с многочисленными «земными» антигенами после их выхода из спускаемого аппарата и последующих этапов острого периода реадaptации.

Выявленные различия иммунограмм в группах обследуемых космонавтов до и после КП

дополнительно подтверждаются корреляционными связями (правда, только средне-слабыми) уровня тревожности с оцениваемыми иммунологическими переменными в течение всего периода наблюдений (табл. 3). Наряду с этим были найдены многочисленные достоверные, но преимущественно слабые корреляционные связи (за исключением пола) уровня физической активности, ИМТ и возраста обследуемых лиц с показателями иммунитета, которые были ожидаемы и, вероятно, определяются влиянием количественного соотношения клеток белой и красной крови, в свою очередь взаимосвязанного с объемом и функциональным состоянием мышечной массы тела, а наличие положительной корреляции абсолютного содержания в крови лейкоцитов и лимфоцитов с продолжительностью ВКД в полете требует дальнейшего изучения в будущих исследованиях (см. табл. 3).

Результаты множественного корреляционного анализа всего массива данных с учетом возраста и пола обследуемых лиц в дополнение к полученным различиям иммунного статуса между группами также указывают, что уровень тревожности космонавтов был взаимосвязан с содержанием в крови моноцитов более чем в 58 % случаев (табл. 4). Интерпретация показателей таблицы позволяет утверждать с вероятностью  $p = 0,763$ , что для космонавтов с повышенным уровнем тревожности характерно более высокое абсолютное содержание в крови моноцитов при относительной моноцитопении (%) с долей ошибки в ранжировании согласно полученному уравнению множественной регрессии 9,8 % (5 случаев из 51). Эти экспериментальные данные могут свидетельствовать о том, что сниженная иммунореактивность из-за дефицита гранулоцитов в крови у космонавтов с относительно высокой тревожностью, вероятно, отчасти компенсируется увеличением моноцитарного пула иммунокомпетентных клеток, но не в ранний послеполетный период, когда отмечалась высокая прямая корреляция показателей абсолютного содержания в крови моноцитов и гранулоцитов в этой группе обследуемых ( $r = 0,700$ ;  $p = 0,011$ ).

Кроме того, следует отметить, что повышенный уровень тревожности у космонавтов может быть прямым следствием относительного (по сравнению с группой обследуемых с низким его значением) моноцитоза, поскольку обнаружено выраженное негативное влияние моноцитов и секретируемых ими цитокинов на состояние ЦНС, особенно при развитии стресса и нарушений психики, например депрессий и психозов [18, 19].

Представляется, что наиболее важным результатом КЭ «ИММУНО» являются полученные научные данные, свидетельствующие, что космонавты с относительно высоким уровнем тревожности, очевидно, являются группой повышенного риска

Таблица 3

**Коэффициенты линейной корреляции определяемых показателей (R, n = 51)**

Показатели	Уровень тревожности	уФА	ИМТ	Возраст	Пол	Время ВКД
Лейкоциты	-0,561	-0,420	0,372	-0,317	0,590	0,450
Лимфоциты	-0,308		0,476	-0,278		0,460
Лимфоциты (%)	0,478	0,370			-0,516	
Моноциты				-0,288		
Гранулоциты	-0,617	-0,407			0,673	
Гранулоциты (%)	-0,440	-0,376			0,520	
В-лимфоциты	-0,408	-0,336	-0,366			
Т-лимфоциты		-0,303	0,543			0,525
Т-лимфоциты (%)			0,434			
Лимфоциты-ЕК		0,369				
Лимфоциты-ЕК (%)		0,453				

Примечание. уФА – уровень физической активности; пол (1 – мужской, 2 – женский); ВКД – внекорабельная деятельность (анализ только послеполетных иммунологических данных, n = 34). Приведены только статистически достоверные значения.

Таблица 4

**Результаты множественного корреляционного анализа всего массива данных (n = 51, зависимая переменная «уровень тревожности»)**

Показатель	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	В	Стандартная ошибка В	t (35)	p
Моноциты (%)	-2,87	1,30	-0,66	0,30	-2,21	0,034
Моноциты	1,67	0,56	7,19	2,39	3,00	0,005

Коэффициент множественной корреляции (R) = 0,763  
 Коэффициент детерминации (R<sup>2</sup>) = 0,583; Взвешенный R<sup>2</sup> = 0,404  
 F(15, 35) = 3,256 p < 0,002; Стандартная ошибка оценки: 0,373

Примечание. БЕТА – стандартизированные коэффициенты регрессии; В – частные коэффициенты регрессии; F – критерий отношения между зависимой переменной и набором независимых переменных. Представлены только статистически значимые переменные.

развития инфекционных заболеваний, включая не только ранний послеполетный период, но и условия привычной среды обитания, что необходимо учитывать на всех этапах подготовки и проведения КП, а также в период реадaptации после их завершения.

**Выводы**

1. У космонавтов с относительно высоким уровнем тревожности отмеченные изменения врожденного и адаптивного иммунитета могут свидетельствовать о достаточных резервах иммунореактивности в условиях послеполетного стресса и возможном снижении резистентности к инфекционным заболеваниям в условиях привычного образа жизни.

2. В группе космонавтов с низким уровнем тревожности динамика оцениваемых показателей врожденного и адаптивного иммунитета указывает

только на преходящее снижение иммунореактивности, преимущественно в начальном периоде реадaptации после завершения КП.

3. Выявленные различия показателей врожденного и адаптивного иммунитета у обследованных групп космонавтов необходимо учитывать на всех этапах подготовки и проведения КП, а также в период реадaptации после их завершения.

*Авторы выражают самую искреннюю признательность и благодарность российским космонавтам, а также всем сотрудникам Центра управления полетами, ГНЦ РФ – ИМБП РАН, ФГБУ НИИ «ЦПК им. Ю.А. Гагарина», ПАО РКК «Энергия», ЦНИИМаш и Роскосмоса, принявшим участие в организации и проведении космического эксперимента «ИММУ-НО» на Международной космической станции.*

*Работа выполнена в рамках договора № (16-1313-2013)-1301/214-2015 с ПАО РКК «Энергия».*

Список литературы

1. Ларина И.М., Ничипорук И.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. Гормонально-иммунное взаимодействие у человека во время длительной антиортостатической гипокинезии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8. С. 335–337.  
*Larina I.M., Nichiporuk I.A., Rykova M.P., Antropova E.N.* Hormonal-immune interaction in person during long-term antiorthostatic hypokinesia // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2004. V. 90. № 8. P. 335–337.
2. Ничипорук И.А., Васильева Г.Ю., Рыкова М.П., Морук Б.В. Динамика концентрации нейроспецифических белков в крови и риск развития нейропатий в условиях 105-суточной изоляции в гермообъекте // Авиакосм. и экол. мед. 2011. Т. 45. № 3. С. 24–29.  
*Nichiporuk I.A., Vasilieva G.Yu., Rykova M.P., Morukov B.V.* Dynamics of neurospecific proteins concentration in blood and risk of neuropathy development in the conditions of 105-day isolation in hermetic object // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2011. V. 45. № 3. P. 24–29.
3. Ничипорук И.А., Васильева Г.Ю., Рыкова М.П. и др. Анализ взаимосвязей психофизиологического статуса и системы адаптивного иммунитета человека в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии // Там же. № 6. С. 57–63.  
*Nichiporuk I.A., Vasilieva G.Yu., Rykova M.P. et al.* Analysis of interrelations of the psychophysiological status and system of adaptive immunity of the person in the conditions of 5-day «dry» immersion // Ibid. №6. P. 57–63.
4. Chouker A., Smith L., Christ F. et al. Effects of confinement (110 and 240 days) on neuroendocrine stress response and changes of immune cells in men // J. Appl. Physiol. 2002. V. 92. № 4. P. 1619–1627.
5. Морук Б.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др. Исследование системы иммунитета российских космонавтов до и после длительных космических полетов на МКС // Космическая биология и медицина: В 2 т. Т. 2. Медико-биологические исследования на российском сегменте МКС. М., 2011. С. 209–221.  
*Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al.* Research of system of immunity of the Russian cosmonauts before and after long-term space flights on ISS // Kosmicheskaya biologiya i meditsina: In 2 vol. V. 2. Medical and biological researches on Russian segment of ISS. Moscow, 2011. P. 209–211.
6. Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al. Parameters of the innate and adaptive immunity in cosmonauts after long-term space flight on board the International space station // Human Physiology. 2010. V. 36. № 3. P. 264–273.
7. Crucian B., Stowe R., Quiriarte H. et al. Monocyte phenotype and cytokine production profiles are dysregulated by short-duration spaceflight // Aviat. Space Environ. Med. 2011. V. 82. № 9. P. 857–862.
8. Crucian B.E., Stowe R.P., Pierson D.L., Sams C.F. Immune system dysregulation following short- vs long-duration spaceflight // Ibid. 2008. V. 79. № 9. P. 835–843.
9. Crucian B.E., Zwart S.R., Mehta S. et al. Plasma cytokine concentrations indicate that in vivo hormonal regulation of immunity is altered during long-duration spaceflight // J. Interferon Cytokine Res. 2014. Oct. 1. V. 34. № 10. P. 778–786.
10. Cattell R.B., Eber H.W., Tatsuoka M.M. Handbook for the sixteen personality factor questionnaire (16-PF). Champaign, Illinois: Institute for Personality and Ability Testing, 1970.
11. Методы субъективной оценки функциональных состояний человека // Практикум по инженерной психологии и эргономике / Ю.К. Стрелков, ред. М., 2003. С. 139–140, 146–148.  
Methods of subjective evaluation of functional conditions of the person // Practical work on engineering psychology and ergonomics / Yu.K. Strelkov, ed. Moscow, 2003. PP. 139–140, 146–148.
12. Mikšik O. Investigation of the dynamics of immediate psychological states in the first Czechoslovak kosmonaut // Cs. Psychol. 1979. V. 23. № 1. P. 32–41.
13. Микшик О. Отработка комплексной методики исследования критических изменений психических состояний космонавтов // Матер. XIII совещания постоянно действующей рабочей группы специалистов социалистических стран по космической биологии и медицине. Дрезден, 1980. Ч. 2. С. 49–50.  
*Mikšik O.* Work-out of a complex technique of research of critical changes in mental state of cosmonauts // Materials of XIII conference of constantly operating working group of experts of the socialist countries in space biology and medicine. Dresden, 1980. Part. 2. P. 49–50.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М., 2006.  
*Rebrova O.Yu.* The statistical analysis of medical data. Application of a package of applied programs Statistica. Moscow, 2006.
15. Мельников В.М., Ямпольский Л.Т. Введение в экспериментальную психологию личности. М., 1985.  
*Melnikov V.M., Yampolsky L.T.* Introduction in experimental psychology of the person. Moscow, 1985.
16. Кулагин Б.В. Основы профессиональной психодиагностики. Л., 1984.  
*Kulagin B.V.* Foundations of professional psychodiagnostics. Leningrad, 1984.
17. Ничипорук И.А. Анализ взаимосвязи свойств темперамента, показателей нейроэндокринной регуляции и психофизиологического статуса в условиях «сухой» иммерсии // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 5. С. 65–70.  
*Nichiporuk I.A.* Analysis of interdependence of temperament, neuroendocrine control and psychophysiological state during dry immersion // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008. V. 42. № 5. P. 65–70.
18. Bergink V., Gibney S.M., Drexhage H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: A search for peripheral markers // Biol. Psychiatry. 2014. V. 75. P. 324–331.

19. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression // *Neurol. Clin.* 2006. V. 24. P. 441–460.

Поступила 06.07.2017

**INTERRELATION OF ANXIETY LEVEL WITH DYNAMICS OF THE IMMUNE STATUS IN THE RUSSIAN COSMONAUTS – PARTICIPANTS OF THE SPACE EXPERIMENT «IMMUNO»**

**Nichiporuk I.A., Rykova M.P., Antropova E.N., Ponomarev S.A., Zhuravleva T.V., Chistokhodova S.A.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* (Russia). 2017. V. 51. № 6. P. 24–31

*The results of the estimation in relationships of cellular parameters of innate and adaptive immunity with a level of anxiety in the Russian cosmonauts – participants of the*

*space experiment «IMMUNO» (16 men and 1 woman) are presented. Anxiety level was evaluated by outcomes of interviews and by received during psychological research values of C, H, O, Q3, Q4 and F1 factors of 16-personality factor questionnaire of R.B. Cattell, index of anxiety-depressive emotions of Differential Emotions Scale of K.E. Izard and factors N (feeling of mental agitation) and V (feeling of anxious expectation) of the questionnaire «Supos-8» of O. Mikšik before, during and after long-term space flights (125–340 days). Distinctions between groups of cosmonauts with relatively high and low levels of anxiety in height and body mass (after space flights), duration of extravehicular activity, in dynamics and in blood contents of leukocytes, monocytes and, notably, of granulocytes in preflight period were revealed. Results of the performed study testify that cosmonauts with relatively high level of anxiety, obviously, are the group of the increased risk of infectious diseases' occurrence, including not only an early postflight period, but also conditions of a habitual life, that is necessary to consider at all stages of preparing and implementation of space flights and also during the readaptation period after their end.*

Key words: space flight, anxiety, innate and adaptive immunity.

УДК 612.1

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ

Суворов А.В., Памова А.П., Федорович А.А.

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

E-mail: anppamova@gmail.com

*Проведена оценка состояния периферической гемодинамики верхних конечностей человека под воздействием моделируемой невесомости, которую создавали при помощи «сухой» иммерсии (СИ) длительностью 5 сут. Объектами исследования являлись кожа в области ногтевого ложа 4-го пальца кисти и кожа в области предплечья. Для изучения состояния микроциркуляции использовали методы лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии. Дополнительно проводили исследование состояния периферической гемодинамики при применении профилактического костюма аксиальной нагрузки «Пингвин». Испытуемые были разделены на 2 группы: 1-я – «без профилактики», 2 – «профилактика». Получены следующие результаты: костюм «Пингвин» нивелировал развитие любых изменений в микроциркуляторном русле верхних конечностей в течение 5 сут. У части испытуемых группы 1 к концу СИ увеличились тканевая перфузия, количество капилляров и возросло влияние пассивного механизма модуляции кровотока As (one-way ANOVA,  $p < 0,05$ ).*

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, капилляроскопия, «сухая» иммерсия, микроциркуляция, периферическая гемодинамика, микрогравитация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 32–37.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-32-37

С самого начала полетов человека в космос существенное значение придается изучению влияния микрогравитации на сердечно-сосудистую систему. В литературе можно найти большое количество публикаций на эту тему как отечественных [1–3], так и зарубежных авторов [4, 5]. Основная часть работ посвящена изучению центральной гемодинамики, в меньшей степени – периферической гемодинамики. Еще меньше работ по оценке состояния микроциркуляторного русла (МЦР) в условиях космического полета. К микрососудам относят такие сосуды, диаметр которых во много раз меньше диаметра артерий и вен (артериолы, капилляры, вены, артериоловенозные анастомозы). Помимо обеспечения метаболизма система микроциркуляции участвует и в процессах терморегуляции, что указывает на необходимость изучения МЦР в условиях воздействия внешних неблагоприятных факторов, в частности, микрогравитации.

Большая часть работ по изучению микроциркуляторных процессов при влиянии факторов космического полета посвящена изучению микроциркуляции нижних конечностей, поскольку имеет место перераспределение крови в краниальном направлении. При этом основными параметрами изучения являются вазомоторная функция эндотелия [6] и кровенаполнение микрососудов кожи ног и головы с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [7].

В последнюю четверть двадцатого века метод ЛДФ получил более широкое распространение, поскольку он позволяет оценивать характер перфузии в 1 мм<sup>3</sup> кожи и характеризовать функциональную активность всех регуляторных механизмов, которые влияют на величину просвета прекапиллярных артериол [8, 9]. Но поскольку при использовании метода ЛДФ вклад капиллярного кровотока в общую спектральную мощность отраженного сигнала не превышает 15–20 %, то основную информацию мы получаем о функциональном состоянии артериального и венозного отделов МЦР. Помимо этого, охарактеризовать параметры капиллярного кровотока и эффективность фильтрационно-реабсорбционного механизма транскапиллярного обмена веществ можно с помощью метода капилляроскопии [10, 11].

Цель работы – оценка микроциркуляции верхних конечностей, активно задействованных в работе космонавта в условиях невесомости. Проводимые исследования были направлены на определение изменений состояния МЦР при моделировании воздействия одного из факторов космического полета – микрогравитации.

### Методика

В исследовании приняли участие 11 практически здоровых, некурящих мужчин в возрасте  $29,5 \pm 6,5$  (от 20 до 43) года, имеющих среднее физическое развитие. Все испытуемые подписали Информированное согласие на участие в эксперименте и были допущены медицинской комиссией. Кроме того, программа научных исследований была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Объектом исследования являлось МЦР кожи верхних конечностей. Для исследования были выбраны: кожа предплечья, ногтевое ложе и кожа ногтевого ложа 4-го пальца руки как наиболее доступные и общепринятые области.

Для моделирования влияния микрогравитации использовали метод «сухой» иммерсии (СИ), который впервые предложили сотрудники ИМБП Е.Б. Шульженко и И.Ф. Виль-Вильямс еще в начале 1970-х годов [12, 13]. Каждый испытуемый находился в условиях СИ в течение 5 сут. В данном исследовании испытуемых разделили на 2 группы. В группе 1, состоящей из 6 человек, не применяли какие-либо средства профилактики (группа «без профилактики»), они не подвергались дополнительным воздействиям, помимо самой СИ. В группе 2 (5 человек) применяли костюм аксиального нагружения «Пингвин» (разработка ОАО НПП «Звезда», Россия, совместно с ИМБП) с нагрузкой в 16 кг – группа «профилактика».

Для изучения микроциркуляции использовали метод ЛДФ с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 («ЛАЗМА», Москва) [14] и компьютерную капилляроскопию (ККС) с помощью прибора «Капилляроскан-01» (ООО «Новые энергетические технологии», Россия) [11]. Техника оценки состояния МЦР кожи верхних конечностей в условиях СИ представлена на рис. 1.

Используя метод ЛДФ определяли тканевую перфузию М (в перфузионных единицах – п.е.), которая достаточно хорошо коррелирует с объемным кровотоком [15]. Исходный амплитудно-частотный спектр (АЧС) ЛДФ-граммы подвергли вейвлет-анализу, благодаря которому в конкретных частотных диапазонах было возможно оценивать функциональное состояние определенных механизмов контроля тонуса сосудов МЦР. При проведении ЛДФ проникновение сигнала датчика составляет около 1–1,2 мм. На этой глубине находится поверхностное сосудистое сплетение кожи, состоящее из восходящей из глубины кожи артериолы, 5 прекапиллярных артериол, сети капилляров и посткапиллярных венул, 9 собирающих венул и нисходящей дренирующей венулы. В зависимости от функционального состояния путей притока крови (прекапиллярные отделы) и путей оттока (посткапиллярные отделы) можно судить о состоянии процессов фильтрации и реабсорбции. Данную оценку проводят на основании значений АЧС. При этом амплитуда отраженного сигнала формируется от эритроцитов, которые двигаются с разными скоростями и которые по-разному распределены в каждом из попавших в зондируемую область, отделов. В связи с чем, в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения. Следует учитывать и то обстоятельство, что микрососуды артериального отдела обладают высокой вазомоторной активностью, поскольку гладкомышечные

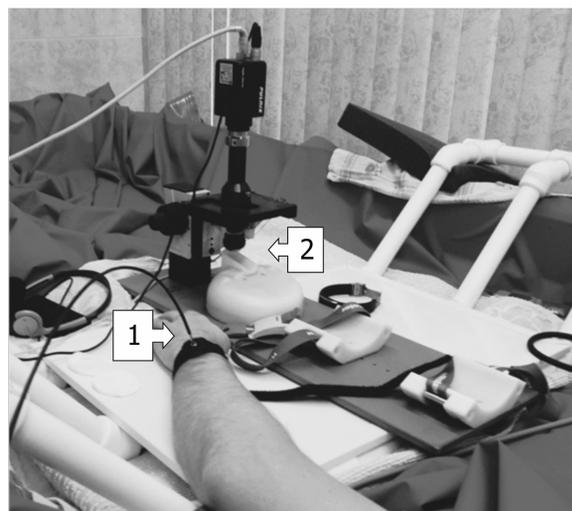


Рис. 1. Техника проведения оценки микроциркуляции в коже.

1 – ЛДФ в области срединной линии предплечья; 2 – ККС в области лунулы ногтевого ложа и 1-й фаланги 4-го пальца (на рисунке рука еще находится не под микроскопом)

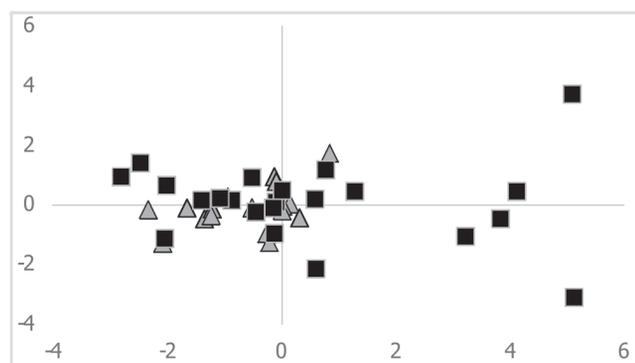


Рис. 2. Метод главных компонент.

Визуальное представление изменений, которые произошли под действием СИ в группах: 1 – «без профилактики» (■); 2 – «профилактика» (Δ)

клетки артериол обладают собственным базальным тонусом и спонтанной сократительной активностью, сокращаясь и расслабляясь с частотой около 6 раз в минуту. Одновременно с этим происходит регуляция тонуса микрососудов нейрогенными факторами симпатической нервной системы с частотой 2–3 раза в минуту и эндотелиальными факторами, реже 1 раза в минуту (Ам, Ан, Аэ). Данные механизмы получили название «активных». «Пассивные» механизмы (пульсовой – Ас, респираторный – Ад) формируются вне зондируемой зоны, при этом связаны они с изменением градиента давления в МЦР, обусловленным изменением давления крови на входе в МЦР и вариацией давления в венулах на выходе. Такой механизм дает возможность регулировать

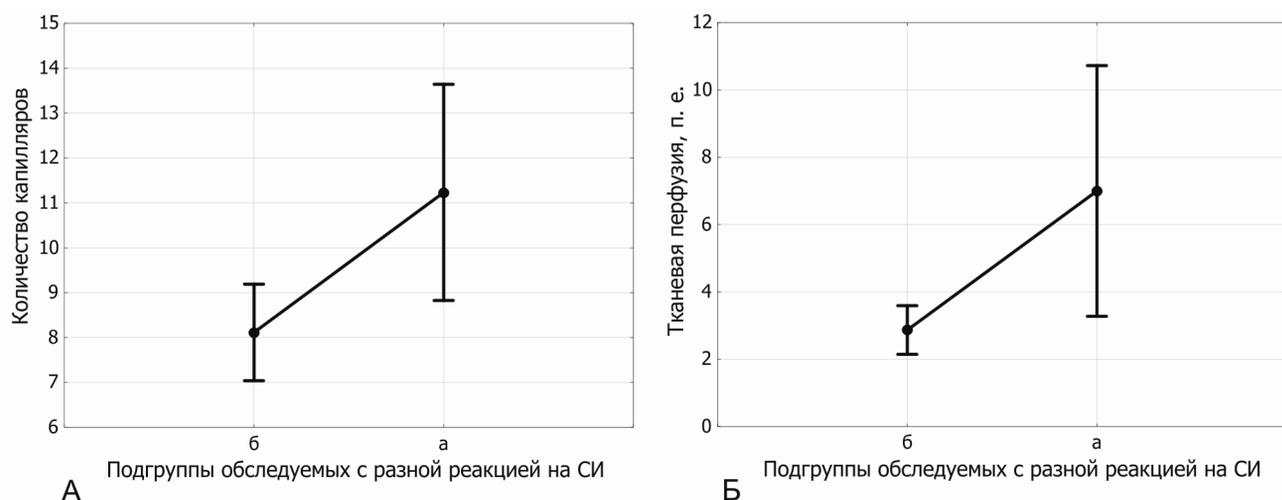


Рис. 3. Различие показателей в группе 1 – «без профилактики», выявленных дисперсионным анализом. А – количество капилляров; Б – величина средней перфузии крови М, где а – подгруппа испытуемых (3 человека), отличавшихся от остальных; б – подгруппа испытуемых (3 человека), у которой под действием СИ изменений не произошло

поступающий объем артериальной крови до оптимальных значений для транскапиллярного обмена.

ЛДФ-датчик накладывали на 4 см выше шиловидных отростков лучевой и локтевой костей по срединной линии наружной поверхности предплечья с обязательным условием – отсутствие родинок и татуировок в месте наложения датчика.

С помощью капилляроскопии изучали количество капилляров (диаметр менее 15 мкм) в коже ногтевого ложа и измеряли размер перикапиллярной зоны (ПЗ). Перед измерением палец испытуемого смазывали иммерсионным маслом (масло кедрового ореха, Parreac, Испания) и использовали электронный микроскоп с большим увеличением (x320).

Перикапиллярная зона – относительно новый показатель при изучении МЦР и он представляет собой расстояние от переходной части капилляра до самой удаленной от него точки кожного сосочка, измеряемый в микрометрах (мкм). Данный показатель отражает степень гидратации интерстициального пространства, что дает возможность судить об эффективности функционирования механизмов фильтрации и реабсорбции [11]. Возможно, что исследование ПЗ позволит судить о состоянии метаболических процессов, происходящих на уровне МЦР [10].

Измерение представленных параметров выполнено в 4 этапа. На 1-м этапе исследований измеряли фоновые значения показателей микроциркуляции (до начала СИ). На 2-м и 3-м этапах регистрировали показатели на 2-е и на 4-е сутки СИ. 4-й этап – измерение параметров в периоде восстановления испытуемых после СИ выполняли через сутки после «выхода» из иммерсионной ванны.

Измерения проводили в комфортных для испытуемых условиях, лежа на спине, при комнатной

температуре, после 15–20-минутного периода адаптации к датчикам приборов. В условиях СИ измерения проводили также после адаптации испытуемых к датчикам приборов. Продолжительность измерения ЛДФ составляла не менее 10 мин.

Для выявления статистически значимых изменений параметров микроциркуляции использовали метод главных компонент и дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для подтверждения, что группы «без профилактики» и «профилактика» относятся к одной генеральной совокупности, использовали U-критерий Манна – Уитни. Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Исследования параметров МЦР в 2 группах «с профилактикой» и «без профилактики» показали, что костюм «Пингвин» предотвращает развитие нежелательных явлений в МЦР. При этом было выявлено, что испытуемые из группы 1 и группы 2 по показателям микроциркуляции в фоновом периоде (U-критерий Манна – Уитни,  $p > 0,05$ ) входили в одну генеральную совокупность. Далее было проведено исследование этих 2 групп с помощью метода главных компонент, детально представленного в работе [16], визуальная оценка изменений показателей микроциркуляции в ходе эксперимента представлена на рис. 2.

Как видно, группа 2 практически была однородна, поскольку все точки сгруппированы в одной области, что свидетельствует о положительном влиянии противоперегрузочного костюма (ГПК) «Пингвин», препятствующего изменениям в системе микроциркуляции (точки собрались в единую

группу). В группе 1 наблюдается ряд точек, стоящих дальше от остальных (обведены черным контуром) и отражающих изменения в МЦР.

Для выявления изменений параметров под действием микрогравитации был выполнен дисперсионный анализ с помощью метода one-way ANOVA. В группе 2 достоверные изменения отсутствовали (one-way ANOVA,  $p > 0,05$ ). Кроме того, в группе 1 провели дополнительный дисперсионный анализ между испытуемыми, которые отличались от остальных (3 человека, показатели которых на рис. 2 не входили в общую группу точек) и испытуемыми (3 человека), у которых, как и в группе 2, не определили наличие изменений показателей микроциркуляции. В итоге выявлено увеличение тканевой перфузии (М), которая характеризует количество крови, в среднем протекающей за определенный промежуток времени через микрососуды кожи, и повышение количества капилляров в лунуле ногтевого ложа (рис. 3) (one-way ANOVA,  $n = 6$ ,  $p < 0,05$ ).

Как видно из рис. 2 и 3, внутри группы 1 – «без профилактики» – произошло разделение испытуемых на тех, у кого система микроциркуляции отреагировала на воздействие СИ (подгруппа «а») и у кого не отреагировала (подгруппа «б»). При этом значения показателей в подгруппе «а» возросли по сравнению с подгруппой «б». Возрастание этих показателей согласуется между собой. Увеличилось количество капилляров в поле зрения микроскопа и возросло количество крови, протекающей через микрососуды кожи, хотя, полученные нами данные частично противоречат результатам ранее проведенных исследований [17], что, вероятно, связано с различиями в методике или, точнее, особенностями микроциркуляции в нижних и верхних конечностях, а они обусловлены перераспределением крови в краниальном направлении [18]. В итоге 5 сут СИ оказалось достаточно, чтобы вызвать изменения МЦР, по крайней мере, у половины испытуемых группы 1. Биоимпедансное измерение состава тела в реальных космических полетах [19] показало, что основную концентрацию жидкости в организме наблюдали в области груди. Тогда как в наших исследованиях верхние конечности испытуемых находились на поверхности пленки, т.е. в положении чуть выше сердца, а количество крови в МЦР возрастало.

После представленного анализа было выполнено дополнительное сравнение результатов, которое выявило изменение в амплитудно-частотных характеристиках, а именно статистически значимо возрастала величина Ас в группе 1 (Вилкоксон,  $n = 6$ ,  $p < 0,05$ ). В группе 2 достоверных изменений не происходило ( $n = 5$ ,  $p > 0,05$ ).

Величина Ас является «пассивным» механизмом модуляций кровотока, формируется вне зоны приложения датчика ЛДФ и связана с изменением

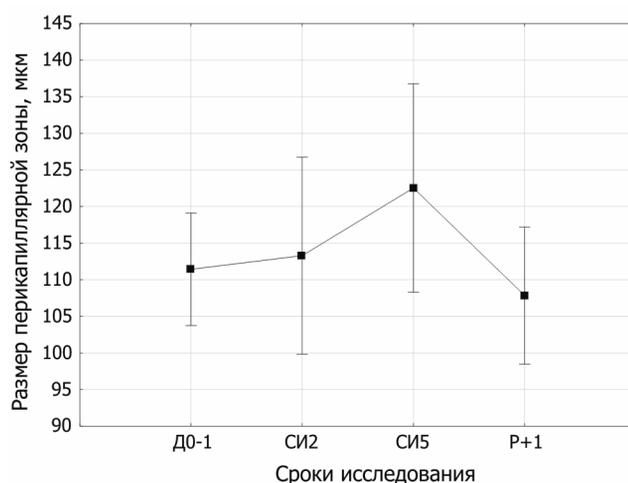


Рис. 4. График изменения ПЗ в зависимости от суток исследования

давления крови на входе в МЦР и на выходе. Увеличение Ас на фоне повышения М может косвенно свидетельствовать об увеличении притока в МЦР артериальной крови. Что также согласуется с тем, что в условиях микрогравитации происходит перераспределение крови в краниальном направлении. Хотя в целом величина Ас была ниже значений других параметров, характеризующих активность тонусформирующих механизмов (Ан, Аэ, Ам), но не являлась показателем, который в данном случае определял тонус микрососудов. Вместе с тем Ас достоверно возросла, что свидетельствовало о постепенном изменении регуляции микрососудистого русла под воздействием СИ.

У других показателей, характеризующих микроциркуляцию и полученных с помощью ЛДФ и ККС, достоверных изменений не выявлено, однако имелись определенные тенденции к их сдвигам. К 5-м суткам СИ показатели АЧС, как и ПЗ, несколько возрастали (рис. 4). Значения медиан (Ме) данных показателей в фоновом периоде и на 5-е сутки СИ у группы «без профилактики» были следующими: Аэ возрастал с 0,22 до 0,49, Ан – с 0,23 до 0,42, Ам – с 0,22 до 0,27, Ад – с 0,08 до 0,14. Как видно, все «активные» и «пассивные» механизмы модуляции кровотока увеличивались, что, как отмечали выше, определяет конечный тонус микрососудов. Чем выше значение АЧС, тем ниже тонус, тем больше просвет микрососудов. В свою очередь, увеличивалась амплитуда пульсовых колебаний, т.е. больше крови притекало в МЦР, возрастал и веноулярный ритм (Ад) – с 0,08 до 0,14, что свидетельствует о нарастании веноулярного полнокровия (веноулярный застой крови?). Это явление можно объяснить выключением мышечно-венозной помпы из-за малой подвижности испытуемых во время СИ, что приводило к повышению посткапиллярного давления,

нарушало процессы реабсорбции и увеличивало задержку жидкости в тканях. Вероятно, более длительное пребывание в СИ привело бы к появлению визуально заметных отеков, как это происходит в условиях реальной невесомости.

Говоря о механизмах изменений МЦР за 5 сут СИ можно было бы предположить влияние метаболизма, однако данный параметр, вероятно, нечувствителен к изменению условий или для его изменений необходимо более длительное воздействие микрогравитации. Хотя после применения критерия дисперсионного анализа (критерий наименьшей значимой разности – LSD), стало ясно, что значения ПЗ на 5-е сутки СИ значительно отличаются от уровня этого параметра в периоде восстановления для обеих групп испытуемых ( $n = 11$ ,  $p < 0,05$ ).

Прирост ПЗ может свидетельствовать о том, что метаболизм (а именно транспорт питательных веществ от капилляров к тканям) несколько ухудшается, ведь расстояние кровь – клетка увеличивается. Данный показатель, по сути своей, является инструментом, позволяющим оценить эффективность фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ. И более высокое его значение на 5-е сутки СИ также согласуется с полученными нами значениями АЧС и, косвенно, подтверждает нарушение процессов реабсорбции.

В конечном итоге полученные данные свидетельствуют о том, что система микроциркуляции достаточно быстро реагирует на изменение окружающей среды. «Сухая» иммерсия приводит к нарушению гемодинамики на уровне МЦР, что несет за собой метаболические последствия в виде скрытой задержки воды в тканях организма. В настоящее время в основном проводится изучение изменений, происходящих на молекулярном и клеточных уровнях в нижних конечностях [18]. Для полноценного анализа изменений МЦР в условиях космического полета необходимо понять, насколько выявленные нами изменения значимы и в какой степени они влияют на выполнение экипажем задач, в которых задействованы верхние конечности. Кроме того, необходимо провести дальнейшие исследования с участием большего количества испытуемых, чтобы выяснить, у всех ли людей в условиях невесомости будут происходить данные изменения в регуляции МЦР верхних конечностей или имеет место индивидуальная реакция, что в определенной степени позволит конкретизировать индивидуальные показания к применению профилактического средства костюма «Пингвин».

#### Выводы

1. Пребывание в условиях СИ сопровождается индивидуальными изменениями в регуляции микроциркуляции верхних конечностей. При применении

профилактических средств (ППК «Пингвин») выявленные особенности МЦР нивелируются в течение всех 5 сут.

2. Статистически значимые изменения у части испытуемых группы 1 «без профилактики» проявились к 5-м суткам СИ. У отдельных испытуемых группы 1 (3 человека), так же как и у испытуемых группы 2, значимых изменений показателей регуляции не выявлено. Вероятно, что 5 сут пребывания в СИ недостаточно для перестройки системы регуляции МЦР.

3. Под действием СИ увеличивается количество крови, протекающей в среднем через микрососуды кожи. Аналогично изменяется АЧС, в частности показатель Ас, что свидетельствует о перестройке активных механизмов, регулирующих работу МЦР. Остальные показатели также несколько возрастают, что свидетельствует об увеличении притока крови к капиллярам, нарушении ее оттока и проявляется в затруднении процессов реабсорбции и появлении скрытой задержки воды в тканях, отражая начальные метаболические изменения на уровне МЦР.

4. Проведенные исследования, выявившие некоторые особенности МЦР, были ограничены во времени, а с учетом длительности космических полетов на Международной космической станции целесообразно продолжить оценку МЦР как в различных модельных условиях, так и в реальных космических полетах.

*Данное исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (проект № 14-25-00167).*

#### Список литературы

1. Gazenko O.G., Shulzhenko E.B., Turchaninova V.F. et al. Central and regional hemodynamics in space flights // Acta Astronautica. 1988. V. 17. № 2. P. 173–179.
2. Фомина Г.А., Котовская А.Р., Почуев В.И., Жернавков А.Ф. Механизмы изменений гемодинамики человека в условиях микрогравитации и прогноз послеполетной ортостатической устойчивости // Физиология человека. 2008. Т. 34. № 3. С. 92–97.  
Fomina G.A., Kotovskaya A.R., Pochuev V.I., Zhernavkov A.F. Mechanisms of changes in human hemodynamics under the conditions of microgravity and prognosis of postflight orthostatic stability // Fiziologiya cheloveka. 2008. V. 34. № 3. P. 87–92.
3. Фомина Г.А., Котовская А.Р., Темнова Е.В. Динамика сердечно-сосудистых изменений в различные периоды длительного пребывания человека в невесомости // Авиакосм. и экол. мед. 2009. Т. 43. № 3. С. 11–16.  
Fomina G.A., Kotovskaya A.R., Temnova E.V. Dynamics of the human cardiovascular responses in different periods of long-term exposure in weightlessness // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2009. V. 43. № 3. P. 11–16.

4. Zhu H., Wang H.Q., Liu Z.Q. Effects of real and simulated weightlessness on the cardiac and peripheral vascular functions of humans: a review // Intern. J. of Occup. Med. and Environ. Health. 2015. V. 28. № 5. P. 793–802.
5. Hughson R.L., Shoemaker J.K., Blaber A.P. et al. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station // J. Appl. Physiol. 2012. V. 112. № 5. P. 719–727.
6. Schrage W.G., Woodman C.R., Laughlin M.H. Hindlimb unweighting alters endothelium-dependent vasodilation and eNOS expression in soleus arterioles // Ibid. 2000. V. 89. № 4. P. 1483–1490.
7. Stout M.S., Watenpaugh D.E., Breit G.A. et al. Simulated microgravity increases cutaneous blood flow in the head and leg of humans // Aviat. Space Environ. Med. 1995. V. 66. № 9. P. 872–875.
8. Kvandal P., Landsverk S.A., Bernjak A. et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // Microvas. Res. 2006. V. 72. № 3. P. 120–127.
9. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Bracic M. et al. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise // Ibid. 1998. V. 56. № 3. P. 173–182.
10. Федорович А.А., Родненков О.В., Агеева Н.В. и др. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже человека в условиях длительного теплового стресса (модельный эксперимент) // Кардиол. вестник. 2013. Т. VIII. № 1. С. 7–17.
- Fedorovich A.A., Rodnenkov O.V., Ageeva N.V. et al. Microcirculatory blood flow parameters in human skin under conditions of prolonged heat stress (model experiment) // Kardiologicheskij vestnik. 2013. V. VIII. № 1. P. 7–17.
11. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvasc. Res. 2012. V. 84. № 1. P. 86–93.
12. Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения // Косм. биол. и авиокосм. мед. 1976. Т. 10. С. 82–84.
- Shulzhenko E.B., Wil-Williams I.F. The possibility of long-term water immersion by method of «dry» immersion // Kosmicheskaya biologiya i aviokosmicheskaya medicina. 1976. V. 10. P. 82–84.
13. Navasiolava N.M., Custaud M.-A., Tomilovskaya E.S. et al. Long-term dry immersion: review and prospects // Eur. J. of Appl. Physiol. 2011. V. 111. № 7. P. 1235–1260.
14. Figueiras E., Campos R., Semedo S. et al. A new laser Doppler flowmeter prototype for depth dependent monitoring of skin microcirculation // Review of Scientific Instruments. 2012. V. 83. № 3. P. 10.
15. Smits G.J., Roman R.J., Lombard J.H. Evaluation of laser-Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow // J. Appl. Physiol. 1986. V. 61. № 2. P. 666–672.
16. Носовский А.М. Развитие метода многомерного шкалирования применительно к практике медико-биологических исследований // Авиакосм. и экол. мед. 2002. Т. 36. № 3. С. 62–66.
- Nosovsky A.M. Development of multidimensional scaling methods for biomedical research // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2002. V. 36. № 3. P. 62–66.
17. Navasiolava N.M., Dignat-George F., Sabatier F. et al. Enforced physical inactivity increases endothelial microparticle levels in healthy volunteers // Am. J. of Physiol. Heart and Circulatory Physiol. 2010. V. 299. № 2. P. H248–H256.
18. Zhang L.-F. Region-specific vascular remodeling and its prevention by artificial gravity in weightless environment // Eur. J. of Appl. Physiol. 2013. V. 113. № 12. P. 2873–2895.
19. Носков В.Б., Ничипорук А.И., Васильева Г.Ю., Смирнов Ю.И. Состав тела человека при длительном пребывании в невесомости // Авиакосм. и экол. мед. 2015. Т. 49. № 1. С. 19–25.
- Noskov V.B., Nichiporuk I.A., Vasilieva G.Yu., Smirnov Yu.I. Human body composition during extended stay in microgravity // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2015. V. 49. № 1. P. 19–25.

Поступила 11.05.2017

## SPECIFICS OF MICROCIRCULATION IN THE CONDITIONS OF «DRY» IMMERSION

Suvorov A.V., Pamova A.P., Fedorovich A.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2017. V. 51. № 6. P. 32–37

*Peripheral hemodynamics was studied in the upper extremities of human subjects during a 5-day exposure in microgravity modeled by «dry» immersion. The object of investigation was skin adjacent to the nail bed of the fourth hand finger and forearm skin. Microcirculation was measured using laser Doppler flowmetry and computer capillaroscopy. In addition, peripheral hemodynamics was assessed in subjects donned in axial-loading suit Penguin (LSP). The subjects were divided into 2 groups: with (G-1) and without (G-2) LSP. The results are the following: LSP leveled down all changes in the microcirculation bloodstream of the upper extremities. By the end of DI, some subjects in G-1 were found to have a more intensive tissue perfusion and increased number of capillaries, and exaggerated activity of passive mechanism of blood flow modulation Ac (one-way ANOVA,  $p < 0.05$ ).*

Key words: laser Doppler flowmetry, capillaroscopy, «dry» immersion, microcirculation, peripheral hemodynamics, microgravity.

УДК 576.32.36

## МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ МИКРОГРАВИТАЦИИ

Ратушный А.Ю., Якубец Д.А., Живодерников И.В., Буравкова Л.Б.

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

E-mail: Ratushkin@mail.ru

*Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) являются механочувствительными клетками, способными реагировать на изменение гравитации и влиять на другие типы клеток. Одной из структур, опосредующих клеточную механочувствительность, являются молекулы клеточной адгезии. Целью данной работы было изучение влияния моделирования эффектов микрогравитации с помощью рандомизации положения клеточного монослоя относительно вектора гравитации на экспрессию молекул адгезии ММСК, выделенных из жировой ткани человека. Полученные результаты указывают, что экспозиция клеток в течение 96 ч в условиях моделирования микрогравитации приводит к снижению количества таких поверхностных антигенов, как CD105, CD51/61, CD44 и CD54, а также меняет транскрипционную активность ряда генов, ассоциированных с адгезией и внеклеточным матриксом. Обнаруженные изменения могут лежать в основе модуляции функционального состояния стромальных клеток в условиях микрогравитации.*

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, молекулы адгезии, моделированная микрогравитация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 38–43.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-38-43

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) представляют одну из популяций стволовых клеток взрослого организма, вовлеченных в поддержание тканевого гомеостаза. ММСК обнаружены практически во всех постнатальных тканях, показана их способность к мультилинейной дифференцировке и выделению широкого спектра паракринных медиаторов, что обуславливает их регуляторную роль в организме. При этом данный тип клеток легко выделить и поддерживать в культуре, что делает их удобным объектом для изучения клеточных реакций на различные факторы, в том числе факторы космического полета, одним из которых является микрогравитация [1, 2].

Влияние микрогравитации на функциональное состояние стромальных предшественников,

которые способны регулировать активность других типов клеток, представляет особый интерес. Тем не менее, несмотря на активные исследования механизмов, лежащих в основе гравирецепции, в данном вопросе по-прежнему остается много неясностей и противоречий [2, 3]. Так, многообразие экспериментальных подходов и использование различных объектов (иммортизированных линейных клеток, первичных клеточных линий различного происхождения и др.) 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 [4, 5], что указывает на необходимость отдельного изучения каждой популяции. Не стоит забывать о том, что даже выделенные из одного источника ММСК представляют гетерогенную популяцию клеток разной степени коммитированности, дополнительно усложняя анализ получаемых результатов.

Согласно механохимической гипотезе, одним из наиболее важных элементов для рецепции механических сигналов являются цитоскелет и молекулы клеточной адгезии, осуществляющие связь клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом [6]. Структуры внеклеточного матрикса в комплексе с молекулами адгезии на клеточной мембране могут воспринимать возникающие в матриксе напряжения и деформации под действием гравитационного или механического воздействия, передавая их внутриклеточным посредникам, которые опосредуют соответствующую реакцию клеток на микрогравитацию [7]. Цель данной работы заключалась в изучении влияния моделированной микрогравитации на экспрессию молекул адгезии ММСК, выделенных из жировой ткани человека. Среди таких молекул стоит особо выделить CD54 (ICAM-1) и CD44 (HSCAM), участвующих в основном в межклеточном взаимодействии, и интегрины, обеспечивающие адгезию клеток к внеклеточному матриксу.

Так как возможности проведения экспериментов на околоземной орбите ограничены, для

моделирования эффектов микрогравитации в наземных условиях широко используется метод рандомизации положения объекта относительно вектора гравитации при помощи RPM (random positioning machine) [8].

### Методика

Выделение ММСК из жировой ткани человека проводили, используя методику авторов работы [9] с модификациями, описанными в работе [10]. Клетки культивировали в среде  $\alpha$ -MEM, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки, 50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина. Полученные клетки имели иммунофенотип CD90<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup>, CD105<sup>+</sup>, CD45<sup>-</sup>, что указывало на их принадлежность к популяции ММСК [11].

Для подтверждения стабильности иммунофенотипа ММСК [11] в условиях моделирования эффектов микрогравитации проводили иммунофенотипирование по основным маркерам – CD90<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup>, CD105<sup>+</sup>, с использованием соответствующих антител (BD Biosciences, США) после 96-часовой экспозиции.

Моделирование эффектов микрогравитации осуществляли по методу, описанному ранее [12]. Эксперимент предполагал подготовку 3 идентичных флаконов с ММСК, которые представляли собой статический контроль (К), динамический контроль (ДК), необходимый для анализа вклада перемешивания среды (флакон помещали на шейкер), и экспериментальный флакон (флакон помещали на платформу RPM). Длительность экспозиции составляла 96 ч.

Для изучения экспрессии молекул клеточной адгезии проводили окрашивание на соответствующие антигены коммерческими флуоресцентными антителами (BD Biosciences, США) и анализировали среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ). Оценивали уровень экспрессии молекул межклеточной адгезии – ICAM-1, NCAM (CD54 и CD44 соответственно) и субъединиц интегринов  $\alpha$ 4 (CD49d),  $\alpha$ 5 (CD49e),  $\alpha$ V/ $\beta$ 3 (CD51/61). Анализировали клетки на проточном цитофлуориметре Accuri C6 (BD Biosciences, США).

Уровень экспрессии генов молекул клеточной адгезии и внеклеточного матрикса оценивали при помощи набора RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array – Human Extracellular Matrix & Adhesion Molecules (Qiagen, США). Тотальную РНК выделяли с применением лизирующего реагента QIAzol (Qiagen, США), после чего осуществляли реакцию обратной транскрипции с использованием QuantiTect Reverse Transcription Kit (Qiagen, США), согласно инструкциям производителя. Количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) осуществляли с применением реагента RT<sup>2</sup> – Real Time SYBR Green/ROX PCR master mix

(Qiagen, США) в планшетах RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array – Human Extracellular Matrix & Adhesion Molecules с иммобилизованными лиофилизированными праймерами, согласно рекомендациям производителя. Уровень экспрессии генов в ММСК после 96-часовой экспозиции на RPM определяли относительно статического контроля с использованием метода  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  [13]. Достоверность различий между группами оценивали на основе t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ , при наличии 3 повторностей в каждой экспериментальной группе.

Эксперименты проводили на 5 первичных линиях ММСК (2–6 пассажей). Достоверность различий подтверждали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни,  $p \leq 0,01$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ иммунофенотипа подтвердил, что более 98 % клеток остаются позитивными по основным маркерам ММСК – CD105, CD90, CD73 после 96-часовой экспозиции на RPM или шейкере (рис. 1, А). Тем не менее стоит отметить достоверное снижение средней интенсивности флуоресценции (СИФ) в ряду К-ДК-RPM при оценке CD105, отражающего уменьшение количества данного маркера на клеточной мембране (см. рис. 1, Б). Сходные данные были получены ранее при работе с ММСК, выделенными из костного мозга человека и подвергнутыми 2D клиностатированию [14]. CD105, или эндоглин, является мембранным гликопротеином, элементом рецептора к TGF $\beta$ , участвуя в процессах коммитирования и дифференцировки. Также показано, что цитоплазматический домен молекулы эндоглина способен взаимодействовать с ZRP-1 (zyxin-related protein 1), который в отсутствие эндоглина локализуется в сайтах фокальной адгезии, а в присутствии CD105 выстраивается вдоль актиновых стресс-фибрилл. Таким образом, эндоглин может регулировать реорганизацию цитоскелета и как следствие морфологию клетки, ее способность к миграции и интегрин-опосредованную адгезию [15, 16].

При количественной оценке молекул адгезии, включая субъединицы интегринов, не было выявлено значимых различий по CD49d ( $\alpha$ 4 – субъединица интегрин) и CD49e ( $\alpha$ 5 – субъединица интегрин) (рис. 2). Субъединицы  $\alpha$ 4,  $\alpha$ 5 способны взаимодействовать с  $\beta$ 1- и  $\beta$ 7-субъединицами с образованием гетеродимерных белков  $\alpha$ 4 $\beta$ 1,  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 и  $\alpha$ 5 $\beta$ 1, которые являются одними из основных рецепторов фибронектина и, таким образом, участвуют в процессах адгезии к внеклеточному матриксу. Анализ экспрессии на мембране интегрин CD51/61 ( $\alpha$ V/ $\beta$ 3) выявил снижение количества данного антигена в условиях моделирования эффектов микрогравитации относительно статического и динамического контролей (см. рис. 2). CD51/61 представляет собой рецептор

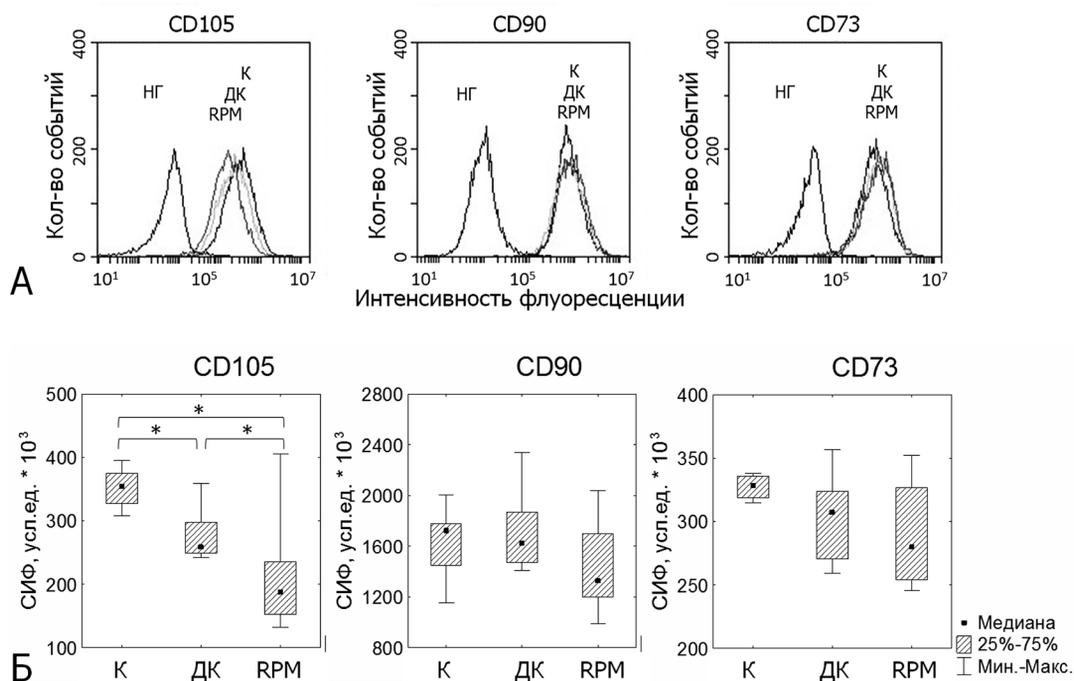


Рис. 1. Иммунофенотип ММСК после 96-часового моделирования эффектов микрогравитации.

НГ – негативный контроль (клетки без добавления специфических антител); К – статический контроль; ДК – динамический контроль.

А – репрезентативные диаграммы распределения интенсивности флуоресценции; Б – сравнение средней интенсивности флуоресценции (СИФ) по группам, данные представлены как диаграммы размаха, где  $n \geq 8$ ; \* –  $p \leq 0,01$

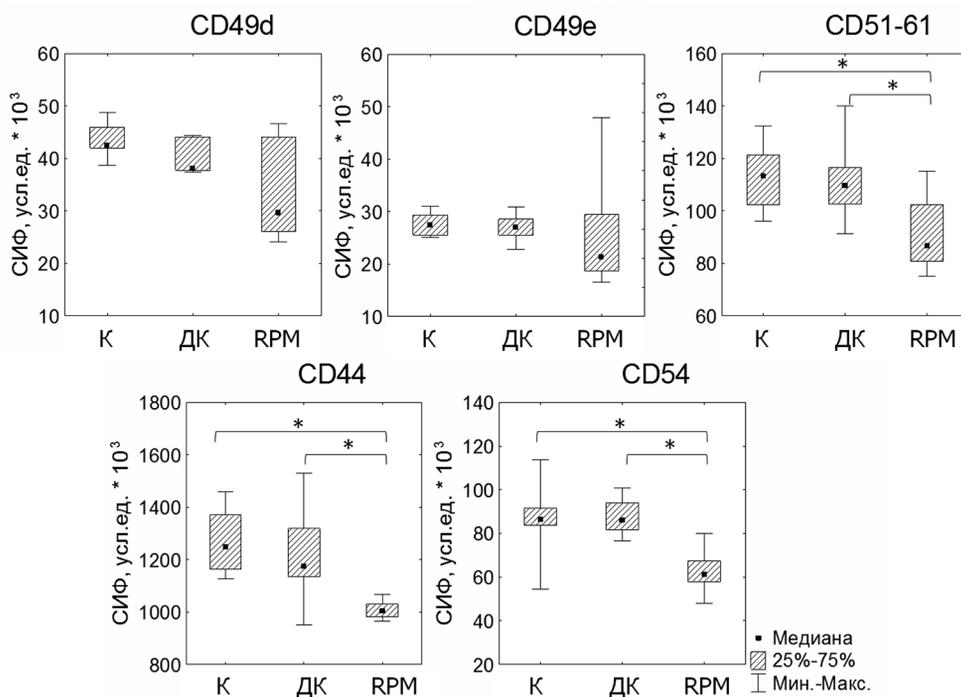


Рис. 2. Сравнение средней интенсивности флуоресценции (СИФ) клеток, меченных специфическими антителами к молекулам адгезии после 96-часового моделирования эффектов микрогравитации.

К – статический контроль; ДК – динамический контроль. Данные представлены как диаграммы размаха, где  $n \geq 8$ ; \* –  $p \leq 0,01$

**Экспрессия генов молекул клеточной адгезии и внеклеточного матрикса после 96-часовой экспозиции на RPM**

Ген	Продукт гена	Изменение экспрессии	p-value
CLEC3B	Тетранектин	-1,68	0,0004
COL15A1	Коллаген, тип XV, $\alpha 1$	1,95	0,0008
COL16A1	Коллаген, тип XVI, $\alpha 1$	2,16	0,0044
COL1A1	Коллаген, тип I, $\alpha 1$	1,65	0,0485
COL5A1	Коллаген, тип V, $\alpha 1$	1,51	0,0091
COL8A1	Коллаген, тип VIII, $\alpha 1$	1,75	0,0180
ITGA2	Интегрин, $\alpha 2$	-1,50	0,0016
ITGA6	Интегрин, $\alpha 6$	1,78	0,0011
ITGA7	Интегрин, $\alpha 7$	3,32	0,0001
ITGAV	Интегрин, $\alpha V$	-2,22	0,0002
ITGB1	Интегрин, $\beta 1$	-2,47	0,0001
SPARC	Остеонектин	1,51	0,0176
VCAN	Версикан	1,70	0,0001
VTN	Витронектин	1,96	0,0290

*Примечание.* Представлены гены, экспрессия которых значимо ( $p < 0,05$ ) изменилась относительно статического контроля (К) более чем в 1,5 раза.

витронектина и опосредует адгезию к внеклеточному матриксу через RGD мотивы, а также участвует в трансдукции сигналов и межклеточном взаимодействии.

Уровень представленности на клеточной мембране молекул адгезии CD54 (ICAM-1) и CD44 (HSCAM) также снижался в условиях моделированной микрогравитации (см. рис. 2). ICAM-1 взаимодействует с лейкоцитарными рецепторами LFA-1 и MAC-1, гиалуроновой кислотой и фибриногеном, а CD44 выступает в роли рецептора остеопонтина, коллагена, матриксных металлопротеиназ, гиалуроновой кислоты, участвует в процессах межклеточного взаимодействия, адгезии и миграции. Ранее, при работе с ММСК, выделенными из костного мозга человека, в ряде экспериментов было обнаружено снижение экспрессии ICAM-1 [17], что позволяет предполагать универсальный характер отдельных реакций клеток мезенхимального происхождения на отсутствие стабильного вектора гравитации.

Скрининг экспрессии генов молекул клеточной адгезии и внеклеточного матрикса после 96-часовой экспозиции на RPM выявил изменения транскрипционной активности 14 генов (таблица). Было выявлено увеличение содержания мРНК ряда матриксных белков, таких, как коллагены, остеонектин, версикан, витронектин, интегринов  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$  и снижение тетранектина, интегринов  $\alpha 2$ ,  $\alpha V$ ,  $\beta 1$ . Субъединицы  $\alpha 6$  и  $\alpha 7$  (продукты генов *ITGA6* и *ITGA7*, соответственно) совместно с субъединицами  $\beta 1$  (*ITGB1*) и  $\beta 4$  (*ITGB4*) функционируют как рецепторы ламининов, компонентов базальной мембраны, а субъединица  $\alpha 2$  обладает коллагенсвязывающей

активностью [18]. Относительно слабая аффинность  $\alpha V \beta 1$  к витронектину и фибронектину, как считается, опосредует цикл связывания и высвобождения лиганда при клеточной миграции. Таким образом, обнаруженные транскриптомные изменения могут лежать в основе модуляции миграционных и адгезионных свойств ММСК.

Суммируя полученные данные, можно отметить снижение количества рецепторов к белкам внеклеточного матрикса, включая витронектин и коллаген. С другой стороны, на транскрипционном уровне обнаружено повышение экспрессии генов данных матриксных белков, а также генов ламининовых рецепторов *ITGA6* и *ITGA7*. Помимо прикрепления к внеклеточному матриксу, молекулы адгезии осуществляют рецепцию химических и механических стимулов, поступающих из окружающего пространства. Трансдукция поступающего сигнала может влиять на важнейшие сигнальные пути, определяя реакцию клетки [18]. Стоит отметить также снижение на поверхности мембраны ММСК количества эндоглина, который, как и рассматриваемые молекулы адгезии, способен влиять на реорганизацию цитоскелета, морфологию, миграцию и адгезию [15, 16].

Подобные изменения как на уровне функционального белка, так и на транскрипционном уровне могут лежать в основе модуляции функционального состояния ММСК, что объясняет снижение способности к адгезии к внеклеточному матриксу, к миграции и остеодифференцировке в условиях реальной и моделируемой микрогравитации [7, 18, 19].

### Выводы

1. При 96-часовой экспозиции на RPM на мембране ММСК снижается уровень поверхностных антигенов CD105, CD51/61, CD44 и CD54, связанных с адгезией и организацией цитоскелета.

2. Моделирование эффектов микрогравитации приводит к изменению транскрипционной активности ряда генов, ассоциированных с адгезией и внеклеточным матриксом, а именно к увеличению экспрессии генов некоторых коллагенов, остеоонектина, версикана, витронектина, интегринов  $\alpha 6$  и  $\alpha 7$  и к снижению тетранектина, интегринов  $\alpha 2$ ,  $\alpha V$  и  $\beta 1$ .

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

### Список литературы

1. Гершович П.М., Гершович Ю.Г., Буравкова Л.Б. Роль мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в адаптации клеток остеогенного дифферона к микрогравитации // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 4. С. 406–418.

Gershovich P.M., Gershovich Yu.G., Buravkova L.B. The role of multipotential mesenchymal stromal cells in adaptation of bone marrow precursors osteogenic cell type to microgravity // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2010. V. 96. № 4. P. 406–418.

2. Zhang C., Li L., Chen J. et al. Behavior of stem cells under outer-space microgravity and ground-based microgravity simulation // Cell Biol. Int. 2015. V. 39. № 6. P. 647–656. DOI: 10.1002/cbin.10452.

3. Bradamante S., Barenghi L., Maier J.A. Stem cells toward the future: the space challenge // Life (Basel). 2014. V. 4. № 2. P. 267–280. DOI: 10.3390/life4020267.

4. Stewart M.C., Stewart A.A. Mesenchymal stem cells: characteristics, sources, and mechanisms of action // Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 2011. V. 27. № 2. P. 243–261.

5. 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. V. 117. № 5. P. 1112–1125.

6. Ingber D.E. Mechanosensation through integrins: cells act locally but think globally // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. № 4. P. 1472–1474.

7. Буравкова Л.Б., Гершович П.М., Гершович Ю.Г. и др. Механизмы гравитационной чувствительности остеогенных клеток-предшественников // Acta Naturae. 2010. № 1. С. 30–39.

Buravkova L.B., Gershovich P.M., Gershovich J.G. et al. Mechanisms of gravitational sensitivity of osteogenic precursor cells // Acta Naturae. 2010. V. 2. № 1. P. 283–286.

8. Van Loon J.J.W.A. Some history and use of the random positioning machine, RPM, in gravity related research // Adv. in Space Res. 2007. V. 39. № 7. P. 1161–1165.

9. 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.

10. 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. Т. 51. № 1. С. 5–11.

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. V. 51. № 1. P. 5–11.

11. 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. V. 8. P. 315–317.

12. Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Функциональное состояние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при моделировании эффектов микрогравитации // Авиакосм. и экол. мед. 2016. Т. 50. № 5. С. 24–29.

Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B. Functional state of multipotent mesenchymal stromal cells during modeling the effects of microgravity // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2016. V. 50. № 5. P. 24–29.

13. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method // Methods. 2001. V. 25. № 4. P. 402–408.

14. Buravkova L.B., Romanov Yu.A., Konstantinova N.A. et al. Cultured stem cells are sensitive to gravity changes // Acta Astronaut. 2008. V. 63. № 5. P. 603–608.

15. Sanz-Rodriguez F., Guerrero-Esteo M., Botella L.M. et al. Endoglin regulates cytoskeletal organization through binding to ZRP-1, a member of the Lim family of proteins // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. № 31. P. 32858–32868.

16. Rossi E., Smadja D.M., Boscolo E. et al. Endoglin regulates mural cell adhesion in the circulatory system // Cell Mol. Life Sci. 2016. V. 73. № 8. P. 1715–1739. DOI: 10.1007/s00018-015-2099-4.

17. 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 structures and adhesion properties of human stromal precursors under conditions of simulated microgravity // Tsitologiya. 2009. V. 51. № 11. P. 896–904.

18. Louis F., Deroanne C., Nusgens B. et al. Rho GTPases as key players in mammalian cell adaptation to microgravity // Biomed. Res. Int. 2015. 2015:747693. DOI: 10.1155/2015/747693.

19. Mao X., Chen Z., Luo Q. et al. Simulated microgravity inhibits the migration of mesenchymal stem cells by remodeling actin cytoskeleton and increasing cell stiffness // Cytotechnol. 2016. V. 68. № 6. P. 2235–2243.

Поступила 25.07.2017

**ADHESION MOLECULES OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS OBTAINED FROM ADIPOSE TISSUE DURING SIMULATION OF THE EFFECTS OF MICROGRAVITY**

**Ratushny A.Yu., Yakubets D.A., Zhivodernikov I.V., Buravkova L.B.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2017. V. 51. № 6. P. 38–43

*Multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) are mechanosensitive cells capable to react to a changed gravity*

*and to influence other types of cell. One of the structures mediating cell mechanosensitivity is cell adhesion molecules. To study the effects of modeled microgravity, monolayers of human adipose-derived MSCs were positioned at random relative to the vector of adhesion molecules. According to our results, 96-hr cells exposure in modeled microgravity reduces quantities of such surface antigens as CD105, CD51/61, CD44 and CD54, and alters the transcription activity of several genes associated with adhesion and extracellular matrix. These effects can underlie the modulation of stromal cells functioning in micro-g environment.*

Key words: multipotent mesenchymal stromal cells, molecular adhesion, modeled microgravity.

УДК 613.693+628.166

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРИЛИЗУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЧ-ЭНЕРГИИ НА ВОДУ

Климарев С.И.<sup>1</sup>, Синяк Ю.Е.<sup>1</sup>, Зайцев К.А.<sup>2</sup>, Канатова Г.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: klimarev2006@gmail.com

*Исследование стерилизующего воздействия СВЧ-энергии на воду включало в себя несколько основных этапов, а именно: компьютерное моделирование распределения СВЧ-энергии в устройстве коаксиального типа и нагреваемой воде; проведение технологических исследований; проведение микробиологических исследований. Цель работы: исследование взаимного влияния технологических параметров на процесс СВЧ-стерилизации воды в потоке, зараженной вегетативными формами микроорганизмов. Поставленная цель реализовывалась при решении следующих основных задач: изготовление СВЧ-устройства по результатам компьютерного моделирования, разработка и монтаж лабораторного оборудования; определение поглощенной водой СВЧ-мощности при дискретных значениях температуры воды от 90 до 55 оС; определение времени пребывания воды в зоне СВЧ-воздействия при фиксированном расходе воды для каждого из дискретных значений температуры. Итоговую оценку этим исследованиям подвели микробиологические эксперименты с использованием в данном случае *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* с исходной концентрацией в обрабатываемой воде 10<sup>6</sup> КОЕ/мл.*

Ключевые слова: сверхвысокая частота (СВЧ), СВЧ-устройство коаксиального типа, вода, стерилизация, обеззараживание, деконтаминация, микроорганизмы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 44–48.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-44-48

Как известно, в большинстве случаев нагрев каких-либо физических тел, включая воду, производится путем передачи тепла снаружи внутрь за счет конвекции, теплопроводности или излучения. Отсюда неизбежен температурный градиент от поверхности в глубину материала, причем тем больший, чем меньше теплопроводность. Уменьшить или почти устранить большой градиент температур можно увеличив время обработки, что нежелательно. Во многих случаях (например, при регенерации цеолита) только за счет медленного нагрева удастся избежать перегрева поверхностных слоев обрабатываемого материала, чего не

бывает при СВЧ-нагреве. С помощью СВЧ-энергии можно не только равномерно нагревать диэлектрик по его объему, но и получать по желанию любое заданное распределение температур. Поэтому при СВЧ-нагреве открываются возможности многократного ускорения ряда технологических процессов, в том числе стерилизации и нагрева воды в потоке применительно к системам жизнеобеспечения различного назначения.

В диапазоне СВЧ при рациональном выборе параметров СВЧ-устройства, в котором происходит преобразование СВЧ-энергии в тепловую, можно получить относительно равномерное выделение тепла по объему нагреваемого материала, в данном случае воды.

СВЧ-энергия как технологический инструмент широко используется наряду с другими методами стерилизации жидкостей, особенно в пищевой промышленности.

В работах [1, 2] был проведен анализ литературы и патентов по существующим методам обеззараживания. Вопрос обеззараживания жидких продуктов является сложной научной и практической задачей, так как число методов, обеспечивающих надежную деконтаминацию, весьма ограничено – тепловые, химические (газовые), а также радиационная стерилизация. Два последних из них связаны с необходимостью использования сложных дополнительных мер по обеспечению безопасности. Положение осложняется еще и тем, что большинство микроорганизмов обладает высокой приспособляемостью по отношению к воздействию деконтаминирующих агентов, в особенности химических реагентов. В этом плане функциональная лабильность таких широко распространенных в системе водоснабжения микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, весьма высока. В этой связи может представиться вполне реальной возможность формирования и накопления в системе штаммов и клонов патогенных для человека микроорганизмов и микроорганизмов биодеструкторов, супертолерантных к воздействию деконтаминирующего агента, что влечет за собой

негативные последствия как для здоровья человека, так и для функционирования средств жизнеобеспечения различных назначений. В этой связи хорошую перспективу имеют технологии, не связанные с использованием химических агентов.

Проведенный анализ технического уровня разработок на эту тему по сборникам «Изобретения стран мира» за последние годы подтвердил вышеизложенную тенденцию. Значительное количество патентов связано с использованием камер и повышенного давления, пероксида водорода и озона, пероксида водорода и раствора щелочи [3–5].

Что касается использования СВЧ-энергии для обеззараживания и нагрева различных жидкостей, то можно представить и собственные разработки, описанные в работах [6–8]. Известно техническое решение, которое относится к технике СВЧ и, в частности, к элементам линий передачи СВЧ-энергии [9]. В более узком приложении эта разработка относится к СВЧ-разъему, предназначенному для соединения выходного устройства магнетрона (антенного вывода) с коаксиальным трактом, канализирующим СВЧ-энергию к нагрузке, например, к воде. Однако это техническое решение отличается сложностью конструкции и не может быть непосредственно использовано в разрабатываемой тематике.

Наибольший интерес с технической точки зрения представляет СВЧ-адаптер, представленный в работе [10]. Основное преимущество такого адаптера сводится к простоте конструкции и во многом переключается с нашим техническим решением хотя бы по чисто внешним признакам. По понятным причинам авторы скрывают конструкцию соединения магнетрона с коаксиальной линией и нагрузкой, но это-то как раз и являлось одной из задач наших исследований, включая и компьютерное моделирование.

Анализ литературы и патентов подтвердил отсутствие технических решений, которые могли бы быть непосредственно использованы в проводимых исследованиях.

Ранее проведенные исследования [11] выявили возможность дальнейшего совершенствования СВЧ-устройства в плане снижения массогабаритных характеристик, а также поиска оптимальной формы канала, в котором взаимодействует СВЧ-энергия с обрабатываемой водой.

#### Методика

Компьютерное моделирование распределения СВЧ-энергии в устройстве коаксиального типа и нагреваемой воде осуществлялось с помощью программного комплекса CST Microwave Studio 2010.

Смысл компьютерного моделирования сводился к прогнозированию распределения СВЧ-энергии

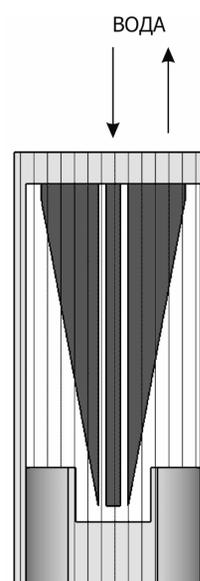


Рис. 1. Схематическое изображение СВЧ-устройства



Рис. 2. Внешний вид СВЧ-устройства

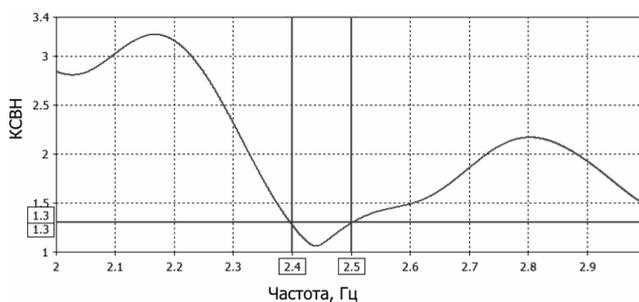


Рис. 3. Зависимость КСВН от частоты СВЧ-воздействия

Технологические и микробиологические параметры стерилизации и нагрева воды в потоке

$t_{нач}$ , °C	$t_{кон}$ , °C	Расход воды, Q, л/мин	СВЧ-мощн., погл. водой, W, Вт	Время пребыв. воды в зоне СВЧ, $\tau$ , с	Биоконтроль			
					КСВН	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
21,1	90	0,172	825,5	7,9	1,8	-	-	-
20,6	80	0,201	831,4	6,8	1,8	-	-	-
20,3	70	0,238	822,2	5,8	1,8	-	-	-
20,1	65	0,270	830,0	5,2	1,7	-	+	-
20,0	60	0,300	834,7	4,6	1,7	-	+	-
19,9	55	0,350	845,0	4,1	1,6	+	+	+

с целью определения оптимального согласования электромагнитного поля СВЧ с нагреваемой водой и элементами устройства и исключения затрат на изготовление промежуточных вариантов устройства. При этом варьировались не только основные геометрические параметры, такие, как диаметры внешнего и внутреннего проводника коаксиала, но и их длина, а также размеры и форма канала для нагрева воды. При моделировании учитывались материалы, из которых будут выполняться устройства, в основном это латунь марки Л65, алюминий А7, фторопласт марки Ф4.

Основными параметрами при моделировании являлись коэффициент отражения  $|Г|$  и коэффициент стоячей волны напряжения (КСВН; VSWR), связанные между собой следующим образом:

$$КСВН = (1 + |Г|)/(1 - |Г|)$$

Величины  $Г$  и КСВН характеризуют режим работы передающей СВЧ-энергию линии и определяют условия работы генератора СВЧ-энергии [12]. Чем ниже значение КСВН, тем выше КПД устройства для СВЧ-нагрева воды в потоке. Хорошим согласованием считается, когда  $КСВН = 1,05 - 2,0$ . При  $КСВН = 2,0$  от нагрузки (воды) и элементов устройства отражается только 11 % генерируемой мощности [13].

В итоге в результате оптимизации проявился окончательный вариант СВЧ-устройства коаксиального типа для нагрева воды в потоке. Схематичное изображение этого устройства показано на рис. 1, а внешний вид – на рис. 2. Расчетная зависимость КСВН от частоты изображена на рис. 3.

Конструкция устройства состоит из внешнего проводника коаксиала длиной  $\sim 120$  мм и внутренним диаметром 35 мм, который крепится к подсоединительному фланцу с помощью резьбы. К этому же фланцу крепится магнетрон с воздушным охлаждением. Внутренний проводник коаксиала диаметром 18 мм надевается на колпачок антенного вывода магнетрона, а на противоположном конце имеет углубление для фиксации канала, в котором

происходит нагрев воды. Канал для нагрева жидкости выполнен из фторопласта и имеет цилиндрическую форму стакана, внутренняя поверхность которого расширяется в виде усеченного конуса от внутреннего проводника кверху. Завершает устройство заглушка из латуни со штуцерами для подачи и вывода воды. Заглушка фиксируется накидной гайкой и герметизирует стакан для нагрева воды. Заглушка имеет 2 отверстия, в одно из которых по оси стакана вводится трубка из фторопласта для подачи воды с внешним диаметром 6 мм. По условиям оптимизации устройства эта трубка упирается в дно стакана и имеет боковые отверстия для прохода воды. Второе отверстие для вывода воды расположено в полости стакана и смещено от центра ближе к поверхности конуса. В таком виде устройство было использовано в технологической схеме для проведения исследований обеззараживающего воздействия СВЧ-энергии на воду.

В качестве СВЧ-генератора был применен магнетрон 2М218Н с генерируемой мощностью  $\sim 900$  Вт. Рабочий диапазон частот  $2,45 \pm 0,05$  ГГц.

В исследованиях использовалась дехлорированная водопроводная вода объемом 5 л, которая подавалась самотеком через кран регулируемый и ротаметр в СВЧ-устройство для обеззараживания и нагрева воды. На входе и выходе из СВЧ-устройства устанавливались термометры для контроля температуры воды с ценой делений 0,1 и 1,0 °C по ГОСТ 215-57 и ГОСТ 215-73. Температура воды изменялась дискретно и имела следующие значения: 90, 80, 70, 65, 60 и 55 °C. Данная температура устанавливалась изменением расхода воды с использованием ротаметра РЭС 3 с погрешностью измерений 5 %. Количество поглощенной водой СВЧ-мощности при этих значениях температуры и расхода воды определялось по уравнению теплового баланса. Методика определения времени пребывания воды в зоне СВЧ-нагрева и КСВН по результатам исследований была изложена в работе [14]. Отбор проб воды на микробиологический анализ осуществлялся при этих же значениях температуры, который

проводился по стандартной методике чашечным методом. В качестве тест-микробов использовались *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* с исходной концентрацией в обрабатываемой воде  $10^6$  КОЕ/мл.

Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований проводилась по стандартной методике.

#### Результаты и обсуждение

Проведенное компьютерное моделирование позволило расчетным путем определить изменение КСВН от частоты в диапазоне 2,0–3,0 ГГц для исследованного СВЧ-устройства коаксиального типа. Графическое отображение полученных расчетных данных показано на рис. 3. Из графика видно, что в рабочем диапазоне частот 2,4–2,5 ГГц КСВН составил 1,3 единицы. Поскольку точные параметры по частоте магнетрона неизвестны, это значение КСВН было принято за рабочее для данного типа СВЧ-устройства, хотя на основной частоте 2,45 ГГц это значение ниже. Следует подчеркнуть, что такое положение справедливо только для идеального устройства без наличия окислов и шероховатостей на поверхности металлов и других материалов, а также воды с ее примесями и изменением температуры при нагреве.

Технологические и микробиологические исследования составляли единое целое процесса стерилизации и нагрева воды, основные результаты которых после 10-кратной повторности представлены в сводной таблице.

Из таблицы видно, что гибель *Escherichia coli* наступила при температуре 60 °С и времени пребывания воды в зоне СВЧ-воздействия 4,6 с, гибель *Staphylococcus aureus* – при 70 °С и времени 5,8 с, и *Candida albicans* – при 60 °С и времени 4,6 с. При этом КСВН составил 1,7; 1,8 и 1,7 единицы соответственно, что несколько выше расчетных значений, но считается вполне удовлетворительным. Поглощенная водой СВЧ-мощность составила от 825,5 до 845,5 Вт, при этом КПД устройства с учетом поглощенной водой СВЧ-мощности находился в пределах 92–93 % (см. табл.).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что при СВЧ-воздействии на воду в потоке температура гибели *Escherichia coli* и *Candida albicans*, имеющих вытянутую форму (палочка, нить), на 10 °С ниже, чем для *Staphylococcus aureus*, имеющей шаровидную форму (кокк). Очевидно, что кокк в меньшей степени подвержен поляризационным процессам при СВЧ-нагреве, чем палочка и нить. Различие в конечной температуре косвенным образом подтверждает наличие специфического нетеплового воздействия СВЧ-энергии на микроорганизмы [15].

#### Выводы

1. Стерилизующее воздействие СВЧ-энергии на воду в потоке, зараженной вегетативными формами микроорганизмов, устанавливает зависимость между температурой нагрева воды, поглощенной водой СВЧ-мощностью и временем пребывания воды в зоне СВЧ-воздействия.

2. Компьютерное моделирование распределения СВЧ-энергии позволило разработать эффективное СВЧ-устройство коаксиального типа, которое отличается минимально возможными массогабаритными характеристиками, чрезвычайной простотой, легкостью в производстве и дешевизной в изготовлении при отсутствии дефицитных материалов и комплектующих изделий.

Работа выполнена в рамках базовой НИР РАН, номер госрегистрации 01201373016.

#### Список литературы

1. Климарев С.И. Интенсификация физико-химических процессов СВЧ-энергией в регенерационной системе жизнеобеспечения экипажа космического корабля: Дис. ... докт. техн. наук. М., 2009.
2. Klimarev S.I. Intensification of physical chemical processes UHF-energy in regenerative life support system for crew of spaceship: Dissertatsiya ... doktora tekhnicheskikh nauk. Moscow, 2009.
3. Климарев С.И., Ильин В.К., Старкова Л.В. Выбор метода и типа устройства для обеззараживания и нагрева воды в физико-химической системе жизнеобеспечения // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 4. С. 3–14.
4. Klimarev S.I., Ilyin V.K., Starkova L.V. Choice of a method and a type of device for water decontamination and warming within physical-chemical life support systems // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008. V. 42. № 4. P. 3–14.
5. Sargent D.A., Jethrow C.A., Kral J.A., Ludwig K.F., Selig V. Pat. № 4204616 (Fr). Method and device for decontamination objects and its conservation.
6. Lee K.-S. Pat. № 2009005252 (WO). Method and device for sterilization objects peroxide of hydrogen and ozon.
7. Yayashi, Nobuya, Kitazaki, Satoshi Pat. № 4214213 (Jp). Method and device for plasma sterilization.
8. Климарев С.И., Сияк Ю.Е. Обеззараживание воды при комбинированном воздействии СВЧ-энергии и активного хлора, образующегося при ее электролизе // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 2. С. 48–51.
9. Klimarev S.I., Sinyak Yu.E. Water Disinfection by the combined exposure to super-high frequency energy and available chlorine produced during water elektrolysis // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 2 P. 48–51.

7. Климарев С.И., Сinyaк Ю.Е. Исследование комбинированного воздействия СВЧ-энергии и серебра на воду в потоке для ее обеззараживания // Там же. 2015. Т. 49. № 4. С. 38–41.

*Klimarev S.I., Sinyak Yu.E.* Investigation of the combined disinfectant effect of ultra-high frequency energy and silver on water in flow // *Ibid.* 2015. V. 49. № 4. P. 38–41.

8. Климарев С.И., Сinyaк Ю.Е. Комбинированное СВЧ-устройство для обеззараживания воды в потоке // Там же. 2016. Т. 50. № 4. С. 63–66.

*Klimarev S.I., Sinyak Yu.E.* Combined ultra-high frequency unit for in-stream water purification // *Ibid.* 2016. V. 50. № 4. P. 63–66.

9. Шлифер Э.Д. Патент № 2161841 (Ru). Коаксиальный СВЧ-адаптер печного магнетрона.

*Shlifer E.D.* Pat. № 2161841 (Ru). Coaxial UHF-adapter oven magnetron.

10. E-TEAM. Coax Launchers CMLD 1.1 and CML 1.1. REV A6. Date subjects to change. 22-Aug-2014. P. 4.

11. Климарев С.И., Зайцев К.А. Компьютерное моделирование электродинамических процессов в СВЧ-устройстве для обеззараживания и нагрева воды в системе жизнеобеспечения экипажа космического корабля // *Авиакосм. и экол. мед.* 2012. Т. 46. № 5. С. 55–58.

*Klimarev S.I., Zaitsev K.A.* Computer modeling of electrodynamic processes in SHF-based water disinfection and heating system as part of the space crew life support system // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2012. V. 46. № 5. P. 55–58.

12. Батенин В.М., Климовский И.И., Лысов Г.В., Троицкий В.Н. СВЧ-генераторы плазмы: физика, техника, применение. М., 1988.

*Batenin V.M., Klimovskiy I.I., Lysov G.V., Troitskiy V.N.* UHF-Generators of Plasma: physics, technique applicability. Moscow, 1988.

13. Пчельников Ю.Н., Свиридов В.Т. Электроника сверхвысоких частот // *Радио и связь.* М., 1981. С. 4–13.

*Pchelnikov Yu.N., Sviridov V.T.* Electronic of ultra-high frequencies // *Radio and communication.* Moscow, 1981. P. 4–13.

14. Климарев С.И., Канатова Г.В. СВЧ-установка для обеззараживания и нагрева питьевой воды в системе жизнеобеспечения // *Авиакосм. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 6. С. 59–62.

*Klimarev S.I., Kanatova G.V.* SHF-unit for disinfection and heating potable water within the life support system // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2010. V. 44. № 6. P. 59–62.

15. Климарев С.И., Смиранный А.Л., Загibalова Л.Б., Старкова Л.В. Влияние микроволновой энергии на воду, зараженную вегетативными формами микроорганизмов // Там же. 2000. Т. 34. № 6. С. 51–54.

*Klimarev S.I., Smirenniy A.L., Zagibalova L.B., Starkova L.V.* Investigation on the sterilizing effect of microwave energy on water contaminated by vegetative forms of microorganisms // *Ibid.* 2000. V. 34. № 6. P. 51–54.

Поступила 26.06.2017

## EVALUATION OF THE UHF-ENERGY STERILIZING EFFECT ON WATER

**Klimarev S.I., Sinyak Yu.E., Zaitsev K.A., Kanatova G.V.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).* 2017. V. 51. № 6. P. 44–48

*Efficacy of water sterilization by UHF-energy was studied through computer simulation of UHF-energy distribution in a coaxial sterilizer and heated water, technology testing and microbiological investigations. Variables interfaces during sterilization of flow contaminated with vegetative microorganisms were determined in the process of sterilizer manufacturing with consideration of the results of computer modeling; labware development and assembly; calculation of UHF power absorption at discrete water temperatures from 90 to 55 oC and time of exposure at a preset water flow for each discrete temperature value. The final efficacy was deduced from microbiological investigations using Escherichia coli, Staphylococcus aureus and Candida albicans with the input concentration of 10<sup>6</sup> CFU/ml.*

Key words: ultra-high frequency (UHF), coaxial sterilizer, sterilization, disinfection, decontamination, microorganisms.

УДК 658.382:613.693

## ОЦЕНКА НАПРЯЖЕННОСТИ ТРУДА ЛЕТНОГО СОСТАВА ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ В РАМКАХ СПЕЦИАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ УСЛОВИЙ ТРУДА

Бухтияров И.В., Калинина С.А., Меркулова А.Г.

Научно-исследовательский институт медицины труда, Москва

E-mail: kalinina.s.a.82@yandex.ru

*В последние годы в научном сообществе активно ведутся дискуссии по вопросам специальной оценки условий труда летчиков гражданской авиации, и при этом в фокусе внимания находятся вопросы напряженности трудового процесса летного состава на воздушных судах гражданской авиации. Для достижения объективности специальной оценки условий труда на рабочих местах членов летных и кабинных экипажей предлагается использовать научные достижения авиакосмической медицины, медицины труда и промышленной экологии в части выявленных связей между классом вредности по показателям напряженности трудового процесса с объективными изменениями со стороны физиологических систем организма и отдаленными последствиями снижения уровня профессионального здоровья и профессионального долголетия. На этой основе сформулированы рекомендации по доработке и совершенствованию нормативных документов.*

Ключевые слова: напряженность труда, специальная оценка условий труда летчиков, профессионально обусловленные риски здоровью.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 49–52.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-49-52

24 января 2014 г. приказом Минтруда № 33н была утверждена Методика проведения специальной оценки условий труда, которая заменила процедуру аттестации рабочих мест. Основной причиной изменений в законодательстве по охране труда и введения новой процедуры стала необходимость модернизации системы управления охраной труда и переход от компенсаций за уже выявленные профессиональные заболевания и полученные травмы к их профилактике. Стоит отметить, что существующая методика игнорирует многие факторы, которые необходимо учитывать при оценке условий труда отдельных специальностей. К таким профессиям следует отнести членов летного и кабинного экипажей воздушных судов гражданской авиации.

Целью данной работы является проведение сравнительной оценки аттестации рабочих мест и специальной оценки условий труда по показателю напряженности трудового процесса у летного состава гражданской авиации.

Работники, проводящие большую часть рабочего времени в воздухе и находящиеся в непривычных и неестественных для человека условиях, испытывают при этом воздействие целого ряда вредных и опасных факторов. Однако специального документа, который бы урегулировал данный вопрос, до сих пор нет (июль 2017 г.).

Труд летного персонала на воздушных судах (ВС) гражданской авиации не может быть адекватно оценен с помощью методики проведения специальной оценки условий труда. При его составлении наиболее негативные изменения претерпела оценка фактора напряженности трудового процесса. По сравнению с аттестацией рабочих мест по условиям труда, базировавшейся на Руководстве по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса Р 2.2.2006-05 [1], в процедуре специальной оценкой условий труда имеются следующие положения:

- сокращен перечень рабочих мест, на которых идентифицируется напряженность трудового процесса;
- также сокращен перечень показателей данного фактора: с 23 обязательных показателей до 6 показателей, утвержденных в Классификаторе вредных и (или) опасных производственных факторов;
- из оцениваемых показателей полностью исключены интеллектуальные и эмоциональные нагрузки, режим работы;
- в Классификаторе вредных и (или) опасных производственных факторов есть показатель «Длительность сосредоточенного наблюдения», но в приложении 21 «Отнесение условий труда по классу (подклассу) условий труда по напряженности трудового процесса» к приказу № 33н от 24.01.2014 г. он отсутствует;
- максимальная степень напряженности трудового процесса по специальной оценке условий труда соответствует 3.2 подклассу, хотя при аттестации рабочих мест по условиям труда наивысшим был подкласс 3.3, что влияет на возможность получения такой компенсации, как сокращенная продолжительность рабочего времени.

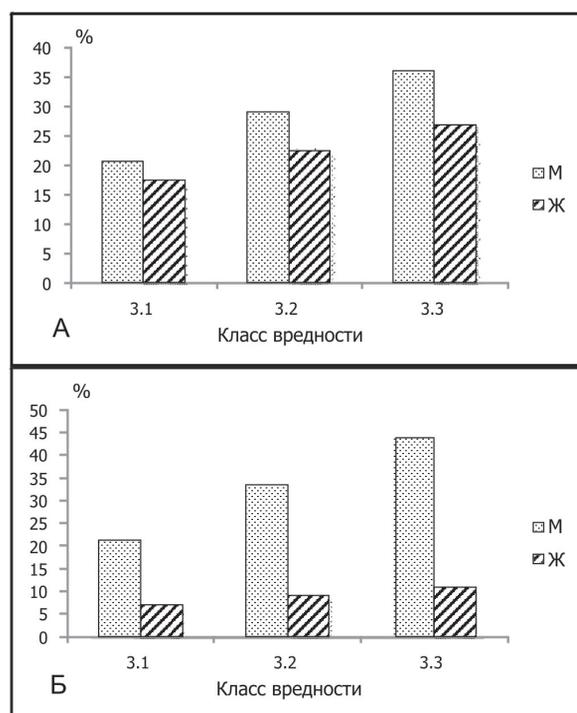


Рисунок. Связь между развитием общесоматической патологии (А – гипертоническая болезнь; Б – ишемическая болезнь сердца) и классом напряженности труда у мужчин (М) и женщин (Ж)

Общая оценка напряженности трудового процесса по аттестации рабочих мест по условиям труда у командира и второго пилота воздушного судна гражданской авиации соответствовала 3 классу 3 степени вредности. В рамках специальной оценки условий труда класс напряженности снизился до 3 класса 1 степени вредности, присваиваемого за счет показателей сенсорных нагрузок: плотности сигналов за час работы и числа производственных объектов одновременного наблюдения.

При этом профессиональная деятельность летного состава характеризуется высокими эмоциональными и интеллектуальными нагрузками: значительным умственным напряжением, чрезвычайной ответственностью за обеспечение безопасности полетов, высокой эмоциональной насыщенностью. Поэтому провести полноценную и адекватную оценку напряженности трудового процесса по существующей Методике проведения специальной оценки условий труда для летных и кабинных экипажей невозможно.

В постановлении Правительства РФ от 14 апреля 2014 г. № 290 «Об утверждении перечня рабочих мест в организациях, осуществляющих отдельные виды деятельности, в отношении которых специальная оценка условий труда проводится с учетом устанавливаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти особенностей»

говорится о рабочих местах членов летных и кабинных экипажей воздушных судов гражданской авиации.

Министерством труда и социального развития Российской Федерации были предприняты шаги по разработке проекта подобного приказа [2]. Над проектом работала специально созданная группа специалистов, состоявшая из представителей Министерства транспорта РФ, Росавиации, авиакомпаний и профсоюзов. Окончательный проект приказа до сих пор не согласован, поскольку профсоюзы настаивают на том, что ряд ключевых положений документа требует доработки. При этом стоит отметить, что одним из показателей напряженности трудового процесса была выбрана «Нагрузка на вестибулярный анализатор», которая автоматически присваивает класс вредности 3.2 для членов летного экипажа и 3.1 для членов кабинного экипажа независимо от других факторов.

Однако несмотря на то что данный документ до сих пор не утвержден, руководители ряда авиакомпаний приняли решение о проведении специальной оценки условий труда на соответствующих рабочих местах.

По данным интернет-издания «Охрана труда и безопасность на предприятии» известно, что для проведения специальной оценки условий труда были приглашены «независимые» эксперты в авиакомпании «Сибирь» и «Трансаэро», которые, опираясь на действующее законодательство, смогли присвоить летчикам итоговый класс вредности – 3.1, а бортпроводникам – 2.0 [3]. Сотрудников обязали в сжатые сроки ознакомиться «под роспись» с результатами специальной оценки условий труда под угрозой увольнения.

Работодатели преследуют экономические выгоды вследствие сокращения льгот и компенсаций, однако авиационные профсоюзы пытаются оспорить законность полученных результатов.

Нервно-эмоциональное напряжение и хронический эмоциональный стресс, обусловленные сложностью управления ВС, систематические сдвиги физиологических функций, не соответствующие биологическим ритмам, продолжительная летная нагрузка без полноценного отдыха являются главными причинами развития такого неблагоприятного состояния, как перенапряжение организма пилотов, сопровождающееся снижением у них резервных возможностей физиологических систем. Все это обуславливает развитие у данного контингента общесоматической патологии, в частности, болезней сердечно-сосудистой и нервной систем.

Результаты исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда» (ФГБНУ «НИИ МТ») функционального состояния сердечно-сосудистой системы у членов экипажа рейса Москва – Владивосток с базового аэропорта

Шереметьево и в обратном направлении в процессе выполнения продолжительных полетов (более 8 ч) свидетельствуют о выраженном смещении естественного суточного биологического ритма, что может привести к развитию десинхроноза. Профессиональная деятельность пилотов с их высокой мерой ответственности приводит к существенному повышению уровней системного артериального давления (АД) (систолического и диастолического) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по данным ЭКГ в течение всего рабочего времени. Установленные уровни систолического давления у членов экипажа ВС во время всех этапов полета колебались в пределах от  $130,0 \pm 4,8$  до  $146,7 \pm 4,3$ , а диастолического соответственно от  $83,9 \pm 1,4$  до  $97,7 \pm 2,6$ , которые превышают существующие физиологические нормы рабочего напряжения. Данные нормы, отраженные в Методических рекомендациях по оценке физиологических норм напряжения организма человека, с учетом гендерных различий, при различных видах трудовой деятельности (ФГБНУ «НИИ МТ», 2015), свидетельствуют о том, что систолическое АД должно быть не выше 130, а диастолическое – не выше 80 мм рт. ст.). Полученные результаты уровней АД указывают на состояние перенапряжения организма пилотов в динамике всего рабочего времени.

Особо следует отметить, что у пилотов в наиболее ответственные моменты управления ВС (взлет и посадка) уровни давления находятся в «опасной» зоне и отражают состояние, пограничное гипертонии (систолическое АД превышает 140, а диастолическое – 90 мм рт. ст.). В эти же периоды работы ЧСС, установленная на основе записи электрокардиограммы, достигла у пилотов максимальных своих значений:  $101,3 \pm 1,9$  ÷  $112,7 \pm 4,8$  удара в минуту.

Анализ ЧСС у членов усиленного экипажа ВС в остальные периоды рабочего времени (за исключением взлета и посадки) показал, что в процессе полета по маршруту Москва – Владивосток значения данного показателя соответствуют 2-му уровню рабочего напряжения, а в обратном направлении Владивосток – Москва уровни ЧСС соответствуют уже состоянию перенапряжения. Иными словами, полет в обратном направлении обходится пилотам более дорогой «физиологической ценой».

Таким образом, на основании динамических исследований системы кровообращения можно заключить, что в течение всего рабочего времени (медицинский осмотр, предполетная подготовка, время ожидания вылета, взлет, полет на автопилоте, посадка и послеполетная работа) у членов экипажа ВС наблюдается высокий уровень функционирования систем организма, характерный для состояния перенапряжения, являющегося одной из причин развития общесоматической патологии.

По данным исследований лаборатории физиологии труда ФГБНУ «НИИ МТ» выявлена высокая

связь между развитием общесоматической патологии и уровнем напряженности труда, оцененным по Руководству Р 2.2.20006-05 (Рисунок). При этом у мужчин наблюдается больший, чем у женщин, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. А у женщин — риск развития невротических расстройств.

Установлена связь между интенсивностью различных видов нагрузок и процентом лиц с соматической патологией. Интенсивные интеллектуальные и эмоциональные нагрузки связаны с развитием ишемической ( $r = 0,64$ ;  $r = 0,69$ ) и гипертонической болезнями ( $r = 0,68$ ;  $r = 0,81$ ) ( $p < 0,05$ ). Также имеются данные о значимой связи риска развития психических заболеваний работников с профессиональной деятельностью, протекающей в условиях нарушения режима работы, с высокими интеллектуальными и эмоциональными нагрузками ( $r = 0,789$  ÷  $0,812$ ,  $p < 0,01$ ) [4].

#### Выводы

1. Анализ существующих нормативных документов, сопоставление оценки напряженности трудового процесса по аттестации рабочих мест и специальной оценки условий труда, а также доказанная связь между соматическими патологиями и результатами физиологических исследований свидетельствуют об отсутствии на сегодняшний день научного обоснования проведения специальной оценки условий труда членов летных и cabinных экипажей.

2. Необходимо в кратчайшие сроки доработать проект приказа об утверждении особенностей проведения данной оценки на воздушных судах гражданской авиации с учетом психофизиологических показателей и рисков здоровью.

#### Список литературы

1. Руководство Р 2.2.20006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. М., 2005.

Guide R 2.2.20006-05. Guide on hygienic assessment of factors of working environment and work load. Criteria and classification of working conditions. Moscow, 2005.

2. Об утверждении особенностей проведения специальной оценки условий труда на рабочих местах членов летных и cabinных экипажей воздушных судов гражданской авиации. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420243361> (дата обращения: 09.03.2017).

On approval of the peculiarities of the special assessment of working conditions at the workplaces of members of flight and cabin crews of air vessels of civil aviation. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420243361> (application date: 09.03.2017).

3. Очередной скандал вокруг СОУТ – бортпроводников и летчиков лишили всех льгот. [Электронный ресурс] // Охрана труда и безопасность на предприятии. 2015. № 8. С. 2. URL: <http://escoltasoft.ru/blog/okhrana-truda-i-bezopasnost-na-predpriyatii-8-avgust-15> (дата обращения: 09.03.2017).

Another scandal around the special evaluation of work conditions – flight attendants and pilots are deprived of all privileges. [Electronic source] // Okhrana truda i bezopasnost' na predpriyatii. 2015. № 8. P. 2. URL: <http://escoltasoft.ru/blog/okhrana-truda-i-bezopasnost-na-predpriyatii-8-avgust-15> (application date: 09.03.2017).

4. Демчева Н.К., Чуркин А.А. Выявление групп риска по формированию психических расстройств, связанных с напряженностью трудового процесса // Психическое здоровье. 2012. № 12 (79). С. 90–98.

Demcheva N.K., Churkin A.A. Revealing of risk groups on formation of the mental frustration connected with intensity of labour process // Psikhicheskoe zdorov'e. 2012. № 12 (79). P. 90–98.

Поступила 27.03.2017

## **ASSESSMENT OF CIVIL FLYING PERSONNEL LABOR INTENSITY WITHIN A SPECIAL WORKING CONDITIONS ASSESSMENT**

**Bukhtiyarov I.V., Kalinina S.A., Merkulova A.G.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2017. V. 51. № 6. P. 49–52

*In recent years expert communities have been debating actively issues of assessing civil pilots' working conditions with the focus on job intensity. Objectivity of the assessment of flight and cabin crews job sites can be improved using the evidence of links between a job hazard class determined by labor intensity and objective physiological changes or a long-term decline of occupational health and longevity gathered in aerospace medicine, labor and industrial ecology medicine. The authors give a summary of their recommendation for revision of the labor safety regulations.*

Key words: job intensity, special assessment of pilots' labor, occupational health risks.

## МЕТОДИКИ

УДК 613.6

### МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЕРСНИФИЦИРОВАННОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Драган С.П., Солдатов С.К.

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

E-mail: s.p.dragan@rambler.ru

Тенденции к увеличению случаев профессиональной и профессионально обусловленной заболеваемости, количества ошибочных действий, причиной которых является снижение функциональной надежности персонала, требуют совершенствования методологии гигиенического мониторинга, автоматизации сбора и обработки информации с персонификацией результатов. Показано, что перспективным для реализации в системе персонифицированного гигиенического мониторинга является подход, основанный на санитарно-гигиенической паспортизации объектов – источников потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности и радиочастотной идентификации траектории работника в процессе ее выполнения. Для реализации предлагаемой методологии персонифицированного гигиенического мониторинга на предприятии должно быть создано рабочее место гигиениста, на обмундировании (снаряжении) каждого работника перед началом выполнения профессиональной деятельности должен закрепляться транспондер (RFID-метка), а каждый объект – источник потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности должен быть оборудован параметрическим регистратором. Результаты мониторинга, сопоставленные с изменениями показателей здоровья работников, позволяют решать задачи социально-гигиенического мониторинга: наблюдение, анализ и прогноз состояния здоровья населения и среды обитания человека с определением причинно-следственных связей между состоянием здоровья и воздействием факторов условий профессиональной деятельности для своевременного принятия мер по устранению (минимизации) вредного воздействия. Реализация предлагаемого методологического подхода к персонифицированному гигиеническому мониторингу позволит обеспечить его объективность и персонификацию с минимальными затратами на сбор информации о дозах потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности, получаемых работниками, что имеет существенное значение для обеспечения надежной деятельности и сохранения здоровья работников промышленных производств.

Ключевые слова: гигиенический мониторинг, факторы условий деятельности, персонифицированный мониторинг, медицинская информатика, охрана труда, паспортизация потенциально опасных объектов.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 6. С. 53–56.

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-53-56

Особенностью современных гигиенических исследований является направленность на изучение взаимоотношений в системе «человек – среда» с помощью методов медицины, биологии, экологии, информатики [1-4]. Несмотря на значительное количество исследований влияния факторов условий профессиональной деятельности на здоровье работающего населения, характер и степень их воздействия на организм в большинстве случаев остаются недостаточно выясненными [5, 6].

Отмечаемые тенденции увеличения случаев профессиональной и профессионально обусловленной заболеваемости работников многих профессий, количества ошибочных действий, причиной которых является снижение функциональной надежности профессиональной деятельности персонала, требуют разработки и реализации мероприятий гигиенической оптимизации условий труда [7, 8]. Актуальным остается поиск показателей – индикаторов изменений профессионального здоровья (от единичных реакций до выраженных изменений), возникающих вследствие единичных и кумулятивных эффектов действия факторов условий профессиональной деятельности.

Кроме того, в настоящее время отсутствуют объективные подходы к прогнозированию возможных изменений в состоянии здоровья населения в зависимости от единичных и кумулятивных эффектов воздействия факторов условий профессиональной деятельности. Для проверки, корректировки и обоснования управленческих решений в области охраны труда необходимо накопление объективной информации о закономерностях изменения здоровья

вследствие влияния факторов условий профессиональной деятельности [9–13].

С этой целью реализуется гигиенический мониторинг условий труда, направленный на идентификацию неблагоприятных факторов условий деятельности в интересах установления причинно-следственных связей между воздействием факторов и здоровьем населения для обеспечения его санитарно-эпидемиологического благополучия.

Реализация гигиенического мониторинга сопряжена с необходимостью регулярного сбора и обработки большого объема информации. Поэтому большинство технологий гигиенического мониторинга ориентированы на использование ежегодных показателей, несмотря на то, что выраженные изменения индивидуального и популяционного здоровья, обусловленные влиянием факторов условий профессиональной деятельности, могут происходить за более короткие временные промежутки (кварталы, месяцы, недели, дни).

Очевидно, что для обеспечения объективности гигиенического мониторинга необходима автоматизация обработки его результатов, а для адресного формирования программ сохранения профессионального здоровья работников – *персонификация*.

В последнее время для реализации персонифицированного гигиенического мониторинга используют индивидуальные приборы для измерения дозы фактора условий деятельности, воздействующего на работника за некоторый промежуток времени – *дозиметры*. Помимо широко известных дозиметров, предназначенных для измерения эквивалентной дозы ионизирующего излучения, разработаны дозиметры для измерения эквивалентных доз любых других физических факторов условий деятельности.

Недостатком применения дозиметров в системе персонифицированного гигиенического мониторинга является их дороговизна и, в настоящее время, большие габариты дозиметров, предназначенных для одновременного мониторинга нескольких физических факторов условий деятельности (что создает помехи при выполнении некоторых видов профессиональной деятельности).

Поэтому более перспективным для реализации в системе персонифицированного гигиенического мониторинга является подход, основанный на санитарно-гигиенической паспортизации объектов – источников потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности и радиочастотной идентификации траектории работника при выполнении задач профессиональной деятельности.

*Санитарно-гигиеническая паспортизация объектов* – источников потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности – это система мероприятий по выявлению и учету организаций и их структурных подразделений (цехов, участков, рабочих мест и т.д.), а также

технологических процессов, где работники могут подвергаться воздействию потенциально опасных физических факторов.

В интересах персонифицированного гигиенического мониторинга на предприятии:

- должно быть создано рабочее место гигиениста;

- на обмундировании (снаряжении) каждого работника перед началом выполнения профессиональной деятельности должен закрепляться транспондер (RFID-метка);

- каждый объект – источник потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности, должен быть оборудован параметрическим регистратором.

Рабочее место гигиениста должно быть оборудовано компьютером, обеспечивающим ведение гигиенического регистра, содержащим информацию о дозах физических факторов, получаемых каждым работником в процессе профессиональной деятельности.

*Транспондер* (RFID-метка) – закрепляемая на обмундировании (снаряжении) каждого работника перед началом выполнения профессиональной деятельности. Тип применяемых транспондеров (по рабочей частоте, по источнику питания, по типу памяти, по исполнению) выбирают в зависимости от специфики организаций (структурных подразделений) и от специфики профессиональной деятельности работника. В частности, за работником может быть закреплен уникальный идентификатор (для использования работником изготавливается один или несколько транспондеров с уникальным идентификатором) или же транспондер может выдаваться работнику перед началом деятельности (в этом случае идентификатор транспондера каждый раз связывается с конкретным работником).

*Параметрический регистратор*, устанавливаемый на каждом объекте – источнике потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности, должен обеспечивать:

- фиксацию в реальном времени перемещения нескольких маркированных объектов (работников, имеющих транспондер), либо идентификацию их положения в пространстве;

- расчет в реальном времени интенсивности физического фактора, образующегося при функционировании оборудования (в зависимости от режима функционирования) в точке нахождения каждого фиксируемого объекта;

- передачу комбинации «идентификатор объекта – интенсивность физического фактора» на рабочее место гигиениста по радиоканалу.

Таким образом, при включении оборудования активируется параметрический регистратор, радиус считывания транспондеров (радиус идентификации) которого должен превышать расстояние, на котором

вероятность превышения максимально возможной интенсивности физических факторов, сопровождающих функционирование оборудования, предельно допустимых уровней отлична от нуля.

При идентификации работника (попадании транспондера в зону идентификации) параметрический регистратор обеспечивает расчет в реальном времени интенсивности физического фактора в точке нахождения каждого фиксируемого объекта (работника). Расчет может осуществляться как на основании верифицированных математических моделей физических полей, так и на результатах интерполяции прямых измерений полей физических факторов, полученных при санитарно-гигиенической паспортизации объектов. Частота (дискретность) расчетов определяется для каждого объекта (или для каждого физического фактора, если объект является источником нескольких потенциально опасных физических факторов) в зависимости от специфики решаемых задач.

Результаты «идентификатор объекта – интенсивность физического фактора» передаются на рабочее место гигиениста по радиоканалу в реальном времени или в конце рабочих смен (в зависимости от специфики решаемой задачи). На рабочем месте гигиениста осуществляется ведение гигиенического регистра с определением доз физических факторов, накопленных за любой интересующий период. При одновременном воздействии на работника нескольких потенциально опасных физических факторов по известным методикам [14–16] могут быть оценены медико-биологические эффекты комбинированного воздействия.

Результаты гигиенического мониторинга, сопоставленные с изменениями показателей здоровья работников, позволят решать задачи социально-гигиенического мониторинга: наблюдение, анализ, оценку и прогноз состояния здоровья населения и среды обитания человека с определением причинно-следственных связей между состоянием здоровья и воздействием факторов условий профессиональной деятельности для своевременного принятия мер по устранению (минимизации) вредного воздействия.

#### Выводы

Реализация изложенного методологического подхода к персонифицированному гигиеническому мониторингу позволит обеспечить его объективность и персонификацию с минимальными затратами на сбор информации о дозах потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности, получаемых работниками, что имеет существенное значение для обеспечения надежной деятельности и сохранения здоровья работников промышленных производств.

#### Список литературы

1. Креймер М.А. Социально-гигиенический мониторинг и направления его совершенствования // Гигиена и санитария. № 5. 2006. С. 56–58.
2. Рабегин А.А., Груничева Т.П. Социально-гигиенический мониторинг – элемент управления общественным здоровьем // Здравоохранение Российской Федерации. № 3. 2003. С. 31–32.
3. Рабегин А.А., Груничева Т.П. Socio-hygienic monitoring – element of public health management // Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii. № 3. 2003. P. 31–32.
4. Алибекова И.В., Тенетилова Л.А., Лактионов К.С. Безопасность труда в строительстве и разработка метода экспресс мониторинга условий труда // Образование, наука и производство. Т. 16. № 3. 2016. С. 42–48.
5. Алибекова И.В., Тенетилова Л.А., Лактионов К.С. Safety in construction and the development of a method for rapid monitoring of working conditions // Obrazovanie, nauka i proizvodstvo. V. 16. № 3, 2016. P. 42–48.
6. Кузнецова М.Н. Мониторинг условий труда и опасных и вредных факторов на предприятиях регионов Российской Федерации // Вестник Воронежского гос. универ. Серия: Экономика и управление. № 1. 2012. С. 91–96.
7. Кузнецова М.Н. Monitoring of working conditions and hazardous and harmful factors at enterprises of the regions of the Russian Federation // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Ekonomika i upravlenie. № 1. 2012. P. 91–96.
8. Онищенко Г.Г. Социально-гигиенический мониторинг в Российской Федерации: проблемы и задачи // Гигиена и санитария. № 6. 2006. С. 3–7.
9. Онищенко Г.Г. Socio-hygienic monitoring in the Russian Federation: problems and tasks // Gigiena i sanitariya. № 6. 2006. P. 3–7.
10. Беляев Е.И., Фокин М.В., Калиновская М.В. Социально-гигиенический мониторинг: проблемы в связи с развитием медицины окружающей среды // Там же. № 1. 2006. С. 6–7.
11. Беляев Е.И., Фокин М.В., Калиновская М.В. Socio-hygienic monitoring: problems in connection with the development of environmental medicine // Ibid. № 1. 2006. P. 6–7.
12. Ушаков И.Б., Володин А.С., Чикова С.С., Зуева Т.В. Медицинские аспекты защиты здоровья населения от вредного воздействия факторов окружающей среды // Там же. № 6. 2005. С. 29–34.
13. Ушаков И.Б., Володин А.С., Чикова С.С., Зуева Т.В. Medical aspects of protecting public health from the harmful effects of environmental factors // Ibid. № 6. 2005. P. 29–34.
14. Пономаренко В.А., Солдатов С.К., Филатов В.Н., Богомолов А.В. Обеспечение персонифицированной акустической защиты авиационных специалистов (практические аспекты) // Воен.-мед. журн. 2017. Т. 338. № 4. С. 44–50.

*Ponomarenko V.A., Soldatov S.K., Filatov V.N., Bogomolov A.V.* Provision of personalized acoustic protection of aviation specialists (practical aspects) // *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2017. V. 338. № 4. P. 44–50.

9. Способ персонифицированного мониторинга условий труда: Патент 2617598 Российская Федерация. № 2016121643/9; заявлен 01.06.16; опубликован 25.04.17. Бюллетень № 12.

The method of personified monitoring of working conditions: Patent 2617598 Russian Federation. № 2016121643/9; declared 01.06.16; published Apr. 25.17. Bulletin № 12.

10. *Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А.* Автоматизация персонифицированного мониторинга условий труда // *Автоматизация. Современные технологии*. № 3. 2015. С. 6–8.

*Bogomolov A.V., Kukushkin Yu.A.* Automation of personalized monitoring of working conditions // *Avtomatizatsiya. Sovremennye tekhnologii*. № 3. 2015. P. 6–8.

11. *Фадин И.М., Фадин С.И., Сидоров В.Н.* Автоматизированный мониторинг физических опасных и вредных производственных факторов // *Безопасность жизнедеятельности*. № 8. 2009. С. 51–53.

*Fadin I.M., Fadin S.I., Sidorov V.N.* Automated monitoring of physical hazardous and harmful production factors // *Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. № 8. 2009. P. 51–53.

12. *Солдатов С.К., Богомолов А.В., Драган С.П., Кукушкин Ю.А.* Средства и методы персонифицированного акустического мониторинга // *Газовая промышленность*. № 7. 2015. С. 79–81.

*Soldatov S.K., Bogomolov A.V., Dragan S.P., Kukushkin Yu.A.* Means and methods of personalized acoustic monitoring // *Gazovaya promyshlennost'*. № 7. 2015. P. 79–81.

13. *Крысов И.С., Сердюк В.С.* Индикаторы условий труда как элемент мониторинга // *Динамика систем, механизмов и машин*. № 3. 2009. С. 345–350.

*Krysov I.S., Serdyuk V.S.* Indicators of working conditions as an element of monitoring // *Dinamika sistem, mekhanizmov i mashin*. № 3. 2009. P. 345–350.

14. *Жиляев Е.Г., Карпов В.Н., Ушаков И.Б., Попов В.И.* Многофакторное планирование и анализ в медико-биологических исследованиях. Воронеж, 2000.

*Zhilyaev E.G., Karpov V.N., Ushakov I.B., Popov V.I.* Multifactorial planning and analysis in biomedical research. Voronezh, 2000.

15. *Ушаков И.Б.* Комбинированные воздействия в экологии человека и экстремальной медицине. М., 2003.

*Ushakov I.B.* Combined effects in human ecology and extreme medicine. Moscow, 2003.

16. *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 operator functional states. Moscow, 2010.

Поступила 30.06.2017

## **METHODOLOGICAL FUNDAMENTALS OF PERSONIFIED HYGIENE MONITORING**

**Ushakov I.B., Bogomolov V.V., Dragan S.P., Soldatov S.K.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2017. V. 51. № 6. P. 53–56

*Trends in incidence of occupational and work-related diseases, frequency of misactions for the reason of degraded functional reliability call for enhancement of the methods of hygiene monitoring, automatization of data collection and processing, and personification of results. It appears that the prospective approach to personified monitoring will be sanitary and hygiene categorization of objects as sources of potentially harmful physical factors of professional environment and radio-frequency identification of worker's trajectory during work activity. Personified hygiene monitoring in industry implies a hygienist on the staff, RFID tags attached to working cloths before shift and parametric recorders in areas with potentially hazardous environment. Juxtaposition of the monitoring data and changes in workers' health will serve to assessment and prediction of both the population and environmental health and establishment of cause-effect relations between health state and professional exposure in order to take timely measures for minimization of the latter. The proposed methodological approach will impart objectivity to hygiene monitoring and allow its personification at the least cost of information about doses received by workers.*

Key words: hygiene monitoring, factors of professional environment, personified monitoring, medical informatics, labor safety, categorization of potentially hazardous objects.

## ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

УДК 613.693(091)

### Б.Б. ЕГОРОВ – ПЕРВЫЙ В МИРЕ ВРАЧ-КОСМОНАВТ

Орлов О.И., Белаковский М.С., Пономарева И.П., Самарин Г.И.

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

E-mail: info@imbp.ru

DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-6-57-63



Борис Борисович Егоров (26 ноября 1937 г., Москва, СССР – 12 сентября 1994 г., Москва, Россия) – советский летчик-космонавт СССР № 9 и 13 в мире, Герой Советского Союза (1964), полковник медицинской службы, доктор медицинских наук (1979), профессор (1984), академик Международной академии астронавтики.

Родился 26.11.1937 г. в Москве в семье известного нейрохирурга, академика Академии медицинских наук СССР, директора НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Бориса Григорьевича Егорова. Его мать – Анна Васильевна Егорова, девичья фамилия Скородумова – врач-окулист, умерла, когда сыну было 14 лет. При жизни она стала одним из основателей советской офтальмоневрологии.

После окончания московской школы в 1955 г. юноша решил пойти по стопам родителей и поступил на лечебный факультет 1-го Московского

медицинского института им. И.М. Сеченова. На старших курсах заинтересовался космической медициной (КМ). В 1960 г. поступил работать лаборантом в Центр подготовки космонавтов (ЦПК), в котором были начаты работы по этой проблеме. Проработав в ЦПК несколько месяцев, Борис Борисович был переведен в Государственный научно-исследовательский испытательный институт авиационной и космической медицины (ГНИИАиКМ) МО СССР на должность врача-лаборанта. В 1961 г. Б.Б. Егоров окончил институт, получил диплом по специальности «Лечебное дело» и стал младшим научным сотрудником. В том же году был призван в ряды Советской армии и проходил службу в вышеупомянутом институте. Он был не чужд спорту – играл в шахматы, увлекался подводным плаванием, водными лыжами, посещал бассейн. Молодой врач, пройдя парашютную подготовку, был зачислен в группу по оказанию медицинской помощи на месте посадки космонавтов. В составе этой группы Б.Б. Егоров также дежурил и во время посадки Ю.А. Гагарина, в одном из резервных мест приземления.

В октябре 1962 г. Б.Б. Егоров написал рапорт о включении в группу врачей-космонавтов, однако он не был зачислен. Тем не менее Борис Борисович прошел курс тренировок и подготовки к полету человека в космос и активно включился в научно-исследовательскую работу в данной сфере. В результате еще до полета на космическом корабле (КК) им было опубликовано 10 научных работ.

В связи с созданием в октябре 1963 г. в Министерстве здравоохранения СССР (Третье Главное управление) Института космической биологии и медицины (ныне Институт медико-биологических проблем РАН) постановлением правительства было принято решение о прикомандировании к нему специалистов Института биофизики Минздрава СССР и ГНИИАиКМ. В январе 1964 г. вместе с большой группой специалистов ГНИИИА и КМ был прикомандирован и лейтенант медицинской службы Б.Б. Егоров.

Весной 1964 г. Б.Б. Егоров, пройдя ряд медицинских осмотров, был зачислен в группу подготовки врачей-космонавтов к космическому полету (КП). К полету готовились 3 врача: Б.Б. Егоров, В.Г. Лазарев и А.В. Сорокин. Экипаж отбирался сложно. 24 сентября маршал авиации С.И. Руденко от имени ВВС дал согласие на экипаж в составе В.М. Комарова, К.П. Феоктистова, Б.Б. Егорова.

4 октября 1964 г. космонавты прилетели на космодром, а 9 октября (за 3 дня до старта) официально был объявлен экипаж на заседании госкомиссии. Можно отметить, со слов руководителя подготовки первых советских космонавтов Н.П. Каманина, что комплектование экипажа корабля «Восход» было самым трудным и болезненным за все время пилотируемых полетов. Этого и следовало ожидать, так как к объективным показателям впервые проявились ведомственные интересы, поскольку это был первый многопрофильный по специализации экипаж. В какой-то степени разрешить конфликтную ситуацию помог сам Борис Борисович. Дело в том, что в «шарике» «Восход» было очень тесно. От скафандров отказались, прежде всего, потому, что 3 человек в скафандрах очень трудно было разместить. Фигура Бориса оказалась оптимальной: он отлично вписывался в «шарик».

Уже менее чем через год после создания ИМБП играл ведущую роль в подготовке и проведении КП, и ученый совет института рекомендовал Б.Б. Егорову заняться изучением влияния невесомости на вестибулярный аппарат и организм человека в целом.

12 октября 1964 г. на первом трехместном пилотируемом космическом корабле (КК) «Восход» экипаж: командир корабля летчик-космонавт, инженер полковник Владимир Михайлович Комаров; научный сотрудник-космонавт кандидат технических наук Константин Петрович Феоктистов и первый в мире врач-космонавт Борис Борисович Егоров – полетели в космос на КК «Восход».

Б.Б. Егоровым была реализована программа научных медико-биологических исследований, которая включала:

- изучение функционального состояния центральной нервной системы и работоспособности членов экипажа на различных этапах полета;
- изучение влияния комплекса факторов КП на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и систему крови;
- исследование внешнего дыхания и энерготрат в условиях невесомости;
- исследование функционального состояния системы анализаторов, и прежде всего вестибулярного и зрительного, в условиях невесомости;
- оценку эффективности системы жизнеобеспечения в полете и системы возвращения корабля на Землю.

Присутствие на борту врача позволило ввести такие методики, как забор проб крови для биохимических и морфологических исследований, определение порогов чувствительности вестибулярного анализатора путем раздражения гальваническим током, определение величины артериального давления по Короткову и т.д.

Это был самый счастливый день в жизни Б.Б. Егорова. «Разве забудешь такой день, – пишет Борис Борисович, – забудешь космодром и утро старта, объятия друзей, их сердечные напутствия, пожелания счастливого пути!» Нарботанный Б.Б. Егоровым научный материал стал еще одним шагом в понимании влияния космоса на человека.

Наблюдения позволили оборудовать будущие скафандры и корабли таким образом, чтобы космонавты оставались в хорошем здравии, безопасности, а также могли работать в более комфортных условиях. Б.Б. Егорову во время полета в космос удалось собрать очень ценный в научном отношении материал. Вот та оценка полета, которую дает сам врач-космонавт: «На корабле “Восход” мы изучали действие факторов космического полета на вестибулярный аппарат – орган чувств, реагирующий на изменения положения тела в пространстве. Все это пришлось на себе испытать. В результате – очень интересный большой фактический материал, помогающий расширить и уточнить выдвинутые ранее гипотезы». Во время полета, в условиях невесомости, Б.Б. Егоров отмечал показания приборов, которые характеризовали физиологическое состояние космонавтов. Б.Б. Егоров писал: «На борту «Восхода» и для врача немало нашлось работы – необычайно интересной, помогающей сейчас создавать еще больший комфорт нашим друзьям «очередникам» космонавтам. Будут среди них, конечно, и врачи...»

«Рубины» (позывной экипажа) приступили к выполнению программы полета. Помимо указанной выше программы, целями полета являлись: испытание нового многоместного космического пилотируемого корабля; исследования работоспособности и взаимодействия в полете группы космонавтов, состоящей из специалистов в различных областях науки и техники; проведение научных физико-технических исследований в условиях КП; продолжение изучения влияния различных факторов КП на человеческий организм и проведение медико-биологических исследований. Эти исследования проводились с помощью установленной на борту аппаратуры при непосредственном участии научного сотрудника-космонавта и врача-космонавта Б.Б. Егорова. На 1-м витке он провел медицинский контроль экипажа, затем все позавтракали. На 2-м витке космонавты передали приветствие участникам Олимпиады в Токио. На 3-м и 4-м витках проводили физиологические исследования: измеряли



Главный конструктор С.П. Королев с экипажем КК «Восход» перед полетом. Космодром Байконур, 1964 г. (фото из фондов Государственного музея истории космонавтики им. К.Э. Циолковского)





1.10.1964 г. Жители Москвы встречают членов экипажа КК «Восход» (слева направо): Константин Феоктистов, Владимир Комаров, Борис Егоров (фото РИА «Новости»)



01.11.1964 г. Летчики-космонавты СССР (в первом ряду слева направо): Павел Попович, Борис Егоров, Валентина Николаева-Терешкова, Владимир Комаров, Константин Феоктистов. Во втором ряду (слева направо): Герман Титов, Юрий Гагарин, Валерий Быковский, Андриян Николаев (фото РИА «Новости»)

артериальное давление, легочную вентиляцию, были взяты мазки крови, специальными таблицами исследовалась работоспособность. На 4-м витке космонавты обедали. Затем, согласно плану полета, В.М. Комаров попытался уснуть. К.П. Феоктистов и Б.Б. Егоров несли вахту, вели переговоры с Землей и выполняли эксперименты. Врач-космонавт исследовал сердечно-сосудистую систему и вестибулярный аппарат сначала у себя, потом у К.П. Феоктистова... На 7-м и 8-м витках состоялся телевизионный сеанс связи. На Земле впервые увидели лица космонавтов, члены госкомиссии смогли с ними пообщаться.

Безусловно, деятельность коллектива исследователей в условиях КП при обеспечении взаимоконтроля и взаимопомощи и распределения обязанностей принесли большой успех в исследовательских работах. Это был действительно коллектив специалистов-исследователей. Этим полетом наша страна открыла новый этап в развитии космонавтики, в исследовании космического пространства, а также в развитии космической медицины.

Посадка корабля произошла через 24 ч и 17 мин. «...Она была мягкой, но шар перевернулся, и мы повисли на ремнях вверх ногами, – вспоминал К.П. Феоктистов. – Ближе к люку был Володя Комаров, он вылез первым, затем Борис и последним я...»

С перелетом в Москву была заминка. Когда закончилось послеполетное медицинское обследование на «площадке № 17», Н.С. Хрущев уже был снят со всех постов. 19 октября космонавтов в Москве встречали Л.И. Брежнев, А.Н. Косыгин, Н.В. Подгорный.

В своей книге «На тропах Вселенной» В.И. Яздовский так отметил это событие: «...В этом полете было достигнуто наиболее целесообразное сочетание космонавтов с точки зрения их специальностей. Это был действительно коллектив специалистов-исследователей. Этим полетом наша страна открыла новый этап в развитии космонавтики, в исследовании космического пространства, а также в развитии космической биологии и медицины». Для медиков, участвующих в обеспечении КП, полет первого врача в космос был знаменательным событием.

Впервые в космос полетел многоместный корабль с 3 представителями разных профессий. Раньше врачи контролировали состояние космонавта с помощью лишь телеметрических исследований. Это методы надежные, но, когда рядом с пилотом есть врач, информацию получаем исчерпывающую, так как объем телеметрической информации дополняется личными наблюдениями специалиста. Контроль за состоянием здоровья членов экипажа – главная задача Б.Б. Егорова в полете. Он первый в мире врач, непосредственно изучавший в условиях КП действие на организм человека невесомости и других факторов полета. Полетный материал был проанализирован специалистами ИМБП. Борису

Борисовичу были созданы все условия для его работы и сравнения с изучением функции вестибулярного анализатора в модельных экспериментах.

После полета Б.Б. Егоров продолжил работу в Институте медико-биологических проблем в должностях заведующего лабораторией, и.о. заведующего сектором, заведующего отделом.

В 1967 г. Б.Б. Егоров защитил кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые особенности афферентных связей нейронов вестибулярных ядер».

Одному из авторов этой статьи (Г.И. Самарину) посчастливилось работать под научным руководством Б.Б. Егорова при поступлении в аспирантуру с 1968 по 1971 г. «Я смог узнать, что из себя представляет этот "небожитель", космонавт (а в то время это слово вызывало преклонение для обычного человека). Оказалось, что это очень добрый и отзывчивый человек. Одновременно, несмотря на молодость, это был вдумчивый, с большим кругозором и наличием большого количества идей в различных направлениях космической медицины. В частности, мне было предложено заняться вопросом развития у космонавтов космической формы болезни движения (кинетозами). Б.Б. Егоровым была выдвинута гипотеза о нарушении парной работы вестибулярного анализатора и, в частности, асимметрии его рецепторного аппарата. Эта гипотеза остается актуальной и сегодня, во многих научных статьях, как отечественных, так и зарубежных, имеются ссылки на авторство Б.Б. Егорова».

С 1973 г. Б.Б. Егоров начал активно работать в области направленного биосинтеза физиологически активных соединений с использованием культивируемых клеток человека и животных. Его оригинальные исследования явились фундаментом для создания этого нового и чрезвычайно перспективного направления в области медицинской биотехнологии.

Сочетая большую организационную работу по медицинскому обеспечению (МО) КП с научными исследованиями, Б.Б. Егоров изучил основы функциональных изменений и особенности клеточной регуляции тканей целостного организма в условиях полета. Он занимался не только исследованиями состояния человека в условиях невесомости, но и в области биомедицинских технологий, изучал сферу регенерации тканей. Этому была посвящена его докторская диссертация «Теоретические основы и система управления состоянием человека в условиях невесомости» (1979). В 1984 г. Борису Борисовичу было присвоено звание профессора по специальности «Физиология человека и животных».

Б.Б. Егоров внес большой вклад в развитие отечественной космической медицины и биологии, явившись признанным специалистом в молекулярной биологии и физиологии клетки. Его концепция о дисбалансе сенсорных элементов вестибулярного

аппарата в условиях невесомости, лежащем в основе расстройств вестибулярной системы, явилась основой для разработки средств и методов противодействия развития синдрома укачивания в КП.

Борис Борисович совмещал исследования в области молекулярной биологии и биотехнологии с руководством крупными космическими проектами. В 1965–1966 гг. он возглавлял работы по подготовке и проведению экспериментов на первом в мире длительном (22 дня) полете КК «Космос-110» с собаками Ветерок и Уголек. В 1968–1974 гг. по организации системы МО создаваемых орбитальных станций «Салют»; в 1975 г. – по реализации программы МО первого совместного советско-американского космического полета «Союз – Аполлон», а в 1975–1979 гг. являлся научным руководителем созданного при его непосредственном участии Центра управления медицинским обеспечением космических объектов. В отряде космонавтов официально оставался до 1982 г., но подготовку к полетам в космос не проходил и в экипажи не назначался.

В 1964–1984 гг. работал в ИМБП, возглавляя различные лаборатории и отделы.

Профессор Б.Б. Егоров был одним из создателей и первым директором (1984–1992) Научно-исследовательского института биомедицинской технологии, преобразованного в 1988 г. в Научно-производственный центр медицинской биотехнологии МЗ СССР. Исследования, проводимые под руководством Б.Б. Егорова, были посвящены изучению молекулярных механизмов регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и управляемой регенерации тканей, работам по направленному изменению свойств перевиваемых клеточных линий для создания сверхпродуцентов физиологически активных веществ на основе амплификации части природного генома, а также методами генетической инженерии. Примерами успешного решения задач получения физиологически активных соединений на этой основе является создание технологий производства современных тромболитических препаратов – урокиназы и проурокиназы, а также продуцента эритропоэтина на основе культивирования клеток млекопитающих.

Большой научный и практический интерес представляет выдвинутая Борисом Борисовичем концепция о специфических регенераторных белках, стимулирующих созревание клеток-предшественников при нарушении функции или гибели зрелых клеток, которая открывает подходы к созданию лекарственных препаратов нового поколения. Теоретические предпосылки и предварительные результаты работы в этом направлении были доложены профессором Б.Б. Егоровым на сессии АМН СССР в 1988 г., посвященной вопросам молекулярной биологии и биотехнологии.

Борис Борисович автор более 120 научных работ, 18 авторских свидетельств, 16 изобретений,

2 рацпредложений. Под его руководством защищено 7 кандидатских диссертаций.

В последние годы своей жизни Б.Б. Егоров являлся членом Научного совета по Государственной научно-технической программе «Новейшие методы биоинженерии» Госкомитета по науке и технике АН СССР, членом Совета по молекулярной биологии и медицинской биотехнологии АМН СССР, членом Межведомственного совета по молекулярной биологии и биотехнологии при Госкомитете по науке и технике Президиума АН СССР, членом Биотехнологического совета АН СССР и членом Совета по молекулярной биологии и биотехнологии Министерства здравоохранения СССР и АМН СССР.

Награды: орден Ленина и медаль «Золотая Звезда» Героя Советского Союза, орден Трудового Красного Знамени и 9 медалей.

Борис Борисович посетил многие страны. В 1965 г. его избрали доктором медицины Берлинского университета им. Гумбольдта. Был награжден орденом Знамени ВНР, Героя ДРВ, в Болгарии ему вручили медаль «25 лет Народной власти».

Именем первого врача-космонавта назван астероид 8450 и кратер на противоположной стороне Луны. Почетный гражданин городов Калуга, Клермон-Ферран (Франция) и Дебрецен (Венгрия). В Волгоградской области в Камышине улица названа именем Бориса Борисовича. Его имя носит одна из московских школ.

Б.Б. Егоров скончался 12 сентября 1994 г. в Москве и похоронен на Новодевичьем кладбище. Друзья и коллеги Б.Б. Егорова высоко ценили его высокие человеческие качества, талант ученого, мужество космонавта, доброту, отзывчивость и личное обаяние.

В заключение приводим слова космонавта А.С. Елисеева, которые как нельзя лучше характеризуют то поколение первопроходцев космоса, к которому принадлежит Б.Б. Егоров: «...Как много всего произошло! Какой путь позади! Сколько событий! Кажется, совсем недавно мы даже не помышляли о том, что в космос может полететь человек, а сейчас люди там работают непрерывно, почти как на наземной научной станции. И регулярный транспорт туда уже налажен. А сколько труда было во все это вложено! Тысячи людей посвятили себя освоению космоса. Некоторые даже отдали жизнь во имя этого. В памяти весь этот путь спрессован во времени, и теперь кажется, будто все происходило очень быстро. Только глядя на календарь, понимаешь, что лет пролетело немало. И самое интересное, наверное, уже за спиной. Осталось лишь вспоминать о нем.

Сейчас вокруг все другое. Другая жизнь. Молодые смотрят на нас как на людей, передавших эстафету. И это вполне понятно. Мы были такими же... У них другие кумиры. А мы сохраним преданность своим кумирам и интересам. Мне по-прежнему

нравится жизнь, которой мы жили, и я с удовольствием бы ее повторил...»

Действительно, с уходом каждого ученого, в частности специалиста по космической биологии и медицине, мы безвозвратно теряем много незавершенного и интересного.

Поступила 12.10.2017

**B.B. EGOROV – FIRST IN THE WORLD  
COSMONAUT-PHYSICIAN**

**Orlov O.I., Belakovsky M.S., Ponomareva I.P.,  
Samarin G.I.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2017. V. 51. № 6. P. 57–63

УДК 613.693:331.101.1+159.9.1(047)

## **УЧЕТ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА В АВИАЦИИ И КОСМОНАВТИКЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ)**

**Нестерович Т.Б., Козлова Н.М.**

Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)

E-mail: kaf702@mail.ru

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2017-51-6-64-66

История отечественной эргономики по-прежнему нуждается в изучении, систематизации и бережном отношении к данным и закономерностям, полученным на этапе ее становления и развития. В этой связи конференция, посвященная становлению в стране инженерно-психологических и эргономических исследований авиакосмической направленности, заслуживает внимания научного сообщества.

Научно-практическая конференция состоялась в Москве 3 марта 2017 г. в Научно-исследовательском испытательном центре (авиационно-космической медицины и военной эргономики) Центрального научно-исследовательского института Военно-воздушных сил. Участники конференции представляли Межрегиональную эргономическую ассоциацию России, Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет), Московский вертолетный завод им. М.Л. Миля, Летно-исследовательский институт им. М.М. Громова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Институт психологии Российской академии наук, Военно-научный комитет Генерального штаба Вооруженных Сил Российской Федерации, Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики), Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова и другие организации и учреждения. Председателем организационного комитета и научным руководителем конференции являлся доктор медицинских наук, кандидат психологических наук, профессор А.А. Меденков.

В его докладе, посвященном становлению системных инженерно-психологических и эргономических исследований в авиации и космонавтике, отмечалось, что именно 3 марта 1967 г. в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины была установлена штатная структура научных отделов, ориентированная на проведение системных психофизиологических и инженерно-психологических

исследований в авиации и космонавтике. Проведение этих исследований в институте возлагалось на отдел Г.М. Зараковского. Перед отделом стояла задача системного изучения психофизиологической структуры деятельности летчиков, космонавтов и специалистов управления полетами и оценки их возможностей принимать решения для обоснования рекомендаций, вытекающих из закономерностей переработки информации человеком с учетом влияния факторов полета и условий труда.

Решение этой задачи обеспечивалось проведением комплексных исследований психофизиологических особенностей деятельности летного состава при различных видах боевого применения, содержания и структуры информационной подготовки и принятия решений летчиком и штурманом и психофизиологических механизмов пространственной ориентировки в полете. Материалы исследований использовались для обоснования способов отображения полетной информации, в том числе на авиаторизонте, разработки рекомендаций по обучению летного состава и авиационных специалистов и научно-методических основ инженерно-психологического проектирования летной деятельности.

Разработанные методы формирования и поддержания работоспособности человека-оператора апробировались по отношению к летно-подъемному составу и авиационным специалистам, в том числе к лицам группы управления полетами, оперативному составу командных пунктов управления авиацией и специалистам по управлению воздушным движением. Использование унифицированных методик оценки функционального состояния человека-оператора и качества его работы позволяло накапливать, обобщать и сравнивать данные, полученные при изучении деятельности специалистов разных категорий и в различных условиях.

На конференции отмечалось, что профессиональная надежность летного состава во многом определяется эффективностью учета психофизиологических закономерностей, характеристик и

возможностей человека и влияния факторов полета на функциональное состояние и психофизиологическую надежность летчика. При этом подчеркивалось, что условием повышения психофизиологической надежности летчика в осложненных условиях полета является обеспечение его ситуационной осведомленности и пространственной ориентировки в полете. В связи с этим необходимы современные тренажеры для выработки навыков пространственной ориентировки и оценки обстановки и принятия решения о действиях при возникновении нештатных ситуаций. Для повышения профессиональной надежности летного состава маневренной авиации необходимы регулярные тренировочные вращения на центрифуге, «подъемы» летчика в барокамере, обучение летчиков распознаванию гипоксического состояния, их полноценное медико-психологическое и социальное обеспечение, восстановление функционального состояния после полетов и оценка индивидуальной готовности к выполнению полетов различной сложности и воздействию факторов полета. Реализация этих предложений способствует существенному повышению психофизиологической надежности летчика в полете и эффективному использованию его индивидуальных ресурсов и резервов в интересах выполнения полетного задания и обеспечения безопасности полетов.

В докладах конференции отмечалась важная роль Г.М. Зараковского и его сотрудников в обосновании методологии системного учета ресурсов, характеристик и возможностей человека при проектировании профессиональной деятельности летного состава и космонавтов. Составной частью этой методологии стали анализ и оценка проектируемой деятельности с позиций соответствия ресурсов, характеристик и возможностей человека требованиям к ее качеству, своевременности и продолжительности выполнения. Реализация этой методологии сделала возможным обобщение материалов инженерно-психологических и эргономических исследований и подготовку ведомственного руководства по инженерной психологии Военно-воздушных сил и руководства по эргономическому обеспечению создания и эксплуатации авиационной и космической техники. Эти документы стали организационной и методологической основой системы комплексного учета ресурсов, психофизиологических характеристик и возможностей летного состава и космонавтов в интересах повышения эффективности и надежности их профессиональной деятельности.

Значительный вклад в становление и развитие системы обеспечения профессиональной надежности летного состава и космонавтов внес В.А. Бодров. Он много сделал для того, чтобы Государственный научно-исследовательский испытательный институт авиационной и космической медицины являлся не только центром развития

авиационной и космической медицины, но и становления отечественной авиационной инженерной психологии и эргономики. Этому во многом способствовало то обстоятельство, что в институте работали специалисты с психологическим видением проблем обеспечения безопасности полетов за счет учета психологии летчика как при его подготовке к полетам, так и при проектировании средств отображения информации, органов управления и кабины в целом. Одной из таких ярких личностей была Н.Д. Завалова. В издании «Деятели авиационной и космической медицины и психофизиологии» отмечается ее вклад в разработку концепций человеческого фактора и активного оператора, широко используемых при обосновании медико-технических требований к средствам отображения информации и органам управления летательных аппаратов. Одним из ярких представителей отечественной авиационной психофизиологии был Н.И. Фролов. В институте он возглавлял направление психофизиологических исследований профессиональной деятельности летчика и был ведущим специалистом в области психофизиологии летного труда благодаря фундаментальным работам в области утомления летного состава, переучивания на новую авиационную технику, оценки функциональной готовности летчика к полету и его функционального состояния при перегрузках, а также медицинского обеспечения полетов.

В истории исследований психофизиологических особенностей деятельности и функционального состояния космонавтов яркий след оставил Л.С. Хачатурьянц. Выполненные под его руководством исследования стали основой для обоснования, разработки и практического использования методов и средств динамического контроля и коррекции функционального и эмоционального состояния космонавтов, оценки напряженности их физической и психической деятельности в процессе полета. На основании материалов исследований, полученных в естественных и лабораторных условиях, была создана психическая модель невесомости для использования при моделировании космического полета. Эта модель в дальнейшем широко применялась для обоснования рекомендаций по поддержанию работоспособности космонавтов.

Интерес у участников конференции вызвали обобщенные данные об эффективности практического учета психофизиологических возможностей человека при создании и эксплуатации авиационной и космической техники. Учет человеческого фактора в авиации и космонавтике оказался эффективным и позволил существенно повысить безопасность полетов и качество учебно-боевой подготовки летного состава. Представленные данные свидетельствовали о целесообразности организации системного учета психофизиологических

характеристик и возможностей человека на основе межведомственных планов и программ использования потенциала и ресурсов человека в авиации и космонавтике. Подготовка и реализация таких планов и программ является условием обеспечения конкурентоспособности отечественной авиакосмической техники и повышения безопасности полетов.

Выступления участников конференции показали, что создание авиационной техники пятого поколения невозможно без проведения эргономических исследований в интересах обеспечения психофизиологической надежности летного состава и авиационных специалистов. Но для этого необходимо формировать новую методологию учета психофизиологических характеристик и возможностей человека в авиации, основанную на современных реалиях экономики. Необходимым условием формирования такой методологии рассматривались исследования по разработке методов, средств и технологий учета человеческого фактора при проектировании авиационной техники, обоснование требований к средствам и условиям летного труда и оценка их выполнения в процессе создания, испытаний и эксплуатации авиационной техники. Кроме того, представлялся важным анализ психофизиологических характеристик и возможностей человека, в том числе в интересах создания технических средств и методов обучения летного состава, а также разработка требований к техническим средствам обучения, программам подготовки и оценки готовности летного состава к полетам и к экстремальным ситуациям.

В методологии системного формирования и поддержания работоспособности летчика важную роль играет восстановление психофизиологической надежности летчика в процессе реабилитации и функционирования механизмов регуляции нервно-психической и мотивационно-волевой активности организма в условиях воздействия неблагоприятных факторов полета.

Конференция завершилась проведением круглого стола «Актуальные проблемы развития эргономики в современных условиях». Активное участие в обсуждении на нем проблем развития эргономики в современных условиях приняли Е.А. Бурцева, Ю.А. Гольцев, И.Е. Дорошенко, А.В. Евдокимов, В.А. Ершов, Н.Н. Зацарный, В.М. Звоников, Р.К. Киселев, Ю.Н. Коробков, Э.А. Козловский, В.В. Козлов, И.Е. Крюкова, А.А. Обознов, А.А. Поспелов, О.Н. Рыбников, Н.В. Третьяков, А.В. Чунтул и А.В. Шакула.

Завершилась конференция принятием решения. Основными положениями решения являлись оценка состояния и направлений эргономических исследований в авиации и космонавтике и предложения по их развитию в интересах создания современной авиакосмической техники, обеспечивающей безопасность полетов и повышение эффективности и надежности профессиональной деятельности летчика и космонавта за счет учета психофизиологических характеристик и возможностей человека в авиации и космонавтике.

Поступила 14.06.2017

#### **CONSIDERATION OF HUMAN PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND RESOURCE IN AVIATION AND COSMONAUTICS (ACCORDING TO THE MATERIALS OF A THEORETICAL AND PRACTICAL CONFERENCE)**

**Nesterovich T.B., Kozlova N.M.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2017. V. 51. № 6. P. 64–66

## **УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». 2017. Т. 51. №№ 1–6**

К 50-летию журнала «Авиакосмическая и экологическая медицина», № 1 (5)

### **Обзоры**

*Галичий В.А.* Сезонный фактор в проявлениях сердечно-сосудистой патологии, № 1 (7)

*Козловская И.Б.* Гравитация и позно-тоническая двигательная система, № 3 (5)

*Котовская А.Р.* Переносимость человеком перегрузок в космических полетах и искусственная гравитация, № 5 (5)

*Рожкова Г.И., Малых Т.Б.* Современные аспекты стандартизации визометрии, № 6 (5)

### **Экспериментальные и общетеоретические исследования**

*Баранцева М.Ю., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А., Кварацхелия А.Г., Мухамедиева Л.Н.* Анатомо-морфологические характеристики групповых лимфоидных узелков тонкой кишки мышей при моделирующем межпланетные полеты воздействии ионизирующей радиации, № 5 (40)

*Бирюков Н.С., Максимова М.В., Огнева И.В.* Влияние введения смеси фосфатидилхолинов на состояние кортикального цитоскелета волокон камбаловидной мышцы крысы, № 3 (60)

*Борзых А.А., Кузьмин И.В., Нестеренко А.М., Селиванова Е.К., Мартьянов А.А., Николаев Г.М., Мамонов П.А., Шарова А.П., Тарасова О.С.* Динамика показателей произвольного бега крыс в течение восьми недель тренировок, № 3 (66)

*Бржозовский А.Г., Кононихин А.С., Индейкина М.И., Каширина Д.С., Попов И.А., Пастушкова Л.Х., Николаев Е.Н., Ларина И.М.* Характеристика протеомного профиля мочи космонавтов после продолжительного космического полета с использованием полуквалиметрического подхода, № 6 (17)

*Бухтияров И.В., Калинина С.А., Меркулова А.Г.* Оценка напряженности труда летного состава гражданской авиации в рамках специальной оценки условий труда, № 6 (49)

*Виноходова А.Г., Гуцин В.И., Юсупова А.К., Зюдфелд П., Джонсон Ф.Дж.* Ретроспективный анализ межличностного восприятия и ценностей опытных космонавтов – участников международных полетов на орбитальных станциях «Мир» и МКС, № 5 (22)

*Воронцов А.Л., Степанова Г.П., Маркин А.А., Смирнова Т.А., Дегтеренкова Н.В., Погожев А.А.* Исследование воздействия 12-часовой антиортостатической гипокинезии на белковый состав мочи человека, № 1 (35)

*Глазников Л.А., Благинин А.А., Сорокина Л.А., Буйнов Л.Г., Сыроежкин Ф.А., Нигмедзянов Р.А., Плахов Н.Н., Котов О.В.* Исследование эффективности электротранквилизации центральной нервной системы в сочетании с вестибулярными тренировками в повышении статокINETической устойчивости, № 3 (31)

*Гурьева Т.С., Дадашева О.А., Ездакова М.И., Спасский А.В., Лебедев В.М., Труханов К.А., Медникова Е.И., Грушина О.А.* Исследование влияния пониженного магнитного поля Земли и его сочетания с низкочастотным магнитным полем на эмбриональное развитие японского перепела, № 5 (55)

*Гурьева Т.С., Дадашева О.А., Медникова Е.И., Грушина О.А., Филатова А.В., Сычев В.Н.* Развитие мышечной ткани опорно-двигательного аппарата у птенцов японского перепела, развившихся и проживших до 5 суток в условиях невесомости, № 2 (26)

*Дешева Е.А., Хамидуллина Н.М., Гуридов А.А., Захаренко Д.В., Новикова Н.Д., Фиалкина С.В., Орлов О.И.* Обеспечение программы планетарной защиты при реализации миссии «ЭкзоМарс-2016», № 4 (52)

*Дешева Е.А., Хамидуллина Н.М., Новикова Н.Д., Поликарпов А.Н., Гуридов А.А., Орлов О.И.* Выбор эффективного дезинфекционного средства, подавляющего весь спектр микроорганизмов, контаминирующих поверхности помещений космодрома Байконур, № 2 (35)

*Иванов А.А., Мицын Г.В., Абросимова А.Н., Булынина Т.М., Гаевский В.Н., Дорожкина О.В., Ляхова К.Н., Северюхин Ю.С., Утина Д.М., Красавин Е.А.* Радиобиологические эффекты вторичного излучения фазотрона Объединенного института ядерных исследований, № 3 (46)

*Иванов А.А., Мицын Г.В., Тимошенко Г.Н., Булынина Т.М., Крылов А.Р., Красавин Е.А.* Моделирование на пучке протонов фазотрона нейтронных полей, формируемых внутри космического аппарата, № 2 (20)

*Ильин Е.А.* Психологический статус полярников и его фармакокоррекция в условиях годовой изоляции на станции «Восток» в Антарктиде, № 4 (5)

*Каширина Д.Н., Пастушкова Л.Х., Кононихин А.С., Тийс Е.С., Доброхотов И.В., Носовский А.М., Николаев Е.Н., Ларина И.М.* Анализ влияния уровня солепотребления на экспрессируемые в эндотелии белки мочи человека при 105-суточной изоляции, № 4 (21)

*Кварацхелия А.Г., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Мухамедиева Л.Н.* Морфологические изменения брыжеечных лимфатических узлов у мышей в реабилитационном периоде после длительного сочетанного радиационно-химического воздействия, № 5 (63)

*Климарев С.И., Синяк Ю.Е., Зайцев К.А., Канатова Г.В.* Исследование стерилизующего воздействия СВЧ-энергии на воду, № 6 (44)

*Ковалёв В.С., Мануковский Н.С., Тихомиров А.А., Лю Хун, Фу Юймин.* Моделирование суточного набора продуктов для использования в биорегенеративной системе жизнеобеспечения на лунной базе, № 5 (31)

*Колосова О.Н., Мельгуй Н.В., Николаева Е.Н., Шадрин Л.П.* Влияние космической погоды в субавроральных широтах на психофизиологические показатели организма человека, № 3 (39)

*Кузнецова П.Г., Гущин В.И., Натура Е.С.* Связь психологической устойчивости с успешностью межличностного взаимодействия в условиях изоляции: теоретические и методические аспекты, № 4 (28)

*Кукоба Т.Б., Фомина Е.В.* Аксиальное нагружение различной интенсивности при резистивной тренировке космонавтов как метод профилактики гипогравитационных нарушений, № 1 (18)

*Кутина И.В., Бычков В.Б., Дешева Е.А., Шубралова Е.В.* О снижении шумности в российском сегменте Международной космической станции, № 2 (5)

*Лебедева-Георгиевская К.Б., Матвеева М.И., Базян А.С., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С.* Влияние антиортостатического вывешивания на активность, адаптацию к новой среде, исследовательское поведение и обмен моноаминов в мозге мышей, № 1 (39)

*Николаев В.П., Соколов Г.М.* Теоретическое обоснование эффективности воздушного режима лечебной рекомпрессии с исходным давлением 4 ата, № 4 (45)

*Ничипорук И.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Пономарев С.А., Журавлева Т.В., Чистоходова С.А.* Взаимосвязь уровня тревожности с динамикой иммунного статуса у российских космонавтов – участников космического эксперимента «Иммуно», № 6 (24)

*Орлов О.И., Переведенцев О.В., Мамонова Е.Ю., Леванов В.М.* Метод автоматизированного комплексного анализа состояния здоровья и медицинского обеспечения в экстремальных условиях производственной деятельности, № 4 (39)

*Пахомова А.А., Озеров Д.С., Царьков Д.С., Хорошева Е.Г., Мухамедиева Л.Н.* Мониторинг, особенности формирования и гигиеническая характеристика состава химических веществ в воздушной среде Международной космической станции, № 1 (58)

*Плахов Н.Н., Глазников Л.А., Сорокина Л.А., Буйнов Л.Г.* Авиационный шум как ведущий неблагоприятный фактор профессиональной деятельности инженерно-технического состава палубной авиации, № 4 (34)

*Пономарёв С.А., Муранова А.В., Калинин С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Колотева М.И., Орлов О.И.* Показатели клеточного иммунитета у членов экипажа проекта «Луна-2015», № 2 (13)

*Пономарёв С.А., Муранова А.В., Калинин С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Салтыкова М.М., Орлов О.И.* Влияние трехминутной холодовой экспозиции в криосауне при температуре -70 °С на состояние клеточно-го звена иммунной системы организма человека, № 3 (54)

*Ратушный А.Ю., Якубец Д.А., Живодерников И.В., Буравкова Л.Б.* Молекулы адгезии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из жировой ткани, в условиях моделирования эффектов микрогравитации, № 6 (38)

*Рюмин О.О.* Вопросы психологического обеспечения пилотируемых межпланетных полетов, № 4 (15)

*Сальников Н.А., Бобе Л.С., Кочетков А.А., Синяк Ю.Е.* Регенерация санитарно-гигиенической воды на перспективных космических станциях, № 5 (47)

*Северюхин Ю.С., Буденная Н.Н., Тимошенко Г.Н., Иванов А.А., Красавин Е.А.* Морфологические изменения клеток Пуркинье коры мозжечка крыс после облучения ионами углерода  $^{12}\text{C}$ , № 1 (46)

*Семенов Ю.С., Дьяченко А.И., Попова Ю.А., Горбунова А.А., Реушкина Г.Д., Афонин Б.В., Белоусова И.В., Суворов А.В.* Реакция сердечно-сосудистой системы человека на дыхание с дополнительным отрицательным давлением во время вдоха в условиях 15-часовой антиортостатической гипокинезии, № 3 (22)

*Смирнова Т.А., Ильин Е.А.* Этика проведения биомедицинских исследований и испытаний, № 4 (59)

*Солдатов С.К., Засядько К.И., Богомолов А.В., Вонаршенко А.П., Соломка А.В.* Профессионально важные качества операторов управления воздушным движением, № 1 (30)

*Степанова Г.П., Давыдов Б.В., Кривицина З.А., Степанова К.Ю., Дегтеренкова Н.В., Пасекова О.Б.* Показатели энергетического и минерального обмена крови при велоэргометрии у нетренированных мужчин и тренированных тяжелоатлетов, № 5 (36)

*Степанова С.И., Карпова О.И., Галичий В.А., Нестеров В.Ф., Сараев И.Ф.* Сверхнормативная занятость российских членов экипажей Международной космической станции (экспедиции 26/27–39/40), № 1 (24)

*Суворов А.В., Памова А.П., Федорович А.А.* Особенности микроциркуляции в условиях «сухой» иммерсии, № 6 (32)

*Тихомирова Н.А., Павлова А.М., Ушакова С.А., Трифонов С.В., Грибовская И.В., Тихомиров А.А.* Продукционные характеристики зеленных растений при выращивании на жидких продуктах переработки экзометаболитов человека применительно к биолого-технической системе жизнеобеспечения, № 1 (51)

*Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В.* Исследование нейропротекторного и антиамнестического действия комбинаций мелатонина с производными 3-гидроксипиридина, № 2 (30)

### **Клинические исследования**

*Глазников Л.А., Буйнов Л.Г., Нигмедзянов Р.А., Сыроежкин Ф.А., Сорокина Л.А.* Состояние микроциркуляции крови в бульбарном отделе конъюнктивы у пострадавших с акубаротравмой слуховой системы, № 2 (41)

*Макаров И.А., Воронков Ю.И.* Влияние физических нагрузок в положении лежа на внутриглазное давление, № 2 (47)

### **Методики**

*Соловьева З.О., Скедина М.А., Ильин В.К.* Применение цитоцентрифуги при подготовке микробных мазков для автоматизированного анализа изображений микробных клеток, № 5 (70)

*Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Драган С.П., Солдатов С.К.* Методологические основы персонифицированного гигиенического мониторинга, № 6 (53)

### **Краткие сообщения**

*Яснецов В.В., Мотин В.Г., Яснецов Вик.В.* Исследование роли ГАМК-ергического компонента в действии мелатонина на уровне мозжечка животных, № 4 (69)

### **Информация**

*Благинин А.А., Синельников С.Н., Ляшедько С.П.* Современное состояние и проблемы тренировки пространственной ориентировки летчиков, № 1 (65)

*Иванов И.В., Праскурничий Е.А.* Образовательные интернет-ресурсы для подготовки врачей по авиационной и космической медицине, № 1 (70)

*Круговых В.В.* К 20-летию «Космического альманаха», № 2 (64)

*Меденков А.А., Нестерович Т.Б., Козлова Н.М.* Актуальные медико-биологические проблемы пилотируемых космических полетов (по материалам Международной конференции «Пилотируемое освоение космоса»), № 3 (78)

*Мызников И.Л., Милошевский А.В., Бурцев Н.Н., Устименко Л.И., Аскерко Н.В., Маточкина А.* Стратегия-2020: медицинский аспект. Экипажи подводных лодок, № 2 (52)

*Нестерович Т.Б., Козлова Н.М.* Учет психофизиологических характеристик и возможностей человека в авиации и космонавтике (по материалам научно-практической конференции), № 6 (64)

*Орлов О.И., Белаковский М.С., Пономарева И.П.* Вклад врача-космонавта-исследователя В.В. Полякова в космическую медицину (к 75-летию со дня рождения), № 2 (58)

*Орлов О.И., Белаковский М.С., Пономарева И.П., Самарин Г.И.* Б.Б. Егоров – первый в мире врач-космонавт, № 6 (57)

*Орлов О.И., Ильин Е.А.* Восемнадцатое совещание российско-американской совместной рабочей группы по исследованиям в области космической биомедицины и биологии, № 3 (74)

*Орлов О.И., Комисарова Д.В., Пономарев С.А., Белаковский М.С.* XVI Конференция по космической биологии и медицине с международным участием, школа молодых ученых, № 1 (79)

**Правила для авторов**, № 1 (85)

## Авторский указатель

- Абросимова А.Н., № 3 (46)  
Алексеева Н.Т., № 5 (40), № 5 (55)  
Антропова Е.Н., № 2 (13), № 3 (54), № 6 (24)  
Аскерко Н.В., № 2 (52)  
Афонин Б.В., № 3 (22)  
Базян А.С., № 1 (39)  
Баранцева М.Ю., № 5 (40)  
Белаковский М.С., № 1 (79), № 2 (58), № 6 (57)  
Белоусова И.В., № 3 (22)  
Бирюков Н.С., № 3 (60)  
Благинин А.А., № 1 (65), № 3 (31)  
Бобе Л.С., № 5 (47)  
Богомоллов А.В., № 1 (30), № 6 (53)  
Борзых А.А., № 3 (66)  
Бржозовский А.Г., № 6 (17)  
Буденная Н.Н., № 1 (46)  
Буйнов Л.Г., № 2 (41), № 3 (31), № 4 (34)  
Булынина Т.М., № 2 (20), № 3 (46)  
Буравкова Л.Б., № 6 (38)  
Бурцев Н.Н., № 2 (52)  
Бухтияров И.В., № 6 (49)  
Бычков В.Б., № 2 (5)  
Виноходова А.Г., № 5 (22)  
Вонаршенко А.П., № 1 (30)  
Воронков Ю.И., № 2 (47)  
Воронцов А.Л., № 1 (35)  
Гаевский В.Н., № 3 (46)  
Галичий В.А., № 1 (7), № 1 (24)  
Глазников Л.А., № 2 (41), № 3 (31), № 4 (34)  
Горбунова А.А., № 3 (22)  
Грибовская И.В., № 1 (51)  
Грушина О.А., № 2 (26), № 5 (55)  
Гуридов А.А., № 2 (35), № 4 (52)  
Гурьева Т.С., № 2 (26), № 5 (55)  
Гущин В.И., № 4 (28), № 5 (22)  
Давыдов Б.В., № 5 (36)  
Дадашева О.А., № 2 (26), № 5 (55)  
Дегтеренкова Н.В., № 1 (35), № 5 (36)  
Дешевая Е.А., № 2 (5), № 2 (35), № 4 (52)  
Джонсон Ф.Дж., № 5 (22)  
Доброхотов И.В., № 4 (21)  
Дорожкина О.В., № 3 (46)  
Драган С.П., № 6 (53)  
Дьяченко А.И., № 3 (22)  
Ездакова М.И., № 5 (55)  
Живодерников И.В., № 6 (38)  
Журавлева Т.В., № 6 (24)  
Зайцев К.А., № 6 (44)  
Засядько К.И., № 1 (30)  
Захаренко Д.В., № 4 (52)  
Зюдфелд П., № 5 (22)  
Иванов А.А., № 1 (46), № 2 (20), № 3 (46)  
Иванов И.В., № 1 (70)  
Ильин В.К., № 5 (70)  
Ильин Е.А. № 3 (74), № 4 (5), № 4 (59)  
Индейкина М.И., № 6 (17)  
Калинин С.А., № 2 (13), № 3 (54), № 6 (49)  
Канатова Г.В., № 6 (44)  
Карпова О.И., № 1 (24)  
Карсанова С.К., № 2 (30)  
Каширина Д.Н., № 4 (21)  
Каширина Д.С., № 6 (17)  
Кварацхелия А.Г., № 5 (40), № 5 (55)  
Климарев С.И., № 6 (44)  
Клочкова С.В., № 5 (40), № 5 (55)  
Ковалёв В.С., № 5 (22)  
Козлова Н.М., № 6 (64)  
Козловская И.Б., № 3 (5)  
Колосова О.Н., № 3 (39)  
Колотева М.И., № 2 (13)  
Комиссарова Д.В., № 1 (79)  
Кононихин А.С., № 4 (21), № 6 (17)  
Котов О.В., № 3 (31)  
Котовская А.Р., № 5 (5)  
Кочетков А.А., № 5 (47)  
Красавин Е.А., № 1 (46), № 2 (20), № 3 (46)  
Кривицина З.А., № 5 (36)  
Круговых В.В., № 2 (64)  
Крылов А.Р., № 2 (20)  
Кудрин В.С., № 1 (39)  
Кузнецова П.Г., № 4 (28)  
Кузьмин И.В., № 3 (66)  
Кукоба Т.Б., № 1 (18)  
Кутина И.В., № 2 (5)  
Ларина И.М., № 4 (21), № 6 (17)  
Лебедев В.М., № 5 (55)  
Лебедева-Георгиевская К.Б., № 1 (39)  
Леванов В.М., № 4 (39)  
Лю Хун, № 5 (22)  
Ляхова К.Н., № 3 (46)  
Ляшедько С.П., № 1 (65)  
Макаров И.А., № 2 (47)  
Максимова М.В., № 3 (60)  
Малых Т.Б., № 6 (5)  
Мамонов П.А., № 3 (66)  
Мамонова Е.Ю., № 4 (39)  
Мануковский Н.С., № 5 (22)  
Маркин А.А., № 1 (35)  
Мартьянов А.А., № 3 (66)  
Матвеева М.И., № 1 (39)  
Маточкина А.А., № 2 (52)  
Меденков А.А., № 3 (78)  
Медникова Е.И., № 2 (26), № 5 (55)  
Мельгуй Н.В., № 3 (39)  
Меркулова А.Г., № 6 (49)  
Милошевский А.В., № 2 (52)  
Мицын Г.В., № 2 (20), № 3 (46)  
Мотин В.Г., № 4 (69)  
Муранова А.В., № 2 (13), № 3 (54)  
Мухамедиева Л.Н., № 1(58), № 5 (40), № 5 (55)

- Мызников И.Л., № 2 (52)  
 Наркевич В.Б., № 1 (39)  
 Натура Е.С., № 4 (28)  
 Нестеренко А.М., № 3 (66)  
 Нестеров В.Ф., № 1 (24)  
 Нестерович Т.Б., № 6 (64)  
 Нигмедзянов Р.А., № 2 (41), № 3 (31)  
 Никитюк Д.Б., № 5 (40), № 5 (55)  
 Николаев В.П., № 4 (45)  
 Николаев Г.М., № 3 (66)  
 Николаев Е.Н., № 4 (21), № 6 (17)  
 Николаева Е.Н., № 3 (39)  
 Ничипорук И.А., № 6 (24)  
 Новикова Н.Д., № 2 (35), № 4 (52)  
 Носовский А.М., № 4 (21)  
 Огнева И.В., № 3 (60)  
 Озеров Д.С., № 1 (58)  
 Орлов О.И., № 1 (79), № 2 (13), № 2 (35),  
 № 2 (58), № 3 (54), № 3 (74), № 4 (39),  
 № 4 (52), № 6 (57)  
 Павлова А.М., № 1 (51)  
 Памова А.П., № 6 (32)  
 Пасекова О.Б., № 5 (36)  
 Пастушкова Л.Х., № 4 (21), № 6 (17)  
 Пахомова А.А., № 1 (58)  
 Переведенцев О.В., № 1 (39), № 4 (39)  
 Плахов Н.Н., № 3 (31), № 4 (34)  
 Погожев А.А., № 1 (35)  
 Поликарпов А.Н., № 2 (35)  
 Пономарёв С.А., № 1 (79), № 2 (13), № 3 (54),  
 № 6 (24)  
 Пономарева И.П., № 2 (58), № 6 (57)  
 Попов И.А., № 6 (17)  
 Попова Ю.А., № 3 (22)  
 Праскурничий Е.А., № 1 (70)  
 Ратушный А.Ю., № 6 (38)  
 Реушкина Г.Д., № 3 (22)  
 Рожкова Г.И., № 6 (5)  
 Рыкова М.П., № 2 (13), № 3 (54), № 6 (24)  
 Рюмин О.О., № 4 (15)  
 Салтыкова М.М., № 3 (54)  
 Сальников Н.А., № 5 (47)  
 Самарин Г.И., № 6 (57)  
 Сараев И.Ф., № 1 (24)  
 Северюхин Ю.С., № 1 (46), № 3 (46)  
 Селиванова Е.К., № 3 (66)  
 Семенов Ю.С., № 3 (22)  
 Синельников С.Н., № 1 (65)  
 Синяк Ю.Е., № 5 (47), № 6 (44)  
 Скедина М.А., № 5 (70)  
 Смирнова Т.А., № 1 (35), № 4 (59)  
 Соколов Г.М., № 4 (45)  
 Солдатов С.К., № 1 (30), № 6 (53)  
 Соловьева З.О., № 5 (70)  
 Соломка А.В., № 1 (30)  
 Сорокина Л.А., № 3 (31), № 4 (34)  
 Спасский А.В., № 5 (55)  
 Степанова Г.П., № 1 (35), № 5 (36)  
 Степанова К.Ю., № 5 (36)  
 Степанова С.И., № 1 (24)  
 Суворов А.В., № 3 (22), № 6 (32)  
 Сыроежкин Ф.А., № 2 (41), № 3 (31)  
 Сычев В.Н., № 2 (26)  
 Тарасова О.С., № 3 (66)  
 Тийс Е.С., № 4 (21)  
 Тимошенко Г.Н., № 1 (46), № 2 (20)  
 Тихомиров А.А., № 1 (51), № 5 (22)  
 Тихомирова Н.А., № 1 (51)  
 Трифонов С.В., № 1 (51)  
 Труханов К.А., № 5 (55)  
 Тутельян В.А., № 5 (40), № 5 (63)  
 Устименко Л.И., № 2 (52)  
 Утина Д.М., № 3 (46)  
 Ушаков И.Б., № 6 (53)  
 Ушакова С.А., № 1 (51)  
 Федорович А.А., № 6 (32)  
 Фиалкина С.В., № 4 (52)  
 Филатова А.В., № 2 (26)  
 Фомина Е.В., № 1 (18)  
 Фу Юймин, № 5 (22)  
 Хамидуллина Н.М., № 2 (35), № 4 (52)  
 Хорошева Е.Г., № 1 (58)  
 Царьков Д.С., № 1 (58)  
 Чистоходова С.А., № 6 (24)  
 Шадрина Л.П., № 3 (39)  
 Шарова А.П., № 3 (66)  
 Штемберг А.С., № 1 (39)  
 Шубралова Е.В., № 2 (5)  
 Юсупова А.К., № 5 (22)  
 Якубец Д.А., № 6 (38)  
 Яснецов В.В., № 2 (30), № 4 (69)  
 Яснецов Вик.В., № 2 (30), № 4 (69)

---

Редколлегия журнала сердечно поздравляет  
с юбилейными датами сотрудников ИМБП:

*Гаврикова Павла Павловича*

*Глыбину Ольгу Анатольевну*

*Гребенкову Галину Юрьевну*

*Деткину Ларису Константиновну*

*Лекай Ладугу Леонидовну*

*Микоса Константина Николаевича*

*Митрикаса Виктора Георгиевича*

*Назарова Николая Михайловича*

*Смирнова Игоря Алексеевича*

*Чиркова Алексея Федоровича*

*Шенкмана Бориса Стивовича*

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!





























