

# **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)

**2018 Т. 52 № 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, 2018  
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2018

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, размещены на сайте журнала [journal.imbp.ru](http://journal.imbp.ru)  
Полные тексты статей доступны в базе данных РИНЦ ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.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 15.11.2018  
Подписано в печать 23.11.2018  
Формат 60 × 84 1/8  
Гарнитура Таhoma  
Печать офсетная  
Усл. печ. л. 11,85  
Тираж 200 экз  
Заказ №

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

## Содержание

## Contents

Олег Георгиевич Газенко (к 100-летию со дня рождения)

5 Oleg Georgievich Gazenko (the 100th anniversary of the birth)

### Обзоры

### Reviews

Ильин В.К., Кирюхина Н.В., Усанова Н.А., Соловьева З.О., Морозова Ю.А., Гегенава А.В., Поддубко С.В. Факторы микробиологического риска и обоснование подходов к обеспечению противоинфекционной безопасности экипажей межпланетных космических полетов и лунных баз

7 Ilyin V.K., Kiruikhina N.V., Usanova N.A., Solovieva Z.O., Morozova Yu.A., Gueguenava A.V., Poddubko S.V. Factors of the microbiological risk and substantiation of the approaches to infection prevention and control for crews in space exploration missions and on lunar bases

Карпенко М.П., Давыдов Д.Г., Чмыхова Е.В. Обучение экипажей в ходе длительных космических полетов как средство поддержания социализации и когнитивных способностей космонавтов

19 Karpenko M.P., Davydov D.G., Chmykhova E.V. Crew training in the course of long-duration space missions as a way to maintain cosmonauts' socialization and cognitive abilities

### Экспериментальные и общетеоретические исследования

### Experimental and Theoretical Investigations

Глебова Т.М., Колотева М.И. Сравнительный анализ переносимости перегрузок российскими космонавтами на этапе возвращения с орбиты на Землю после полетов различной продолжительности

26 Glebova T.M., Koloteva M.I. Comparative analysis of g-load tolerance by russian cosmonauts on the stage of return from orbit to earth after missions of varying duration

Гордиенко К.В., Новиков В.Е., Сервули Е.А., Носовский А.М., Васильева Г.Ю. Детальный анализ данных центральной остеоденситометрии космонавтов участников программ «Мир» и МКС

33 Gordienko K.V., Novikov V.E., Servuli E.A., Nosovsky A.M., Vasilieva G.Yu. Detail analysis of the central osteodensitometry data from cosmonauts-participants in the Mir and ISS programs

Журавлева Т.В., Ничипорук И.А., Бубеев Ю.А., Чистоходова С.А., Логинов В.И. Психологические и метаболические особенности адаптации участников 17-суточного эксперимента «Сириус» к условиям изоляции в гермообъекте

37 Zhuravleva T.V., Nichiporuk I.A., Bubeev Yu.A., Chistokhodova S.A., Loguinov V.I. Psychological and metabolic characteristics of adaptation of the participants in 17-day experiment «Sirius» to the conditions of isolation and confinement

Якубец Д.А., Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Экспрессия генов паракринных медиаторов мезенхимальных стромальных клеток на ранних этапах моделирования эффектов микрогравитации

45 Yakubets D.A., Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B. Genes expression in paracrine mediators of mesenchymal stromal cells at early stages of modeling the effects of microgravity

Благинин А.А., Синельников С.Н., Дзанкисов Р.А., Чичиков А.А. Динамика физической работоспособности человека в условиях гипобарической гипоксии с учетом его индивидуальных психологических особенностей

50 Blaguinin A.A., Sinelnikov S.N., Dzankisov R.A., Chichikov A.A. Dynamics of human physical performance in the condition of hypobaric hypoxia depending on the individual psychological characteristics

- Мирзоев Т.М., Тыганов С.А., Петрова И.О., Вико Л., Шенкман Б.С. Влияние хронической гипергравитации на скорость синтеза белка и маркеры анаболических сигнальных путей в скелетных мышцах мыши **54** *Mirzoev T.M., Tyganov S.A., Petrova I.O., Vico L., Shenkman B.S. Effect of chronic hypergravity on protein synthesis rate and markers of anabolic signaling pathways in skeletal muscles of mice*
- Лебедева-Георгиевская К.Б., Шуртакова А.К., Кохан В.С., Базян А.С., Кудрин В.С., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С. Влияние антиортостатического вывешивания и перегрузки на адаптацию к новой среде, двигательную активность, исследовательское поведение и обмен моноаминов в мозге мышей **61** *Lebedeva-Gueorgievskaya K.B., Shurtakova A.K., Kokhan V.S., Bazian A.S., Kudrin V.S., Perevezentsev A.A., Shtemberg A.S. Effect of tail-suspension and g-load on adaptation to a new environment, motor activity, exploratory behavior and monoamines turnover in the brain of mice*
- Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В. ГАМК-ергический компонент в действии вестибулопротекторов на уровне гиппокампа крыс **70** *Yasnetsov V.V., Kasanova S.K., Yasnetsov Vik.V. GABA-ergic component in the action of vestibuloprotectors on the level of rat's hippocampus*
- Солдатов П.Э., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Шулагин Ю.А., Гурьева Т.С., Медникова О.И., Дадашева О.А., Крыченков Д.А., Смоленская Т.С., Ильин В.К., Морозова Ю.А., Носовский А.М., Смирнов И.А. Исследования гидрогеля на основе карбоксиметилцеллюлозы и специализированного брикетированного корма для содержания мышей применительно к условиям на борту космического аппарата серии Бион-М **76** *Soldatov P.E., Tiurin-Kuz'min A.Yu., Shulaguin Yu.A., Gurieva T.S., Mednikova O.I., Dadasheva O.A., Krychenkov D.A., Smolenskaya T.S., Ilyin V.K., Morozova Yu.A., Nosovsky A.M., Smirnov I.A. Investigations of carboxymethyl cellulose-based hydrogel and a special-purpose pelletized feed to nourish mice onboard spacecraft of the Bion-m series*
- Беркович Ю.А., Очков О.А., Переведенцев О.В. Обоснование метода адаптивной оптимизации светодиодного освещения растений для витаминной оранжереи в составе системы жизнеобеспечения космических экипажей **86** *Berkovich Yu.A., Ochkov O.A., Perevedentsev O.V. Substantiation of the approach to adaptive optimization of light-emitting diode illumination of crops in vitamin greenhouses within the life support system for space crews*

**Указатель статей 95 Index of Articles**

**Авторский указатель 100 Authors' Index**

## **ОЛЕГ ГЕОРГИЕВИЧ ГАЗЕНКО (к 100-летию со дня рождения)**

12 декабря 2018 г. исполняется 100 лет со дня рождения академика, генерал-лейтенанта медицинской службы в отставке Олега Георгиевича Газенко – одного из основоположников космической биологии и медицины, видного ученого, организатора научных исследований по государственным программам и общественного деятеля.

В 1941 г. Олег Георгиевич с отличием окончил военный факультет 2-го Московского медицинского института и в звании врача III ранга вместе с выпуском ушел на фронт. До конца Великой Отечественной войны он служил в авиации на Западном, Юго-Западном, Брянском и Прибалтийском фронтах и был награжден первыми орденами и медалями.

После окончания войны О.Г. Газенко в 1946–1947 гг. прошел специальную подготовку в Военно-медицинской академии (г. Ленинград) на кафедре физиологии в лаборатории авиационной медицины, где под руководством академика Л.А. Орбели и профессора М.П. Бресткина изучал проблемы высотной физиологии и состояние высшей нервной деятельности в условиях гипоксии. В 1947 г. получил назначение в Институт авиационной медицины Министерства обороны СССР и прошел в нем путь от младшего научного сотрудника до заместителя начальника института по научной работе.

Опыт физиолога и альпиниста помогал О.Г. Газенко в решении таких проблем авиации, как труд летного состава в неблагоприятных климатических условиях. Когда началось активное освоение нашей авиацией Заполярья и аридных районов страны, он в составе высокоширотных воздушных экспедиций ВВС «Северный полюс-2, -3 и -4» работал на дрейфующих станциях, островах и побережье Северного Ледовитого океана, а также участвовал в экспедициях в Каракумы и другие трудные для службы авиаторов места.

С 1956 г. О.Г. Газенко сосредоточил свои усилия на исследованиях в области космической биологии и медицины, став одним из идеологов, руководителей и активных участников программ медико-биологических исследований в полетах ракет и искусственных спутников Земли. Результаты этих исследований в совокупности с результатами наземных исследований и испытаний с участием человека позволили обосновать возможность пилотируемого полета в космос, и, когда началась подготовка к полету Ю.А. Гагарина, он принял в ней непосредственное участие.

С 1969 по 1988 г. О.Г. Газенко возглавлял Институт медико-биологических проблем Минздрава СССР. На этом посту в полной мере проявились его большой научный опыт, эрудиция и организаторский талант. Основные научные работы О.Г. Газенко в этот период были посвящены фундаментальным проблемам космической биологии и медицины, гравитационной физиологии, в частности, раскрытию механизмов биологического действия невесомости на живые организмы и разработке средств и путей повышения устойчивости человека к воздействию неблагоприятных факторов полета. Глубокий и многосторонний подход к изучению эффектов невесомости и других факторов космического полета позволил обосновать систему мероприятий по поддержанию здоровья и работоспособности космических экипажей в полетах различной продолжительности и при возвращении к условиям земной гравитации. За цикл работ по обоснованию и внедрению комплекса профилактических мероприятий, направленных на обеспечение безопасности длительных космических полетов, О.Г. Газенко и возглавляемому им коллективу исследователей в 1978 г. была присуждена Государственная премия СССР. Заботу о защите здоровья участников космических экипажей О.Г. Газенко считал важнейшей профессиональной обязанностью специалистов по медицинскому обеспечению полетов.

О.Г. Газенко являлся выдающимся организатором науки. По его инициативе и под его непосредственным руководством была выполнена серия физиологических, биохимических и морфологических исследований на животных в полетах 11 биоспутников «Бион» (серия «Космос»). В этих исследованиях принимали участие ученые Болгарии, Венгрии, Германии, Чехословакии, Польши, Румынии, США, Франции, Канады и Китая. Научные результаты, полученные при выполнении программы «Бион», в 1996 г. были удостоены премии Правительства Российской Федерации.

Являясь сторонником проведения экспериментов на животных в космических полетах и высоко оценивая их значимость для науки и практики, неизменным требованием О.Г. Газенко при реализации таких экспериментов оставалось обеспечение гуманного отношения к животным как объектам исследований. Недаром О.Г. Газенко явился инициатором создания в 1993 г. в Институте медико-биологических проблем Комиссии по биомедицинской этике для проведения биоэтической экспертизы научных программ исследований. О.Г. Газенко считал, что соблюдение норм биомедицинской этики – это главное требование при проведении экспериментальных исследований на человеке и животных.

О.Г. Газенко свойственен глубокий подход к решению научных и прикладных проблем космической биологии и медицины. Для их быстрого и эффективного решения О.Г. Газенко удалось привлечь лучших специалистов Российской академии наук, высшей школы и других ведомств страны. На протяжении нескольких десятилетий Олег Георгиевич объединял работу этих организаций и во многих случаях являлся фактическим руководителем многих исследований.

По мнению О.Г. Газенко, непременным условием освоения человеком космического пространства является международное сотрудничество. Убежденный в необходимости широкого международного сотрудничества и обмена информацией по медико-биологическим проблемам освоения космоса, О.Г. Газенко активно участвовал в организации выхода в свет многотомного серийного издания «Проблемы космической биологии», а также в издании с 1967 г. журнала «Космическая биология и медицина» (Олег Георгиевич в течение 19 лет был главным редактором нашего журнала). Он являлся также инициатором и соредактором двух изданий фундаментального российско-американского труда по космической биологии и медицине, редактором журнала «Успехи физиологических наук», ответственным редактором серии «Научные результаты исследований в космических полетах», членом редколлегий и редсоветов ряда журналов («Известия РАН. Серия биологическая», «Наука и жизнь» и др.), председателем Научного совета РАН по космической биологии и медицине.

В 1984 г. Олег Георгиевич Газенко был избран президентом Всесоюзного (ныне Российского) физиологического общества. В течение многих лет он являлся одним из руководителей комитета «Биоастронавтика» Международной астронавтической федерации. При его участии систематически организовывались международные симпозиумы «Человек в космосе».

Разносторонняя и чрезвычайно плодотворная научно-общественная деятельность Олега Георгиевича получила широкое, в том числе международное, признание, свидетельством чего являются полученные им высокие звания и награды. Он являлся действительным членом Российской академии наук, Российской академии естественных наук, Международной академии астронавтики, Международной академии наук, Американской ассоциации авиакосмической медицины, почетным членом Американского и Польского физиологических обществ, почетным профессором Райтвского университета (Дейтон, штат Огайо, США), почетным доктором Российской и Польской Военно-медицинских академий, лауреатом премии Ассоциации исследователей космоса, членом ордена Дельфина, объединяющего деятелей, внесших значительный вклад в установление международного интеллектуального сотрудничества.

Олег Георгиевич награжден многочисленными высокими правительственными наградами, международными премиями Д. и Ф. Гуггенхаймов, А. Эмме, Л. Бауэра, Р. Ловлесса, золотой медалью им. И.П. Павлова, золотой и серебряной медалями им. Я. Пуркинье, орденом Российской академии естественных наук за заслуги перед наукой, медалью им. Н.В. Тимофеева-Ресовского, медалью Российского географического общества.

С 1988 г. Олег Георгиевич – советник дирекции Государственного научного центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН. В Институте он возглавлял работу специализированного Ученого совета по защите докторских диссертаций, кроме того, в отделении физиологии РАН выполнял функции заместителя академика-секретаря отделения. В составе российско-американского экспертного совета Олег Георгиевич принимал участие в оценке мероприятий по обеспечению безопасности работ на создаваемой Международной космической станции.

Научные достижения и авторитет Олега Георгиевича обусловлены его исключительными человеческими качествами: острым умом, развитым чувством нового и перспективного в науке, умением находить неординарные решения в трудных ситуациях, житейской мудростью, неизменной доброжелательностью, чуткостью и терпеливостью, деликатностью в общении – интеллигентностью в самом широком смысле этого слова. В то же время Олег Георгиевич в сложных и трудных ситуациях проявлял непреклонную принципиальность и гражданское мужество.

Все, кто сотрудничал с Олегом Георгиевичем или просто знакомился с его трудами, глубоко признательны ему не только за большой вклад в науку, но и за школу высоких морально-этических принципов. Своими идеями и поступками он всегда являл собой пример преданного, самоотверженного отношения к своему профессиональному долгу и приверженности общечеловеческим ценностям.

Редакция журнала

## ОБЗОРЫ

УДК 612.085.4

### ФАКТОРЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА И ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЭКИПАЖЕЙ МЕЖПЛАНЕТНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ И ЛУННЫХ БАЗ

Ильин В.К., Кирюхина Н.В., Усанова Н.А., Соловьева З.О., Морозова Ю.А., Гегенава А.В., Поддубко С.В.

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

E-mail: usanovasp@mail.ru

Проанализированы факторы микробиологического риска для экипажей межпланетных экспедиций и лунных баз. Они включают в себя как уже известные, так и возможные новые факторы риска. В числе уже известных – факторы обитаемых гермопомещений, где происходит взаимообмен микроорганизмами и генетическими факторами, распространяющимися «горизонтально»; увеличение потенциала патогенности в системе «человек – микроорганизмы – искусственная среда обитания», обуславливающие риск развития ауто- и кросс-инфекций, последующее ослабление барьера колонизации; наличие антропотехнологических ниш обитания микроорганизмов; факторы невесомости, обеспечивающие стабильность бактериальных аэрозолей; радиационный фактор. В числе «новых» факторов микробиологического риска рассматривается возможность экзогенной контаминации организма членов экипажа «криптическими» микроорганизмами в процессе внекорабельной деятельности и работе на поверхности планет.

В качестве возможных средств профилактики обсуждается перспектива создания новых пробиотиков, основанных на новых видах микроорганизмов, до настоящего времени не используемых в пробиотических препаратах, и пробиотиков, состоящих из аутологичных штаммов микроорганизмов – представителей протективной микрофлоры человека (аутопробиотиков).

Ключевые слова: космический полет, лунная база, факторы микробиологического риска, пробиотики, аутопробиотики.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 7–18.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-7-18

Инфекционная безопасность межпланетных космических полетов (КП) представляет собой один из важнейших аспектов их медицинского обеспечения. В качестве источника инфекции можно рассмотреть антропогенные и неантропогенные источники. Основной антропогенный источник – носительство операторами в герметично замкнутых помещениях облигатно- и условно-патогенных микроорганизмов.

При пребывании человека в течение длительного времени в условиях изоляции происходит активизация его условно-патогенной микрофлоры. Так, было показано, что у космонавтов, совершивших 8-суточные полеты, количество условно-патогенных микроорганизмов в таких биотопах, как кишечник, покровные ткани и слизистые оболочки, зубочелюстная система, возрастало в сотни и тысячи раз. Увеличивалось также число бактерий, способных к образованию ферментов патогенности. Было установлено, что в процессе пребывания людей в гермообъектах происходит замена авирулентных кишечных штаммов *Clostridium perfringens* на вирулентные. Та же тенденция прослеживалась для штаммов *Staphylococcus aureus* [1].

Перед КП обнаружено, что на покровных тканях и слизистых оболочках космонавтов количество условно-патогенных видов микроорганизмов, в том числе формирующих множественные микробные очаги, увеличивается почти в 2 раза [1]. Это приводит к тому, что микробные очаги, сформированные на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, достигают величин, при которых микроорганизмы, находящиеся в их составе, начинают выделяться в среду при обычном разговоре или дыхании ( $10^4$  и более КОЕ на тампон) (табл. 1, 2). При приближении стартового дня (на 3–1-е сутки до старта) структура микробного ценоза меняется таким образом, что доминирующая непатогенная микрофлора заменяется на условно-патогенную [1]. Пример представлен в табл. 3, где к предстартовому периоду менее патогенные стафилококки вытесняются патогенными золотистыми стафилококками. Аналогичным образом меняется микрофлора глотки, кожных покровов (в том числе кожных покровов наружных слуховых проходов) и зубочелюстной системы.

Изменение микрофлоры кишечника приводит к тому, что в предполетный период у космонавтов не встречается нормобиоз, а наблюдается преимущественно дисбактериоз второй (рост

Таблица 1

**Общая характеристика микробной контаминации покровных тканей и слизистых оболочек верхних дыхательных путей космонавтов (% «положительных проб»)**

Позиции	Перед полетом		После полета	
	60-е сутки	7–5-е сутки	0–5-е сутки	14-е сутки
Отношение общего числа изолированных видов к числу изолированных патогенных видов	27	48,5	35,4	27,9
Отношение количества изолированных патогенных видов, формирующих значительные микробные очаги, к общему числу изолированных видов	14,4	23,7	19,7	9,3

Таблица 2

**Количество видов условно-патогенных микроорганизмов в исследованных биотопах космонавтов (% к общему количеству определенных видов)**

Биотопы	Перед полетом		После полета	
	60-е сутки	7–5-е сутки	0–5-е сутки	14-е сутки
Зев	29,4	30,0	18,1	28,6
Нос	25,0	41,1	23,0	20,0
Подмышечная впадина	10,0	38,4	27,2	40,0
Лопатка	33,3	33,3	38,4	11,1
Ладонь	28,5	31,2	33,3	25,0
Ухо	33,3	33,3	30,0	18,1
Все биотопы	27,5	43,0	28,8	26,6

Таблица 3

**Приоритетность колонизации слизистой оболочки носа у космонавтов**

Перед полетом		После полета	
60-е сутки	7–5-е сутки	0–5-е сутки	14-е сутки
Виды микроорганизмов	Виды микроорганизмов	Виды микроорганизмов	Виды микроорганизмов
1. <i>Corynebacterium</i>	1. <i>Staph. epidermidis</i>	1. <i>Staph. epidermidis</i>	1. <i>Staph. epidermidis</i>
2. <i>Staph. epidermidis</i>	2. <i>Staph. aureus</i> *	2. <i>Corynebacterium</i>	2. <i>a-Hly str.*</i>
3. <i>Staph. auricularis</i>	3. <i>Corynebacterium spp.</i>	3. <i>Staph. aureus</i> *	3. <i>Micrococcus spp.</i>
4. <i>Bacillus</i>	4. <i>Staph. auricularis</i>	4. <i>Penicillium spp.*</i>	4. <i>Corynebacterium</i>
5. <i>Staph. capitis</i>	5. <i>Hyphomycetes</i>	5. <i>Staph. auricularis</i>	5. <i>Staph. capitis</i>
6. <i>Micrococcus spp.</i>	6. <i>Cladosporium</i>	6. <i>Staph. warneri</i>	6. <i>Staph. auricularis</i>
7. <i>Staph. warneri</i> *	7. <i>Bacillus spp.</i>	7. <i>Bacillus spp.</i>	7. <i>Staph. aureus</i>
8. <i>a-Hly str.</i>	8. <i>Staph. capitis</i>	8. <i>Str. salivarius</i>	8. <i>Bacillus</i>
9. <i>Staph. aureus</i> *	9. <i>Micrococcus spp.</i>	9. <i>Klebsiella spp.</i>	9. <i>Neisseria spp.</i>
10. <i>Genella spp.</i>	10. <i>Enterobacter</i> *	10. <i>Staph. capitis</i>	10. <i>Enterobacter</i> *
11. <i>Enterobacter</i>	11. <i>Str. oralis</i>	11. <i>Cladosporium</i>	11. <i>Str. anginosus</i>
12. <i>Klebsiella spp.*</i>	12. <i>Str. bovis</i>		12. <i>Str. sangius</i> *
13. <i>Flavimonas spp.*</i>	14. <i>Staph. haemoliticus</i> *		13. <i>Penicillium spp.*</i>
14. <i>Erysipelatrix spp.</i>	15. <i>Penicillium</i> *		14. <i>Aspergillus spp.*</i>
15. <i>Serratia spp.</i>	16. <i>Staph. warneri</i>		
16. <i>Str. simulans</i> *	17. <i>Enterococcus faecalis</i>		
17. <i>Citrobacter spp.</i>	18. <i>Str. simulans</i>		
	19. <i>Acinetobacter</i> *		
	20. <i>Aspergillus</i> *		

Примечание. \* – условно-патогенные виды.

условно-патогенной микрофлоры) и третьей (рост условно-патогенной микрофлоры, декомпенсированной за счет снижения количества протективной микрофлоры) степени (табл. 4).

Следует предположить, что предполетные изменения микрофлоры кишечника в значительной мере связаны со «стрессом ожидания» перед полетом, а также акклиматизацией организма космонавта при переезде в регион расположения космодрома.

В условиях КП одним из факторов, определяющих изменения количественного и видового состава микрофлоры космонавта, является нахождение в гермозамкнутом объеме. Об этом свидетельствуют данные 32 экспериментов различной длительности в гермообъектах с участием человека [1]. В течение первых 7–12 сут изоляции происходит интенсивный плазмидный и микробный обмен между членами экипажа. В этот период велик как никогда риск аутоинфекций и перекрестных инфекций у членов экипажа, когда происходит распространение условно-патогенных микроорганизмов в биотопы, несвойственные им в качестве естественных локусов, увеличение массивности микробных очагов, сформировавшихся в традиционных нишах обитания, количественная редукция микроорганизмов протективных видов, замена более вирулентными штаммами менее вирулентных в пределах одного вида. В частности, как уже указывалось выше, штаммы клостридий, относящихся к одному и тому же виду после полета, стали обладать более интенсивной продукцией гемолизина и протеаз. В популяции клостридий увеличилась доля микроорганизмов, обладающих свойством повышенного токсинообразования (табл. 5). Аналогично изменяется кокковая флора кожи на фоне существенного ослабления ее колонизационной резистентности. Так, доля микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих более активные токсины, увеличилась по окончании эксперимента примерно в 2 раза. Это было продемонстрировано на опыте с мышами, зараженными этими микроорганизмами, изолированными от обследуемых на разных этапах эксперимента [1]. Летальность мышей существенно увеличивалась при заражении штаммами, выделенными в более поздние сроки изоляции (табл. 6, 7).

Наряду с изменениями активности условно-патогенных микроорганизмов в негативную сторону имеются свидетельства ослабления колонизационной резистентности в период изоляции. Так, существенно снижена доля погибших кишечных палочек на кожных покровах в период острой адаптации, т.е. в течение 1-й недели изоляции (табл. 8).

Существуют 4 фактора, определяющие результат долговременной изоляции с позиций микробиологических рисков для человека:

- успешность преодоления самого неблагоприятного рубежа – первых 7–15 сут изоляции;

- состав микробиоты, вносимой в объект группами посещения или другими носителями;

- наличие условий для формирования «госпитальных штаммов» в условиях изоляции;

- наличие в среде обитания ниш накопления и развития патогенных микроорганизмов.

На орбитальных станциях весьма часты микробиологические изменения, вызванные появлением нового микробного консорциума в составе микрофлоры экипажей посещения либо в составе грузопотока. Между новоприбывшими и основными членами экипажей происходит активное и быстрое распространение не только штаммов условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих в верхних дыхательных путях, но и представителей кишечной микрофлоры. Они очень легко передаются от участников группы посещения к членам основной группы, и часть из них способна находиться в составе их микрофлоры, вплоть до окончания полета. В этот процесс могут вовлекаться и последующие члены групп посещения, и полезный груз, которые привносят новые и новые микробные консорциумы в пилотируемый космический корабль (ПКК).

В условиях межпланетного полета проблема привнесения в ПКК новых микробных консорциумов в составе групп посещения и полезного груза не является актуальной. На первый план выходит проблема возможной контаминации скафандров в процессе внекорабельной деятельности, в том числе спорообразующими микроорганизмами.

Спорообразующие микроорганизмы являются весьма интересным объектом с точки зрения оценки их роли в сопровождении деятельности человека в космосе. Уже на этапе орбитальных полетов исследователи подтвердили наличие спорообразующих микроорганизмов на внешней поверхности Международной космической станции (МКС). Эти микроорганизмы впоследствии использовались нами для исследований выживаемости при прохождении плотных слоев атмосферы в составе имитатора метеорита. Исследования показали высокую выживаемость спорообразующих микроорганизмов в экстремальных условиях при разогреве материала до 600–1000 °С. Разумеется, эти микроорганизмы являются объектами эпидемиологической настороженности. Классические примеры развития инфекций по сапронозному типу не исключают наличие риска от данных микроорганизмов при межпланетном полете, когда они существуют в 2 фазах – «дремлющей» (сапрофитической) и «агрессивной» (патогенной). В этом случае микроорганизмы «атакуют» непосредственно из ниш обитания, минуя традиционную «триаду Громашевского» – источник инфекции, пути передачи и восприимчивый организм. Так возникает, например, синегнойная инфекция у водолазов-глубоководников. Таким является риск развития инфекций микроорганизмами-«технофилами»

Таблица 4

**Дисбактериоз кишечника космонавтов (% случаев)**

Сроки обследования	Степень дисбактериоза			
	Норма	1-я	2-я	3-я
60-е сутки до полета	6,7	73,3	13,3	6,7
0-е сутки до полета	6,3	31,3	31,3	31,3
0-е сутки после полета	0	36,8	36,8	26,3
14-е сутки после полета	26,7	20,0	26,7	26,7

Таблица 5

**Усиление токсикогенных и патогенных свойств клостридий в экспериментах с изоляцией длительностью не более 30 сут**

Позиции	Всего выделено штаммов	Активность токсина (DLM/ml)			
		Менее 2	2-4	10	20
До эксперимента	150	5	103	42	0
После эксперимента	150	3	57	78	12
Позиции	Гемолитическая активность	Протеолитическая активность			
До эксперимента	1,91 ± 0,35	0,95 ± 0,51			
После эксперимента	2,8 ± 0,18	1,66 ± 0,47			

Таблица 6

**Рост патогенности золотистого стафилококка у обследуемых в экспериментах длительностью до 30 сут**

Низкий титр (1:40–1:80)		Высокий титр 1:160 и более	
До эксперимента	После эксперимента	До эксперимента	После эксперимента
35	24	20	42
Всего исследован 121 штамм			

Таблица 7

**Динамика вирулентности золотистого стафилококка в гермокамерном годовом эксперименте**

Срок высеваемости штаммов	% летальности зараженных мышей
До эксперимента	7–10
1–2-й месяц эксперимента	7–10
4–7-й месяц эксперимента	30–40
8–12-й месяц эксперимента	60–70
Окончание эксперимента	60–70

Таблица 8

**Изменение колонизационной резистентности кожи у обследуемых в экспериментах с изоляцией длительностью до 30 сут**

Обследуемые, время экспозиции	Индекс бактерицидности (% погибших кишечных палочек)					
	Сроки исследования					
	До эксперимента	Сутки эксперимента				После эксперимента
3-и		11-е	18-е	26-е		
А. 3 мин	90	15-е	88-е	92-е	85-е	54-е
А. 10 мин	100	99-е	96-е	96-е	95-е	93-и
Б. 3 мин	94	74-е	97-е	81-е	84-е	67-е
Б. 10 мин	100	98-е	99-е	98-е	94-е	88-е
В. 3 мин	97	8-е	94-е	34-е	68-е	34-е
В. 10 мин	100	75-е	98-е	74-е	98-е	84-е

в длительном КП и возможными «криптическими» микроорганизмами с поверхности внешней оболочки межпланетного корабля. Для реализации лунных и других межпланетных программ следует очень внимательно изучить такой риск. Известны исследования N.C. Wickramasinghe et al. [2], изучавших состав микрофлоры пылевых частиц, образованных в стратосфере, которые свидетельствуют о том, что примерно десятая часть изолятов не типировалась существующей библиотекой генов. Это может предположить не только «восходящий», но и «нисходящий» путь транслокации микроорганизмов в составе пылевых частиц в земной атмосфере. И чем выше траектория полета, тем выше вероятность вовлечения таких микроорганизмов в среду обитания ПКК. Поэтому в развитие этого направления для оценки данного риска необходимо организовать серию исследований микробного и биогенного состава космической пыли, особенно на траекториях полетов орбитальных станций и биоспутников [2].

Для межпланетных полетов следует также учесть, что при известной весьма высокой реципиентной способности членов экипажей микробиологический риск при посадке на планеты, в которых присутствует микробный консорциум, весьма велик. Вероятность его возрастает при повторных экспедициях на Луну. Эксплуатация лунных баз должна предусматривать как минимум несколько сменяемых экипажей, и как следствие возможен временной перерыв между экспедициями. При возможной контаминации лунного грунта терристриальной микрофлорой, включая микрофлору человека, возможна ее трансформация под действием ионизирующей, неионизирующей радиации и иными мутагенными факторами. В результате этих воздействий микрофлора, филогенетически оставаясь тропной человеческому организму, может приобрести мало прогнозируемые свойства. При этом реципиентный потенциал у экипажей весьма высок. Это обстоятельство является еще одним микробиологическим риском. Следует иметь в виду, что интегрироваться в организм человека в процессе длительных космических экспедиций могут не только микроорганизмы, филогенетически относимые к комменсалам его микрофлоры, например, экстратерристриальным микроорганизмам, попавшим в среду ПКК и лунных баз. При этом в качестве «жертв» в этом случае можно рассматривать одновременно человека и объекты среды обитания.

Учитывая вышеизложенное, основными направлениями исследований факторов микробиологического риска, связанными с программой освоения Луны, могут быть:

1. Изучение биологической или биогенной контаминации пыли на траектории полетов космических аппаратов МКС, «Бийон-МЗ», «Возврат-МК» для прогнозирования экзобиологического фактора в качестве возможного инфекционного риска.

2. Проведение комплексных исследований по профилактике микробных рисков при освоении Луны:

- разработка системы мер по предупреждению контаминации лунного грунта антропогенной микрофлорой;

- проведение исследований влияния воздействия комплекса факторов среды лунной поверхности (в первую очередь гипомангнитного поля и радиационного фактора) на свойства микроорганизмов – представителей микрофлоры человека.

Учитывая перечисленные микробиологические риски, необходимо рассмотреть способы и средства лечения и профилактики экипажа. Чувствительность к антибиотикам микробных культур под действием факторов КП изменяется несущественно. Многочисленные исследования, проведенные *in vitro* в результате экспозиции культур микроорганизмов (стафилококка и кишечной палочки) в условиях КП биоспутников серии «Бийон» [3], свидетельствуют лишь о незначительном увеличении чувствительности к бета-лактамам препаратам и аминогликозидам. Однако такое незначительное изменение было вполне достаточным для того, чтобы перевести исследуемые культуры из разряда чувствительных в разряд умеренно чувствительных, а умеренно чувствительные в разряд устойчивых, что очень важно для прогнозирования успешности антибиотикотерапии в случае ее показания. Частота распространения генетических факторов, определяющих устойчивость к антибиотикам, возросла (примерно в 10 раз) у грамположительных палочек. Эти особенности не затрагивали грамотрицательную флору. Вместе с тем сегрегационная стабильность плазмидных коинтегратов, сформированных в результате эксперимента «Плазида», была существенно выше в условиях КП [4]. То есть генные коинтеграты, детерминирующие множественную лекарственную устойчивость, сформировавшиеся в условиях космического эксперимента на МКС, очень прочны и не «разваливаются» с течением времени (табл. 9–12). Это обстоятельство также является фактором риска, поскольку есть основания предполагать достаточно интенсивное формирование штаммов с признаками госпитализма в условиях длительного КП.

В условиях реального КП изменения чувствительности к антибиотикам зависят от судьбы генетических факторов, детерминирующих устойчивость к антибиотикам. Классическая схема изменений лекарственной чувствительности представлена в табл. 12 [1] при проведении эксперимента с изоляцией людей в гермообъекте в течение 30 сут. Обращает на себя внимание значительный рост доли микроорганизмов, устойчивых к 3 и более антибиотикам в период острой адаптации. Это является результатом интенсивного микробного

Таблица 9

**Частота передачи плазмид антибиотикорезистентности в космическом полете**

Грамположительные культуры	Эксперимент	Контроль
Конъюгация в условиях космического полета	$2,5 \cdot 10^{-2}$	$2,0 \cdot 10^{-1}$
Конъюгация на Земле, культуры преинкубировались в космосе	$1,5 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$
Мобилизация в условиях космического полета	$3,1 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-1}$
Мобилизация на Земле, культуры преинкубировались в космосе	$1,9 \cdot 10^{-5}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$

Таблица 10

**Частота передачи плазмид антибиотикорезистентности в космическом полете**

Грамотрицательные культуры	Эксперимент	Контроль
Конъюгация в условиях космического полета	$3,0 \cdot 10^{-2}$	$6,5 \cdot 10^{-3}$
Конъюгация на Земле, культуры преинкубировались в космосе	$8,0 \cdot 10^{-3}$	$9,4 \cdot 10^{-3}$
Мобилизация в условиях космического полета	$2,6 \cdot 10^{-2}$	$4,2 \cdot 10^{-2}$
Мобилизация на Земле, культуры преинкубировались в космосе	$1,6 \cdot 10^{-3}$	$4,1 \cdot 10^{-4}$

Таблица 11

**Среднее количество детерминант на штамм в трансконъюгантах, образованных в результате космического эксперимента «Плаزمида»**

Условия	Эксперимент	Контроль
Грамположительные культуры, преинкубированные в космосе, конъюгация на Земле	3,3	1,5
Грамотрицательные культуры, преинкубированные в космосе, конъюгация на Земле	1,6	1,7
Грамположительные культуры, мобилизация в условиях космического полета	3,2	2,7
Грамотрицательные культуры, мобилизация в условиях космического полета	2,0	1,5
Среднее значение	2,5	1,8

Таблица 12

**Изменение множественной лекарственной устойчивости в процессе изоляции групп из 4 человек в гермообъекте в течение 30 сут (% от общего количества изолированных культур)**

Число детерминант резистентности	Сутки эксперимента			
	0-е	7–10-е	20–22-е	30–32-е
0	40,5	52,0	24,3	43,7
1	20,0	18,7	40,1	14,2
2	18,7	19,4	17,0	19,7
3	6,8	14,0	12,2	19,7
4	4,3	7,0	3,2	5,7
5	1,7	3,0	2,1	2,3
6	2,4	1,4	0,5	0,5
7 и более	0,4	3,0	0,3	5,4

и плазмидного обмена микрофлорой между членами изолированного коллектива. Однако уже на 20–22-е сутки изоляции образовавшиеся полирезистентные культуры практически растеряли гены множественной лекарственной чувствительности из-за того, что процессы сегрегации (получение дочерними клетками редуцированный геном материнской плазмиды и спонтанной элиминации генов множественной лекарственной устойчивости) стали превалировать над процессами их коинтеграции.

В отсутствие селективирующего фактора (в данном случае приема антибиотиков) клетке энергетически невыгодно содержать мобильные гены лекарственной устойчивости. Из-за этого дочерние клетки, образовавшиеся в результате клеточного деления, содержат уже неполный геном материнской плазмиды, последующие – еще менее полный, – и так до полной элиминации гена. Следующий за этим пик нарастания устойчивости к антибиотикам связан с выходом экипажа и как следствие расширенной

**Сравнительная оценка антагонистической активности коммерческого лактобактерина и лактобактерина, приготовленного на основе *L. casei*, изолированного от космонавта (мм диаметра зоны задержки роста)**

Характеристика лактобактерина	Коммерческий лактобактерин		Лактобактерин, выполненный на основе штамма <i>L. casei</i> , изолированного от космонавта	
	До курса	После курса	До курса	После курса
Группы				
Протей	3,3 ± 0,4	2,9 ± 0,2	3,6 ± 0,5	2,8 ± 0,3
Кишечные палочки	7,3 ± 0,6	7,4 ± 0,6	6,5 ± 0,7	7,3 ± 0,5
Энтеробактерии	7,2 ± 1,0	5,2 ± 0,7	5,9 ± 0,7	5,4 ± 0,6
Бифидобактерии	7,1 ± 0,8	8,9 ± 1,2	7,1 ± 0,3	8,0 ± 0,5
Лактобациллы	5,8 ± 0,5	6,7 ± 0,4	5,7 ± 0,5	6,4 ± 0,5
Бактероиды	8,0 ± 0,4	9,1 ± 0,3	8,0 ± 0,5	8,5 ± 0,4
Клостридии	3,7 ± 0,7	3,3 ± 0,7	3,9 ± 0,8	3,9 ± 0,8

контаминацией микроорганизмами из окружающей среды с самым широким набором детерминант антибиотикорезистентности. При КП коинтегративные процессы могут возобладать над сегрегационными, поскольку, как указывалось выше, плазмидные коинтеграторы, сформировавшиеся в условиях КП, обладают высокой сегрегационной стабильностью. Наблюдения 30 человек, находившихся в изоляции в течение 30 сут, показали активное формирование штаммов с признаками «госпитализма», которые распространялись и передавали гены множественной лекарственной устойчивости среди представителей комменсальной микрофлоры (так называемая малигнизация комменсальной микрофлоры). Этот феномен, представляющий интерес при прогнозировании микробиологической ситуации на обитаемых лунных базах, создает предпосылку к проведению углубленных исследований чувствительности к антибиотикам и обмена генами лекарственной устойчивости у микроорганизмов, подверженных воздействию факторов межпланетного полета и лунного грунта. Полученные результаты позволят рассчитать риск формирования штаммов с признаками госпитализма в условиях межпланетных полетов и на лунных базах.

В дополнение к перечисленным факторам микробного риска следует отметить, что значительная доля микроорганизмов, присутствие которых вызывает эпидемиологическую настороженность, относится к представителям сапрофитической микрофлоры, в том числе к почвенным микроорганизмам. В этой связи была разработана концепция о роли технологий, обеспечивающих функционирование автотрофного звена в качестве определенного стабилизирующего фактора для этих микроорганизмов, способного снизить их агрессивность [1]. В связи с этим, оранжерея, как возможный источник эмиссии микробных сообществ в среду, интеграции его в организм человека, как объект взаимоотношений фитопатогенной и фитопротективной микрофлоры, требует серьезного изучения.

Перечисленные микробные риски для экипажей, существующие в текущей практике пилотируемой

космонавтики и прогнозируемые для космических межпланетных полетов и лунных баз требуют дополнительных исследований. Но в любом случае представленные сведения определяют необходимость выработки эффективных профилактических мер, способных укрепить колонизационную резистентность членов экипажа к этим прогнозируемым вызовам.

На сегодня существует арсенал пробиотических средств, способных укрепить колонизационную резистентность, в том числе пробиотиков, основанных на штаммах лактобацилл, изолированных от космонавтов. Последнее обстоятельство позволило провести серию исследований эффективности пробиотиков, основанных на использовании аутологичных штаммов микроорганизмов – представителей протективных групп микроорганизмов (аутопробиотиков). Эффективность использования аутопробиотиков обсуждается в научных публикациях [5–8]. Наши собственные исследования позволили прийти к заключению о возможности использования в качестве аутопробиотиков культуры бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, коринебактерий, саливарных стрептококков как сочетанно, так и порознь, в зависимости от биотопа, требующего санации.

Препараты-пробиотики, создаваемые на основе штаммов лактобацилл, в особенности штаммов, изолированных от космонавтов, обладают хорошей активностью. В табл. 13 представлены данные по активности лактобактерина, приготовленного на основе *L. casei*, изолированного от космонавта. Как видно из таблицы, эта активность сопоставима с активностью коммерческого препарата, а в ряде случаев ее превышает.

Представленные результаты свидетельствуют о возможности использовать штаммы лактобацилл, изолированных от космонавтов, для создания пробиотических, в том числе аутопробиотических средств.

Для оптимизации микрофлоры кишечника рекомендуется использовать аутопробиотики, основанные на аутологичных штаммах бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков.

Таблица 14

**Динамика облигатной микрофлоры кишечника у испытуемых в 105-суточном эксперименте**

Микроорганизмы	Сроки отбора проб					
	Фон	14-е сутки	35-е сутки	60-е сутки	73-и сутки	14-е сутки после
Бифидобактерии	10 <sup>8</sup>	10 <sup>9</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>8</sup>
Лактобациллы	10 <sup>7</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>7</sup>
Кишечная палочка	10 <sup>8</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>7</sup>
Энтерококки ( <i>E. faecium</i> )	10 <sup>7</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>

Таблица 15

**Динамика факультативной микрофлоры кишечника у испытуемых в 105-суточном эксперименте**

Микроорганизмы	Сроки отбора проб					
	Фон	14-е сутки	35-е сутки	60-е сутки	73-и сутки	14-е сутки после
Кишечная палочка с измененными биохим. свойствами	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>
Стрептококки зеленыящие	10 <sup>6</sup>	0	0	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>
Стафилококки	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>
Протей	0	10 <sup>7</sup>	0	0	0	0
Золотистый стафилококк	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>4</sup>
Дрожжи	10 <sup>3</sup>	0	0	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup>

Таблица 16

**Динамика неферментирующих микроорганизмов в кишечнике испытуемых в 105-суточном эксперименте**

Микроорганизмы	Сроки отбора проб					
	Фон	14-е сутки	35-е сутки	60-е сутки	73-и сутки	14-е сутки после
Отрицательные оксидазоположительные (гем+) палочки	10 <sup>7</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2</sup>	0
Плесневые грибы	10 <sup>4</sup>	0	0	0	0	0

Таблица 17

**Динамика показателей роста фарингеального *S. aureus* у испытуемых в ходе эксперимента 7-суточная «сухая» иммерсия (log КОЕ/мл)**

Исследование без профилактики			
	Фон	7-е сутки	14-е сутки
1-й оператор	0	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>
2-й оператор	5 · 10 <sup>1</sup>	1 · 10 <sup>4</sup>	1 · 10 <sup>2</sup>
3-й оператор	0	5 · 10 <sup>4</sup>	1 · 10 <sup>2</sup>
4-й оператор	5 · 10 <sup>2</sup>	5 · 10 <sup>3</sup>	5 · 10 <sup>3</sup>
5-й оператор	1 · 10 <sup>4</sup>	5 · 10 <sup>4</sup>	5 · 10 <sup>4</sup>
Исследование с профилактикой местным препаратом аутоштаммов лактобацилл «Лактобактерин иммобилизованный на коллагене»			
	Фон	7-е сутки	14-е сутки
1-й оператор	5 · 10 <sup>2</sup>	5 · 10 <sup>2</sup>	0
2-й оператор	8 · 10 <sup>2</sup>	5 · 10 <sup>2</sup>	0
3-й оператор	10 <sup>3</sup>	0	0
4-й оператор	0	0	0

Таблица 18

**Сравнительная оценка динамики дисбактериозов при приеме кисломолочного аутопробиотика на основе лактобацилл и других пробиотических препаратов (% случаев дисбактериоза)**

Вид продуктов	Фон	После 2-недельного курса	Месяц спустя после курса
Кисломолочный продукт на основе аутопробиотиков	100	8	58
Кисломолочный продукт лечебно-профилактического назначения	100	20	85
Пробиотики на основе коллекционных культур	100	58	85

Таблица 19

**Микробная имплантация *Streptococcus salivarius* K12 для эрадикации золотистого стафилококка из глотки испыателей в гермокамерном эксперименте**

Динамика <i>S. aureus</i> в глотке			
	Фон	5-е сутки	10-е сутки
1-й оператор	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>
2-й оператор	10 <sup>6</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>1</sup>
3-й оператор	10 <sup>2</sup>	0	0
4-й оператор	10 <sup>4</sup>	0	10 <sup>1</sup>
5-й оператор	0	10 <sup>2</sup>	0

Примером положительного результата от использования аутопробиотиков на основе энтерококков служат данные изоляционного эксперимента [9], в котором прием аутопробиотиков в первой половине эксперимента привел к эрадикации условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике (табл. 14–16). Для сравнения: в конце эксперимента использовались препараты-пробиотики, основанные не на аутологичных, а коллекционных, коммерческих штаммах. Результаты показали, что аутопробиотики следует принимать для эрадикации нежелательной бактериальной группы, а использование коммерческих препаратов позволяет лишь стабилизировать микрофлору на каком-то приемлемом уровне. Для сценариев межпланетных полетов и лунных баз могут быть использованы оба варианта.

Существует большой положительный опыт применения аутопробиотиков на основе бифидобактерий и лактобацилл для оптимизации микрофлоры кишечника человека в различных экспериментах – нормобарической и гипербарической изоляции, «сухой» иммерсии и др. – в различных формах выпуска – таблеток, лиофилизатов, обогащенных кисломолочных продуктов, «пародонтальных повязок» и др. [10].

Большую и перспективную группу средств предупреждения микробных рисков представляют новые эффективные коллекционные пробиотические штаммы микроорганизмов – представители видов, не относящихся к традиционно отбираемых для пробиотиков. Так, имеются положительные результаты

использования для санации верхних дыхательных путей коринебактерий а для санации пародонта – саливарный стрептококк (табл. 17–19) [11].

Предварительные результаты применения аутопробиотиков и новых пробиотических культур в экспериментах, имитирующих измененные условия обитания, а также в клинических исследованиях свидетельствуют об их несомненной эффективности. Отсутствие аллергических осложнений, биологической несовместимости и высокая приживляемость позволяют предположить эффективность применения аутопробиотиков при реализации лунной программы. Применение индивидуализированного подхода в выборе препаратов позволит повысить эффективность профилактики и лечения, а также понизить риск развития неблагоприятных эффектов у каждого отдельного человека.

В настоящее время концепция создания криобанков микробиоценозов человека и аутопробиотиков может рассматриваться как отдельная часть опережающих исследований в реализации лунной программы.

Наконец, еще одним направлением реализации лунной программы в части контроля и управления микробиологическими рисками является разработка эффективных экспресс-методов микробиологического контроля.

Для реализации задач отдаленного микробиологического контроля необходимы надежные, простые методы, не связанные с бактериологическими приемами.

Автоматизированный анализ изображений микробных объектов как раз позволяет оперативно оценивать количественный состав микрофлоры исследуемых биотопов человека (количество грам-положительных и грамотрицательных кокков и палочек), общую микробную обсемененность, количественные соотношения микроорганизмов в исследуемом биоматериале. Известно, что постоянная микрофлора конкретного биотопа относительно стабильна по качественному составу и плотности микроорганизмов. Используемый показатель увеличения микробов на покровных тканях человека является наиболее ранним и чувствительным показателем нарушения антимикробной резистентности организма. С помощью автоматизированного анализа проводится ранняя и своевременная диагностика состояний, при которых происходят количественные изменения стабилизирующих и условно-патогенных групп микрофлоры, являющиеся пусковым фактором для развития инфекционных заболеваний. Работа системы построена на принципе цифровой микроскопии окрашенных по Граму препаратов нативных мазков, взятых из различных биотопов человека, и автоматическом распознавании на полученном изображении микробных объектов по предварительно заданным характеристикам. Автоматизированный анализ позволяет получить оперативную информацию о микрофлоре человека без выделения и культивирования микроорганизмов на средах, что сокращает время исследований с 2–5 сут до 1,5–3 ч. Отметим, что чувствительность метода световой микроскопии находится на уровне выявления микроорганизмов в количестве  $10^4$ – $10^5$  колониеобразующих единиц на 1 мл микробной взвеси [КОЕ/мл] и более. Следовательно, и чувствительность автоматизированного анализа не позволяет оценивать концентрации микробных объектов ниже  $10^4$  [КОЕ/мл].

Особого внимания заслуживает тот факт, что результаты, полученные с помощью автоматизированного анализа микрофлоры человека, сразу представлены в цифровом формате, поэтому их удобно передавать по телекоммуникационным сетям для объединения усилий научно-исследовательских лабораторий при проведении диагностики дисбиотических состояний покровных тканей человека. Актуальным стало создание на основе системы автоматизированного анализа изображений микробных объектов дистанционной телемедицинской системы, позволяющей проводить исследования с привлечением, в случае необходимости, специалистов, находящихся на удаленном расстоянии, для экспертной оценки в форме как очной, так и заочной консультации.

Принципиальная возможность применения компьютерного автоматического метода оперативного контроля при исследовании микробного статуса

человека показана при клинико-физиологических обследованиях членов экипажа МКС, в условиях модельных экспериментов с 14-, 105- и 520-суточной изоляцией в рамках проекта «Марс-500» (имитация пилотируемого полета на красную планету) и в ряде спутниковых экспериментов.

Полученная информация при проведении автоматизированного анализа изображений микробных объектов дает возможность оценить один из барьеров резистентности, сформированный комменсальной микрофлорой и при необходимости оперативно провести его коррекцию.

Для адаптации данного метода к условиям межпланетных полетов необходимо проведение исследований, позволяющих разработать технологию окраски мазков в условиях микрогравитации. Это позволит осуществлять постоянный микробиологический контроль в условиях полета, осуществлять телекоммуникационные консультации и архивировать материал.

Другим методом, позволяющим количественно оценить присутствие микроорганизмов в микробиологических смывах и соскобах с покровных тканей и слизистых оболочек, является метод хромато-масс-спектрометрии. Этот метод позволяет в ускоренном режиме, минуя стадии повторных переосевок первичных колоний и тестовых ферментаций, верифицировать весь спектр имеющихся в клиническом образце микроорганизмов по молекулярным маркерам – клеточным высшим жирным кислотам, альдегидам и стеаринам. Метод представляет собой вариант генетического анализа, так как основывается на определении генетически детерминированных структур – жирных кислот (ЖК) клеточной стенки бактерий. Состав ЖК так же консервативен, как строение ДНК. Детектируемые методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) структурные клеточные компоненты и микробные метаболиты позволяют идентифицировать микроорганизмы до рода или вида на фоне клеток организма хозяина и вычислить их количество. К настоящему времени состав жирных кислот части микроорганизмов изучен, показана его воспроизводимость, оценена родо- и видоспецифичность. Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделении на газовом хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре.

Высокочувствительный и селективный метод ГХ-МС позволяет одновременно измерять концентрации более сотни микробных маркеров непосредственно в анализируемом материале, минуя стадии предварительного посева на питательные среды или использование тестовых биохимических материалов. Поскольку время одного анализа

занимает не более 3 ч, а спектр выявляемых микроорганизмов довольно широк, диагностические возможности ГХ-МС для выявления микробных маркеров в клинических материалах представляются перспективными.

#### Выводы

1. Реализация лунной программы сопряжена со значительным микробиологическим риском для космонавта. Поэтому концепция обеспечения микробиологической безопасности человека при межпланетных полетах и освоении Марса и Луны должна включать разработку и применение профилактических мер.

2. В качестве профилактических мер микробиологических рисков человека должны быть использованы экологически комплементарные человеческому организму средства, способствующие укреплению его колонизационной резистентности в условиях воздействия агрессивных факторов измененной среды обитания, тесно сопряженных с микробиологическими рисками.

3. Основными средствами предупреждения микробиологических рисков являются пробиотики, в том числе основанные на аутологических штаммах и ассоциациях микроорганизмов протективных групп (аутопробиотики).

4. Для оценки эффективности пробиотиков необходимо проведение дополнительных исследований в экспериментах как с участием человека, имитирующих воздействие ряда факторов КП (изоляция, невесомость), так и *in vitro* с использованием искусственной петли толстого кишечника, созданием специфических условий среды. Более полная оценка микробиологических рисков должна предусматривать проведение дополнительных исследований экзобиологической направленности (*in vitro* с использованием дополнительной стеновой базы).

Работа выполнена по базовой тематике РАН № 64.2.

#### Список литературы

1. Ильин В.К., Воложин А.И., Виха Г.В. Колонизационная резистентность организма в измененной среде обитания. М., 2005.

Ilyin V.K., Volozhin A.I., Vikha G.V. Colonization resistance of the organism in the changed habitats. Moscow, 2005.

2. Wickramasinghe N.C. The astrobiological case for our cosmic ancestry // *Int. J. of Astrobiol.* 2010. V. 9. № 2. P. 119–129. Bibcode: 2010IJAsB...9..119W. DOI: 10.1017/S1473550409990413.

3. Космический научный проект «Бион-М1»: медуко-биологические эксперименты и исследования / А.И. Григорьев, ред. М., 2016.

Space scientific project «Bion-M2»: medical and biological experiments and investigations / A.I. Grigoriev, ed. Moscow, 2016.

4. De Boever P., Ilyin V., Mergeay M., Mahillon J. Conjugation-mediated plasmid exchange between bacteria grown under space flight conditions // *Microgravity – Science and Technology.* 2007. V. 19. № 5–6. P. 138–143.

5. Высоцких Т.С., Беккиева М.Х., Тикина А.П. Применение культуры собственных лактобацилл после антибиотикотерапии гестационного пиелонефрита // *Матер. IX Всерос. науч. форума «Мать и дитя».* 2007. С. 43.

Vysotskikh T.S., Bekkieva M.Kh., Tikina A.P. Application of the culture of their own lactobacilli after antibiotic therapy of gestational pyelonephritis // *Proc. of the IX All-Russian Scientific Forum «Mother and Child».* 2007. P. 43.

6. Глушанова Н.А., Шендеров Б.А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования *in vitro* // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2005. № 2. С. 56–61.

Glushanova N.A., Shenderov B.A. Interrelations of probiotic and indigenic lactobacilli in host under conditions of co-cultivation *in vitro* // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii.* 2005. № 2. P. 56–61.

7. Коршунов В.М., Смянов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника // *Вестник РАМН.* 1996. № 2. С. 60–65.

Korshunov V.M., Smeyanov V.V., Efimov B.A. Rational approaches to the correction of intestinal microflora // *Vestnik RAMN.* 1996. № 2. P. 60–65.

8. Мельников В.А., Стулова С.В., Тюмина О.В. и др. Аутоотрансплантация лактобацилл в восстановлении индивидуального биоценоза влагалища женщины // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 1. С. 64–67.

Melnikov V.A., Stulova S.V., Tyumina O.V. et al. Autotransplantation of lactobacilli in the restoration of an individual biocenosis of a woman's vagina // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012. № 1. P. 64–67.

9. Ильин В.К., Суворов А.Н., Кирюхина Н.В. и др. Аутопробиотики как средство профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у человека в искусственной среде обитания // *Вестник РАН.* 2013. Т. 68. № 2. С. 56–62.

Ilyin V.K., Suvorov A.N., Kiryukhina N.V. Autoprotiotics as a means of preventing infectious and inflammatory diseases in humans in artificial habitats // *Vestnik RAN.* 2013. V. 68. № 2. P. 56–62.

10. Воложин А.И., Ильин В.К., Максимовский Ю.М. и др. Разработка и применение пародонтальной повязки из коллагена и суспензии клеток *Lactobacillus casei* 37 в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (результаты микробиологических исследований) // *Стоматология.* 2004. Т. 83. № 6. С. 6–8.

Volozhin A.I., Ilyin V.K., Maksimovsky Yu.M. et al. Development and application of periodontal bandage from collagen and suspension of *Lactobacillus casei* 37 cells in

the complex treatment of periodontal inflammatory diseases (results of microbiological studies) // *Stomatologiya*. 2004. V. 83. № 6. P. 6–8.

11. Кирюхина Н.В., Мельников В.Г., Суворов А.В. и др. Использование *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* для подавления *Staphylococcus aureus* в носовой полости испытуемых, находящихся в условиях аномального микроклимата и измененного состава газовой среды // Пробиотики и антимикробные протеины. 2013. Т. 5. № 4. С. 233–238.

Kiryukhina N.V., Melnikov V.G., Suvorov A.V. et al. Use of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* for elimination of *Staphylococcus aureus* from the nasal cavity in volunteers exposed to abnormal microclimate and altered gaseous environment // *Probiotiki and antimikrobnye proteiny*. 2013. V. 5. № 4. P. 233–238.

Поступила 26.06.2018

## **FACTORS OF THE MICROBIOLOGICAL RISK AND SUBSTANTIATION OF THE APPROACHES TO INFECTION PREVENTION AND CONTROL FOR CREWS IN SPACE EXPLORATION MISSIONS AND ON LUNAR BASES**

**Ilyin V.K., Kiruikhina N.V., Usanova N.A., Solovieva Z.O., Morozova Yu.A., Gueguenava A.V., Poddubko S.V.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 7–18

*Factors of the microbiological risk for crews in exploration missions and dwellers of lunar bases, both the established and new or eventual, were analyzed. The well-known factors are the «horizontally» spreading microorganisms and genetic factors interchanged by people living in pressurized habitats; growth of the pathogenicity potential within the human-microorganisms-artificial environment system predisposing the risk of auto- and cross-infection and decay of the colonization barrier; anthropotechnical niches; microgravity that stabilizes bacterial aerosols, and radiation. Among possible factors is exogenous contamination by cryptic microorganisms during extravehicular and surface activities. One of the risk mitigation options is providing crews with ingenious probiotics isolated from microorganisms that so far have not been used in production and/or based on autologic strains representing of human protective microflora (autoprobiotics).*

Key words: space flight, lunar base, microbiological risk factors, probiotics, autoprobiotics.

УДК 629.78

## ОБУЧЕНИЕ ЭКИПАЖЕЙ В ХОДЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ КАК СРЕДСТВО ПОДДЕРЖАНИЯ СОЦИАЛИЗАЦИИ И КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ КОСМОНАВТОВ

Карпенко М.П.<sup>1</sup>, Давыдов Д.Г.<sup>1</sup>, Чмыхова Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Современная гуманитарная академия, Москва

<sup>2</sup>Открытый гуманитарно-экономический университет, Москва

E-mail: ddavydov@muh.ru

*Рассмотрены негативные факторы когнитивных процессов и поведения членов экипажей дальних космических полетов. Показано, что целенаправленное обучение в ходе космического полета может решать ряд задач: поддержание когнитивных функций и эмоционального баланса, усвоение новых знаний, предупреждение бездействия, регуляция взаимоотношений членов экипажа и сохранения аффилиации с обществом. Предлагается считать обучение в ходе полета элементом безопасности и надежности архитектуры пилотируемых миссий. На основе перспективных дидактических технологий предложены характеристики бортовой образовательной системы во время длительных космических полетов, включающие интеграцию с бортовой системой управления и бортовым медицинским центром, роботизацию и виртуализацию образовательной среды, постоянный прямой и косвенный контроль когнитивных функций, аффилирование с наземными образовательными системами.*

Ключевые слова: межпланетные пилотируемые полеты, экипаж, обучение, человеческий фактор, безопасность, когнитивные функции, взаимодействие.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 19–25.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-19-25

Разрабатываемые планы межпланетных пилотируемых полетов, о проектах которых объявлено в России, США и Японии, ставят перед исследователями вопросы о состоянии членов экипажа и о том, чем они будут заняты в ходе полета. Участники подобных экспедиций будут длительное время – не менее 6 мес, находиться в состоянии невесомости, испытывать физические и психологические нагрузки. Если же представить себе возможность полета к объектам вне Солнечной системы – то он будет занимать годы. Гиббернация остается пока уделом научной фантастики и, очевидно, будет сопровождаться негативными побочными эффектами для здоровья, что делает ее нецелесообразной для полетов на небольшие, по космическим меркам, расстояния.

Проектирование безопасной и надежной архитектуры для пилотируемой миссии на Марс или

астероиды требует тесного сотрудничества на ранних этапах проектирования, чтобы предотвратить и уменьшить риски для экипажа на каждом этапе миссии [1]. Одной из важных составляющих успешности длительных космических пилотируемых полетов является соответствующее психологическое обеспечение, направленное на поддержание здоровья и психологического функционирования космонавтов [2]. Вместе с тем имеются данные, позволяющие предположить заметное негативное влияние факторов дальнего космического полета на настроение, когнитивные функции и взаимодействие членов экипажа [2–4]. Уже известно, что пребывание в условиях невесомости вызывает нарушения в функционировании различных систем мозга [5], астению [6] и искажение ориентации и восприятия [7, 8]. Длительная изоляция влияет на динамику работоспособности, особенно на обучение деятельности, требующей активного использования высших психических функций [9]. К другим угрозам для когнитивных способностей относятся нарушения сна и циркадианных ритмов [10]. При этом неблагоприятные факторы, оказывающие влияние на когнитивные навыки и выполнение космонавтами сложной операторской деятельности, достаточно хорошо изучены только применительно к орбитальным полетам. Однако условия межпланетных миссий отличаются от изученных факторов длительных полетов на околоземной орбите [11]. Вопрос, для ответа на который сегодня только накапливаются данные: как влияют экстремальные условия дальних полетов на обработку и усвоение новой информации?

Результаты наземных экспериментов, имитирующих состояние невесомости, показали возможность изменений в сенсомоторной и пространственной рабочей памяти [12], снижения способности к решению задач и сдвигам в эмоциональном состоянии [13]. Космическое излучение также может быть одним из факторов, ухудшающих когнитивные способности [14]. В суровых условиях космоса можно предположить даже возникновение психических

расстройств [6, 15]. Дополнительную остроту проблеме придает и вероятность того, что первые экспедиции на Марс будут невозвратными. Иными словами, участники экспедиции, возможно, не будут рассчитывать на возвращение на Землю, а останутся на Марсе, основав первую небольшую колонию.

Другая проблема длительных полетов касается взаимоотношений людей, находящихся в тесной и стрессогенной обстановке [16]. В автономном полете нарастает сенсорная изоляция, монотония, затруднена связь с близкими, проявляется недостаток персонального пространства и навязанный характер контактов. Моделирование полета на Марс показывает, что возрастающая в экстремальных условиях изоляции тревога приводит к желанию увеличения персонального пространства и дистанцированию от других членов группы [17] и вызывает изменения в коммуникационных стратегиях экипажа [18]. Происходит, в частности, «психологическое закрывание и фильтрация информации», проявляющиеся в постепенном снижении объема коммуникаций с внешним миром, уменьшении числа обсуждаемых тем и «автономизация коммуникации», которая выражается в стремлении ориентироваться не на внешние, а на выработанные внутри экипажа представления и нормы [19]. Очевидно, в условиях реального полета это потребует активных мер коррекции.

Следует рассматривать и вопрос о том, чем будут заняты космонавты в течение долгого перелета. Монотонность полета и скука членов экипажа также являются потенциальным угрожающим фактором [13]. В этой связи вполне логичным выглядит предложение потратить время полета на обучение, особенно если экипаж будет состоять из индивидов с разными знаниями и опытом [20]. Действительно, обучение является универсальным ответом на многие из предполагаемых опасностей дальних космических полетов. Известная пластичность мозга [21] приводит к тому, что процесс обучения сам по себе, независимо от его основных целей, позволяет снижать последствия негативных воздействий на мозг человека (например, в результате нейроинфекций или травм) и нивелировать возрастные снижения когнитивных функций. Опыт геронтологических исследований и выживания в экстремальных условиях подтверждает, что лучшая стратегия защиты мозга – его интенсивная работа прежде всего за счет поиска и усвоения новой информации.

Поисковая активность – одно из базовых психофизиологических и психологических свойств человека, она не только определяет продуктивность и творческий характер деятельности, но и способствует защите организма, обеспечивает противодействие стрессам [22]. Условия длительного ограничения жизненного пространства потребуют специальных мер для поддержания поисковой

активности и новых сфер для ее приложения. Непрерывное обучение является важной и естественной сферой проявления и одновременно поддержания поисковой активности [23].

Вместе с тем во время полета обучение в традиционных «земных» формах будет невозможно. Мы еще очень далеки от понимания всего комплекса последствий космических миссий для мозга человека и его возможности обучаться – слишком ограничен объем проведенных до сих пор исследований, и эксперименты с обучением в космосе слишком дороги. Но, несомненно, условия длительных космических полетов и первых инопланетных колоний потребуют разработки новых технологий обучения.

Пока, не считая медико-биологических экспериментов, подобных экспериментальной программе «Пилот-Т» [24], оценивающих когнитивные способности космонавтов, в обучении на борту корабля необходимости не было. Члены экипажей проходят тщательный отбор, интенсивную подготовку и обучение на Земле, а во время вахт заняты работой согласно своей специальности. Соответственно обучение членов экипажей в ходе полета как целенаправленная самостоятельная задача не рассматривалось. Таким образом, подготовка к длительным космическим полетам ставит совершенно новую задачу, не решаемую ранее космической и авиационной психологией и медициной. Встает вопрос разработки базовых подходов к обучению во время космических перелетов, поскольку даже интенсивные предварительные исследования не дадут нам точного понимания, в каких именно условиях придется действовать экипажу: каков будет временной режим обучения, как будут меняться когнитивные способности при столкновении людей с комплексом условий, имитировать который на Земле нет возможности.

Вместе с тем в современной науке есть опыт решения некоторых сходных задач: обучения в условиях социальной изоляции, риска и экстремальных факторов внешней среды [25], в условиях системного возрастного снижения когнитивных способностей [26] и т.п. Знание общих закономерностей обучающегося мозга позволяет наметить подходы к проектированию учебной деятельности даже в нечетко определенных на сегодняшний день условиях дальнего космического полета. Очевидно, что основными чертами космической дидактики станут:

- приоритетное использование электронных мультимедийных компьютерных технологий обучения;
- сочетание электронного обучения с классическими формами обучения (гибридное обучение);
- сочетание 3 источников образовательного контента: предварительная загрузка (электронная библиотека), трансляция с Земли (телеобучение) и самостоятельная разработка контента членами экипажа в ходе полета (взаимный обмен);

- активное вовлечение всех членов экипажа в планирование и организацию обучения, отсутствие заданных ролей «ученик – учитель», постоянная их смена за счет взаимообучения и самооценки;

- вариативность обучения, гибкая настройка содержания в соответствии с текущими потребностями и форм обучения в зависимости от наличных условий;

- индивидуализация, требующая оценивать когнитивные ресурсы и мотивацию, которые, очевидно, будут снижены в силу последствий перелета, в режиме реального времени, и соответственно этому настраивать содержание, уровни сложности и формы обучения;

- роботизация управления обучением в условиях удаленности и прерывах связи, когда преподаватель-методист не сможет дистанционно настраивать обучение, а функции организатора обучения будет выполнять система искусственного интеллекта.

Очевидно, бортовая образовательная система будет дополнять технические средства противодействия сенсорной депривации и монотонии, такие, как используемая сегодня на борту Международной космической станции система «АГАТ», включая в себя информационный накопитель большой емкости, монитор и систему беспроводной передачи информации на персональные планшетные компьютеры космонавтов [27]. Благодаря системе «АГАТ» космонавты имеют доступ к большой, периодически обновляемой (в соответствии с их потребностями и предпочтениями) базе медиаконтента, включающей фильмы, музыку, книги и изображения.

Гибкая настройка содержания и форм обучения, индивидуализация, согласование совместных учебных действий требуют участия менеджера учебного процесса, функции которого сегодня вполне успешно может выполнить образовательный робот [28]. Такой робот будет интегрирован с бортовым медицинским центром мониторинга [29], принимать во внимание базовые индивидуальные особенности когнитивной сферы, ее текущее состояние, учитывать запросы обучаемого, параметры его повседневной активности и общения и предлагать оптимальные формы, методы, время обучения, темп подачи информации и т.д. Очевидно, образовательный робот будет частью центральной когнитивной роботизированной системы космического корабля, осуществляющей общую оценку ситуации, построение моделей и непрерывное планирование действий [2, 30]. Таким образом, обучение станет элементом открытой, самообучающейся и надежной системы космического путешествия, способной самостоятельно адаптироваться в непредвиденных ситуациях [31].

Мониторинг когнитивных способностей членов экипажа может проводиться как путем специальных

когнитивных тестов, вроде используемых сегодня комплексов оценки нейро-когнитивных способностей WinSCAT и Cognition [32], так и косвенным образом – на основе фиксации множества параметров повседневной активности в процессе обучения (скорости реакции, темпа выполнения заданий, психолингвистических и психофизиологических параметров и т.д.). Наблюдение за такой активностью может быть поручено роботу-оценщику, который будет выдавать заключения о текущем состоянии когнитивных процессов (память, мышление, внимание) и о текущей когнитивной нагрузке. На основе мониторинга когнитивных способностей бортовая образовательная система будет принимать решение о настройке индивидуальной программы обучения. При этом оценка результативности обучения должна исходить не только из полноты формирования предметных компетенций, но и предполагать стабильность (и желательно развитие) когнитивных способностей (метакомпетенций).

Помимо неспецифического влияния учебного процесса на поддержание когнитивных функций мозга, можно использовать его предупреждающее и компенсирующее воздействие на конкретные потенциально вредные факторы. Так, ожидаемые в условиях невесомости потеря ориентации, иллюзии искажения размеров и т.п. могут быть компенсированы целевыми обучающими заданиями, предусматривающими работу со специально разработанными схемами, диаграммами, рисунками и объектами в виртуальной реальности.

Отдельный вопрос – поддержание мотивации к обучению. Монотонность космического полета в сочетании со стрессом напряжения, бедность сенсорных и социальных стимулов, возможное снижение фона настроения могут заметно ослабить мотивацию. Здесь может быть полезным применение известных технологий поддержки учебной мотивации, таких, как геймификация, взаимная обратная связь реальной или имитированной социальной образовательной сети.

Предполагается, что специально организованное обучение во время полета позволит сохранить необходимый уровень социальных навыков, эмпатии и эмоционального интеллекта [33]. Неизбежные в случае международных космических миссий культурные различия в таких негативных проявлениях полета, как астенизация и депрессия [34], могут быть скомпенсированы обучением, что облегчит их своевременную диагностику и коррекцию.

В экспедициях на сравнительно небольшие расстояния обучение может выполнять функцию поддержки психологической включенности членов экипажа в привычный земной социум. Такую включенность обеспечит учебное взаимодействие по типу территориально распределенных учебных групп дистанционного вуза [35]. Так, обучение в



Рисунок. Распределенная образовательная среда в ходе длительного пилотируемого космического полета

космосе может быть организовано как часть глобальной виртуальной образовательной среды, а космонавты во время полета будут участвовать в интерактивных групповых занятиях наравне с преподавателями и студентами земных университетов (рисунок). Сложности, вызванные задержкой прохождения сигнала до Земли (для Марса это около 20 мин), могут быть нивелированы за счет применения интеллектуального образовательного робота, поддерживающего ощущение реального общения. Представляется целесообразным развитие существующих образовательных роботов [28] для их включения и разрабатываемые антропоморфные робототехнические системы космического назначения [27].

Более отдаленные перспективы космической дидактики могут включать обеспечение путешествий за пределы Солнечной системы. Например, может оказаться целесообразным отправлять в полет молодых людей без исходной квалификации, которую они будут получать за время полета. Кроме того, первые колонисты встретятся с новым опытом, явно несоответствующим земному. Этот актуальный и постоянно пополняемый опыт можно передавать следующим колонистам, летящим по маршрутам первопроходцев. Современные тенденции глобализации образования, когда в единой образовательной и научной среде встречаются люди разных регионов и стран, могут быть распространены на

внеземное пространство, включающее наземные образовательные и научные центры, центры доступа к образовательным ресурсам в инопланетных колониях, пилотируемые космические корабли и автоматические научные лаборатории.

### Выводы

1. Подготовка к пилотируемым космическим экспедициям требует разработки устойчивого и эффективного комплекса обеспечения безопасности полета с учетом «человеческого фактора». Имеющиеся сегодня данные заставляют предположить, что когнитивные способности космонавтов могут подвергаться угрозе снижения ввиду ряда неблагоприятных факторов космического полета. Вместе с тем человеческий мозг имеет естественную защитную функцию, основанную на его пластичности и проявляющуюся в профилактическом и восстановительном действии обучения.

2. Целенаправленное обучение в ходе космического полета может решать ряд задач – от утилитарных функций усвоения знаний, предупреждения бездействия до поддержания когнитивных способностей, регуляции взаимоотношений членов экипажа и сохранения аффилиации с земным сообществом.

3. Существующие разработки в области дистанционных образовательных технологий и

когнитивных исследований обучения позволяют предложить принципы проектирования образовательной среды в ходе длительных космических полетов. Образовательная система становится, таким образом, важной составляющей безопасной и надежной архитектуры для пилотируемой миссии и должна быть предусмотрена уже на ранних этапах ее проектирования.

#### Список литературы

1. *Gres S., Tognini M., le Cardinal G., Zalila Z., Gueydan G.* Cooperation and dialogical modeling for designing a safe Human space exploration mission to Mars // *Acta Astronaut.* 2014. V. 104. Is. 2. P. 502–508. DOI: 10.1016/j.actaastro.2014.04.019.
2. *Рюмин О.О.* Вопросы психологического обеспечения пилотируемых межпланетных полетов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2017. Т. 51. № 4. С. 15–20. DOI: 10.21687/0233-528X-2017-4-15-20.
3. *Ryumin O.O.* Issues of psychological support for Human space flights // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2017. V. 51. № 4. P. 15–20. DOI: 10.21687/0233-528X-2017-4-15-20.
4. *Ярополов В.И.* Анализ особенностей марсианской экспедиции и разработка предложений по обеспечению безопасности экипажа при выполнении миссий к Марсу // *Пилотируемые полеты в космос.* 2013. Т. 7. № 2. С. 43–71.
5. *Yaroplov V.I.* Analysis of the features of the Martian expedition and the development of proposals to ensure the safety of the crew during Mars missions // *Pilotiruemye polety v kosmos.* 2013. V. 7. № 2. P. 43–71.
6. *Strangman G. E., Sipes W., Beven G.* Human cognitive performance in spaceflight and analogue environments // *Aviat. Space and Environ. Med.* 2014. V. 85. № 10. P. 1033–1048. URL: <https://doi.org/10.3357/ASEM.3961.2014>.
7. *Demertzi A., van Ombergen A., Tomilovskaya E. et al.* Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight // *Brain Structure & Function.* 2016. V. 221. Is. 5. P. 2873–2876. DOI: 10.1007/s00429-015-1054-3.
8. *Kanas N., Sandal G., Boyd J. E. et al.* Psychology and culture during long-duration space missions // *Acta Astronaut.* 2008. 64(7–8). P. 659–677. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2008.12.005>.
9. *Bellone J.A., Gifford P.S., Nishiyama N.C. et al.* Long-term effects of simulated microgravity and/or chronic exposure to low-dose gamma radiation on behavior and blood-brain barrier integrity // *Npj Microgravity.* 2016. V. 2. P. 16019. DOI:10.1038/npjmgrav.2016.19.
10. *Harris L.R., Jenkin M., Jenkin H. et al.* The effect of long-term exposure to microgravity on the perception of upright // *Ibid.* 2017. V. 3. Is. 1. P. 3. DOI: 10.1038/s41526-016-0005-5.
11. *Гущин В.И., Ефимов В.А., Смирнова Т.М.* Влияние длительной изоляции на психическую работоспособность // *Авиакосм. и экол. мед.* 1997. Т. 31. № 5. С. 19–28.
12. *Gushin V.I., Efimov V.A., Smirnova T.M.* The effect of prolonged isolation on mental performance // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 1997. V. 31. № 5. P. 19–28.
13. *Nasrini J., Dinges D., Binsted K., Caldwell B.J.* Cognitive performance in long-duration Mars simulations at the Hawaii space exploration analog and simulation (HI-SEAS) // *NASA Human Research Program Investigators' Workshop.* 2017. P. 1–2. Galveston TX, USA.
14. *Крикалёв С.К., Крючков Б.И., Харламов М.М. и др.* Экспериментальные исследования по оценке выполнения космонавтами сложной операторской деятельности после длительного космического полета на МКС в интересах осуществления полетов в дальний космос // *Пилотируемые полеты в космос.* 2013. Т. 9. № 4. С. 24–35.
15. *Krikalev S.K., Kryuchkov B.I., Kharlamov M.M. et al.* Experimental studies to assess the performance of astronauts complex operator activity after a long space flight to the ISS in the interests of carrying out flights to the outer space // *Pilotiruemye polety v kosmos.* 2013. V. 9. № 4. P. 24–35.
16. *Cassady K., Koppelmans V., Reuter-Lorenz P. et al.* Effects of a spaceflight analog environment on brain connectivity and behavior // *Neuroimage.* 2016. V. 141. P. 18–30. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.07.029.
17. *Cohen I., den Braber N., Smets N.J.J.M. et al.* Work content influences on cognitive task load, emotional state and performance during a simulated 520-days' Mars mission // *Computers in Human Behavior.* 2016. V. 55. P. 642–652. DOI: 10.1016/j.chb.2015.10.011.
18. *Rabin B.M., Carrihill-Knoll K.L., Shukitt-Hale B.* Operant responding following exposure to HZE particles and its relationship to particle energy and linear energy transfer // *Adv. in Space Res.* 2011. V. 48. Is.2. P. 370–377. DOI: 10.1016/j.asr.2011.03.008.
19. *Manier O., Colas M.-D.* The conquest of Mars: Medico-psychological and ethical issues // *Ann. Medico-Psychologiques.* 2016. V. 174. Is. 9. P. 770–773. DOI: 10.1016/j.amp.2016.08.008.
20. *Salas E., Tannenbaum S.I., Kozlowski S.W.J.* Teams in space exploration: a new frontier for the science of team effectiveness // *Cur. Direct. in Psychol. Science.* 2015. V. 24. Is. 3. P. 200–207. DOI:10.1177/0963721414566448.
21. *Кузнецова П.Г., Гущин В.И., Виноходова А.Г. и др.* Межличностное взаимодействие в условиях высокой автономности при моделировании межпланетного полета (эксперимент «Марс-500») // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 2. С. 57–63.
22. *Kuznetsova P.G., Gushin V.I., Vinokhodova A.G. et al.* Interpersonal interaction in conditions of high autonomy in the simulation of interplanetary flight (the Mars-500 experiment) // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2016. V. 50. № 2. P. 57–63.
23. *Gushin V., Shved D., Vinokhodova A. et al.* Some psychophysiological and behavioral aspects of adaptation to simulated autonomous Mission to Mars // *Acta Astronaut.* 2012. V. 70. P. 52–57. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2011.07.020>.

19. Мясников В.И., Гуцин В.И., Юсупова А.К. Предварительные результаты психологического анализа коммуникаций экипажей Международной космической станции // Вестник ТГПУ. 2005. Вып. 1 (45). Сер. Психология. С. 112–118.
- Myasnikov V.I., Guschin V.I., Yusupova A.K. Preliminary results of the psychological analysis of communications of crews of the International space station // Vestnik TGPU. 2005. Is. 1 (45). Series Psychology. P. 112–118.
20. Love S.G., Bleacher J.E. Crew roles and interactions in scientific space exploration // Acta Astronaut. 2013. V. 90. Is. 2. P. 318–331. DOI: 10.1016/j.actaastro.2011.12.012.
21. Plasticity in the adult brain: from genes to neurotherapy // Progress in Brain Res. / M.A. Hofman et al., eds. V. 138. Amsterdam, 2002.
22. Ротенберг В.С., Бондаренко С.М. Мозг. Обучение. Здоровье. М., 1989.
- Rotenberg V. S., Bondarenko S.M. Brain. Training. Health. Moscow, 1989.
23. Чмыхова Е.В., Давыдов Д.Г. Проектирование индивидуальных образовательных траекторий на основе оценки поисковой активности // Инновации в образовании. 2011. № 3. С. 103–115.
- Chmykhova E.V., Davydov D.G. Designing individual educational trajectories based on the evaluation of the Search Activity // Innovatsii v obrazovanii. 2011. № 3. P. 103–115.
24. Сальницкий В.П., Дудукин А.В., Савченко Э.Г. и др. Результаты операторской деятельности в космическом полете (эксперимент «Пилот») при различных режимах труда и отдыха космонавтов // Авиакосм. и экол. мед. 2012. Т. 47. № 5. С. 19–25.
- Salnitsky V.P., Dudukin A.V., Savchenko E.G. et al. Results of operator activity in space flight (the PILOT experiment) under various modes of work and rest for cosmonauts // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2012. V. 47. № 5. P. 19–25.
25. Иванов А.А., Качалова Л.М., Суслякова Г.А. Психологические и психофизиологические аспекты обучения в экстремальных условиях // Труды СГУ. Гуманитарные науки. Психология и социология образования. 2003. Вып. 53. С. 47–63.
- Ivanov A.A., Kachalova L.M., Suslyakova G.A. Psychological and psychophysiological aspects of training in extreme conditions // Trudy SGU. Gumanitarnye nauki. Psihologiya i sotsiologiya obrazovaniya. 2003. Is. 57. P. 47–63.
26. Карпенко М.П., Качалова Л.М., Будилова Е.В., Терехин А.Т. Когнитивные преимущества третьего возраста: нейросетевая модель старения мозга // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2009. Т. 59. № 2. С. 291–295.
- Karpenko M.P., Kachalova L.M., Budilova E.V., Terekhin A.T. Cognitive advantages of the third age: a neural network model of brain aging // Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti. 2009. V. 59. № 2. P. 252–256.
27. Сорокин В.Г., Гуцин В.И., Швед Д.М., Рюмин О.О. Некоторые аспекты психологической поддержки космонавтов с помощью антропоморфных робототехнических систем в длительном автономном космическом полете // Пилотируемые полеты в космос. 2016. № 2 (19). С. 91–104.
- Sorokin V.G., Guschin V.I., Shved D.M., Ryumin O.O. Some aspects of psychological support of astronauts with the help of anthropomorphic robotic systems in a long-term autonomous space flight // Pilotiruemye polety v kosmos. 2016. № 2 (19). P. 91–104.
28. Басов В.А. Общие подходы к созданию интеллектуальных роботов в сфере образования // Научные чтения «Актуальные проблемы реализации электронного обучения и дистанционных образовательных технологий». Кн. II. М., 2016. С. 113–126.
- Basov V.A. General approaches to the creation of intellectual robots in the sphere of education // Scientific Readings «Actual problems of realization of e-learning and distance educational technologies». Book II. Moscow, 2016. P. 113–126.
29. Grigoriev A.I., Potapov A.N. Approaches to the development of biomedical support systems for piloted exploration missions // Acta Astronaut. 2014. V. 94. P. 14–16. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2013.07.033>.
30. Huntsberger T., Stoica A. Envisioning cognitive robots for future space exploration // Multisensor, Multisource Information Fusion: Architectures, Algorithms, and Applications. 2010. V. 7710.
31. Gres S., Guyonnet J.F. Decisional information system for safety (DISS) dedicated to the human space exploration mission // Computing Anticipatory Systems. 2006. V. 839. P. 570–578.
32. Basner M., Savitt A., Moore T.M. et al. Development and validation of the «Cognition» test battery for spaceflight // Aerospace Med. and Human Perform. 2015. V. 86. Is. 11. P. 942–952. URL: <https://doi.org/10.3357/AMHP.4343.2015>.
33. Ramón J.P.M. Space travels and empathy: a new area of educational intervention // Empathy. An Evidence-based Interdisciplinary Perspective / M. Kondo, ed. London, 2017. P. 3–21. URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.69288>.
34. Boyd J. E., Kanas N., Gushin V.I., Saylor S. Cultural differences in patterns of mood states on board the International Space Station // Acta Astronaut. 2006. 61(7–8). P. 668–671. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2006.12.002>.
35. Карпенко М.П. Коллегиальная среда в высшем образовании // Инновации в образовании. 2013. № 11. С. 29–33.
- Karpenko M.P. Collegial environment in higher education // Innovatsii v obrazovanii. 2013. № 11. P. 29–33.

Поступила 22.02.2018

**CREW TRAINING IN THE COURSE OF  
LONG-DURATION SPACE MISSIONS AS  
A WAY TO MAINTAIN COSMONAUTS'  
SOCIALIZATION AND COGNITIVE  
ABILITIES**

**Karpenko M.P., Davydov D.G., Chmykhova E.V.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2018. V. 52. № 6. P. 19–25

*Negative factors in the cognitive processes and behavior of crews on remote space missions are discussed. It was*

*demonstrated that the directive in-mission training may have the goals of preserving the cognitive functions and emotional balance, learning, preventing idleness, controlling relations in the crew and affiliation with the society. In-mission training can be introduced into the piloted mission architecture as a safety and dependability component. Advanced didactic technologies engaging robotics and VR, direct and indirect cognition control and affiliation with ground-based educational centers are suggested as the pivot of a crew education system integrated with the board control system and medical center.*

Key words: piloted exploration missions, crew, training, human factor, safety, cognitive functions, interaction.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 629.78+613.6

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПЕРЕГРУЗОК РОССИЙСКИМИ КОСМОНАВТАМИ НА ЭТАПЕ ВОЗВРАЩЕНИЯ С ОРБИТЫ НА ЗЕМЛЮ ПОСЛЕ ПОЛЕТОВ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

Глебова Т.М., Колотева М.И.

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

E-mail: btm@imbp.ru

*Проведен анализ переносимости перегрузок «грудь – спина» (+Gx) на этапе спуска с орбиты на Землю в космических кораблях «Союз» в 52 космических полетах (КП) различной длительности на российском сегменте Международной космической станции: 7 КП длительностью 121–150 сут, 29 КП – 151–180 сут, 16 КП – 181–200 сут, совершенных в период с 2003 по 2016 г.*

*Анализ данных, полученных у космонавтов на этапе спуска КК «Союз» с орбиты на Землю после пребывания в невесомости различной продолжительности, свидетельствует о преимущественно удовлетворительной переносимости перегрузок. При прохождении плотных слоев атмосферы выявлены различия между группами космонавтов при сравнении данных объективной физиологической информации и субъективных реакций. С увеличением длительности пребывания в невесомости у космонавтов возрастала частота нарушений, указывающая на развитие детренированности сердечно-сосудистой системы (ССС): зрительные расстройства ( $p < 0,05$ ), тенденция к более высоким значениям частоты сердечных сокращений и частоты дыхания (ЧД), нарушения сердечного ритма ( $p < 0,05$ ), проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса на электрокардиограмме. Частота появления вестибуловегетативных расстройств (ВВР) также возрастала ( $p < 0,05$ ) с увеличением продолжительности пребывания в невесомости.*

*После приземления у всех космонавтов были отмечены признаки ортостатической неустойчивости и ВВР различной степени выраженности. Значительные проявления детренированности ССС (вплоть до обморока) были у космонавтов, совершивших КП продолжительностью от 151 до 200 сут.*

*Данная работа по анализу переносимости космонавтами перегрузок в КП различной продолжительности вносит свой вклад в подготовку человека к межпланетным полетам, особенно в части реализации идеи создания искусственной силы тяжести (ИСТ) на борту космической станции, поскольку предотвращение адаптации к невесомости, по существу, может быть обеспечено созданием на космических кораблях физиологически эффективной величины ИСТ.*

Ключевые слова: космонавты, длительные космические полеты, невесомость, перегрузки +Gx, детренированность, вестибуловегетативные расстройства.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 26–32.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-26-32

Увеличение продолжительности космических полетов (КП) – неотъемлемая часть космической программы начиная с первых полетов человека в космос. Однако удлинение сроков пребывания человека в условиях невесомости неизменно влечет за собой «перестройку» всех органов и систем организма соответственно изменившимся условиям, что отрицательно сказывается на самочувствии космонавтов после возвращения на Землю. Уже в 1970 г., после 18-суточного полета на КК «Союз-9» (самого длительного на тот момент), у космонавтов были отмечены признаки значительной детренированности организма, явления астенизации и утомления, что проявлялось сильным чувством общей слабости, а переход из горизонтального положения в вертикальное требовал значительных усилий и сопровождался резким увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [1]. Сходные признаки детренированности сердечно-сосудистой системы (ССС) и снижения ортостатической устойчивости отмечались и при дальнейших исследованиях в условиях увеличения продолжительности КП [2–4]. При этом приспособительные изменения, возникающие в условиях невесомости, оказывают существенное влияние на организм и могут ухудшать переносимость перегрузок при возвращении с орбиты на Землю [5, 6].

Данные многолетних наблюдений свидетельствуют, что проявления детренированности ССС человека на этапе возвращения на Землю после пребывания в невесомости наблюдались на протяжении всей истории пилотируемых КП (более 55 лет). Они возникали после полетов длительностью от нескольких суток вплоть до 14,5 мес. Опыт научных исследований свидетельствует о возможности

**Структура и объем исследований в полетах различной продолжительности на РС МКС**

Направление исследований	Число исследований, n	Возраст космонавтов, лет
Переносимость перегрузок на участке спуска КК «Союз» с орбиты после КП различной продолжительности, сут		
121–150	7	38–54
151–180	29	35–60
181–200	16	35–54
Всего на участке спуска	52	

жизни и работы в невесомости в полете на околоземной орбите при условии выполнения всего комплекса традиционных мер профилактики. Однако, несмотря на меры профилактики, в невесомости возникают явления детренированности ССС, и это особенно ярко проявляется при действии перегрузок на этапе возвращения человека на Землю, в послеполетный период, сказывается на ортостатической устойчивости во время полета по данным проведения пробы с использованием отрицательного давления на нижнюю часть тела (ОДНТ). Причина детренированности ССС человека связана с исчезновением гидростатического компонента давления крови в условиях невесомости [7]. Одним из возможных средств, позволяющих восстанавливать «земную» картину, в том числе распределения жидкостных сред организма, является создание в полете искусственной силы тяжести (ИСТ) с помощью центрифуги короткого радиуса (ЦКР) [8]. Данные, накопленные в ходе наземных экспериментов, свидетельствуют о принципиальной возможности применения ЦКР для профилактики и коррекции отрицательного влияния моделируемой невесомости на физиологические системы организма и гравитационную устойчивость в целом [9, 10].

Обобщение данных о переносимости космонавтами перегрузок на этапе спуска в экспедициях возрастающей продолжительности приобретает особую значимость, так как результаты научных исследований будут иметь значение при подготовке длительных межпланетных полетов в части реализации сроков применения ИСТ как нового средства профилактики неблагоприятных эффектов невесомости.

Цель работы: сравнить переносимость перегрузок +Gx космонавтами на этапе спуска с орбиты на Землю после КП продолжительностью от 121 до 200 суток.

Задачи:

1. Проанализировать и систематизировать характер изменений (нарушений) по субъективным данным и показателям объективной физиологической информации у космонавтов на этапе спуска после пребывания в невесомости продолжительностью 121–200 сут.

2. Оценить характер изменений в «нулевые» сутки после завершения КП различной продолжительности.

#### Методика

Данные о переносимости перегрузок направления «грудь – спина» (+Gx) на участке спуска после длительных КП проанализированы в 40 экспедициях с участием 31 космонавта на российском сегменте Международной космической станции (РС МКС) в период с 2003 по 2016 г. Все КП в зависимости от продолжительности разделены на 3 группы: 1-я – 121–150 сут, 2-я – 151–180 сут, 3-я – 181–200 сут. Объем и структура проведенных исследований представлены в таблице.

Во время КП космонавты использовали комплекс средств профилактики неблагоприятного влияния невесомости на организм, включавший физические и ОДНТ-тренировки. Накануне спуска КК «Союз» с орбиты на Землю космонавты в соответствии с рекомендациями приняли водно-солевые добавки (ВСД).

Величины перегрузок при торможении спускаемого аппарата (СА) в плотных слоях атмосферы в штатных условиях при возвращении с МКС не превышали в среднем  $4,5 \pm 0,1$  G (от 3,9 до 5,3 G). Длительность действия перегрузок составляла в среднем 6 мин  $58 \pm 11,4$  с (от 6 мин 10 с до 8 мин 27 с).

Величины ударных перегрузок при вводе парашютов варьировали от 3,6 до 5,8 G, при перецепке основного парашюта на симметричную подвеску – от 3,8 до 6,8 G, при приземлении – от 4,3 до 17,7 G.

На участке спуска с орбиты космонавты находились в индивидуально профилированных ложементных с углом наклона спинки кресла 78–80° к вектору перегрузки. В качестве индивидуального средства противоперегрузочной защиты на участке спуска на Землю с борта МКС космонавты использовали противоперегрузочный костюм (ППК) «Кентавр».

Переносимость перегрузок оценивали на основе анализа субъективных ощущений космонавтов (зрительных расстройств, затруднений дыхания и речи, вестибуловегетативных реакций и др.) при устном

собеседовании и по результатам анализа заполненной ими специальной анкеты в «нулевые» сутки после приземления, а также данных объективной информации: изменений на электрокардиограмме (ЭКГ): нарушения ритма, изменения конечной части желудочкового комплекса; частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД), получаемых с помощью штатной аппаратуры медицинского контроля.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических методов сравнения независимых групп – критерия Крускала – Уоллиса и качественных признаков – критерия  $\chi^2$ , при этом оценивалось наличие/отсутствие достоверных различий между группой анализируемых признаков, а также ранжирование отдельных нарушений в статистической значимости различий. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Переносимость перегрузок на этапе прохождения плотных слоев атмосферы при спуске с орбиты на Землю у космонавтов 1-й ( $n = 7$ ) и 3-й ( $n = 16$ ) групп в 100 % наблюдений была удовлетворительной преимущественно вследствие напряжения физиологических систем, оцениваемых по уровню ЧСС и ЧД и появлению на ЭКГ нарушений сердечного ритма в виде одиночных экстрасистол.

У космонавтов 2-й группы ( $n = 28$ ) переносимость перегрузок в 97 % случаев была удовлетворительной из-за напряжения физиологических систем и умеренных изменений на ЭКГ (одиночные экстрасистолы; изменения конечной части желудочкового комплекса в виде деформации зубца Т по двугорбому типу). В 3 % наблюдений ( $n = 1$ , 37 лет, 1-й полет, 169 сут) переносимость перегрузок космонавтом была пониженной из-за появления на ЭКГ выраженных нарушений сердечного ритма в виде политопной, групповой экстрасистолии, эпизода относительной брадикардии, а также нарушений внутрипредсердной проводимости с эпизодами деформации зубца Р по двугорбому типу. Следует отметить, что после 2-го КП продолжительностью 165 сут, который космонавт совершил через 5 лет (в возрасте 42 лет), переносимость перегрузок была удовлетворительной: напряжение физиологических систем было умеренным, а из нарушений ритма на ЭКГ зарегистрированы одиночные экстрасистолы.

Субъективно все космонавты перенесли перегрузки и в целом спуск на Землю удовлетворительно. Следует отметить, что космонавты 1-й группы в анкетах не отметили никаких нарушений или неблагоприятных симптомов, лимитирующих переносимость перегрузок на протяжении всего этапа спуска, и в первую очередь при прохождении плотных

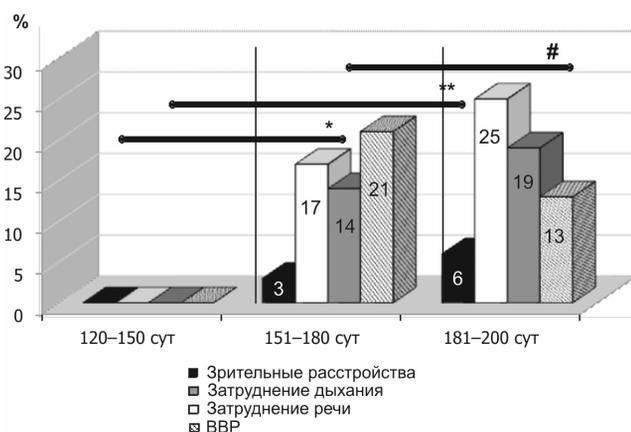


Рис. 1. Субъективные ощущения космонавтов при действии перегрузок на этапе спуска с орбиты на Землю после пребывания в условиях невесомости различной продолжительности.

\* –  $p < 0,05$  при сравнении 1-й и 2-й групп; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении 1-й и 3-й групп; # –  $p < 0,05$  при сравнении 2-й и 3-й групп

слоев атмосферы. При этом космонавты 2-й и 3-й групп отмечали затруднения дыхания, речи и вестибуловегетативные расстройства (ВВР) в виде головокружения умеренной выраженности. На этапе прохождения плотных слоев атмосферы при сравнительном анализе ощущений космонавтов между группами получены статистически значимые различия (рис. 1).

Зрительные расстройства, свидетельствующие о значительной детренированности CCC, отмечены во 2-й группе в 3 % наблюдений ( $n = 1$ , 42 года, 1-й полет, 173 сут) в виде кратковременного «потемнения в глазах» (для купирования нарушений космонавтом были применены специальные приемы). Кратковременное нарушение зрения в виде «нечеткости изображения» отмечено в 3-й группе в 6 % случаев ( $n = 1$ , 53 года, 2-й полет, 182 сут), специальных приемов для купирования явления космонавт не применял.

При сравнительном анализе ЧСС и ЧД на этапе возвращения с орбиты на Землю статистически значимых различий между группами космонавтов получено не было, при этом у космонавтов 2-й (151–180 сут) и 3-й (181–200 сут) групп отмечены более высокие значения ЧСС при прохождении плотных слоев атмосферы ( $G_{max}$ ) (рис. 2). При максимальной величине перегрузок индивидуальные значения ЧСС и ЧД у космонавтов 1-й группы составляли от 93 до 132 уд/мин и 18–26 циклов/мин; 2-й – 92–144 уд/мин и 15–33 циклов/мин; 3-й – 90–137 уд/мин и 12–31 цикл/мин соответственно.

На ЭКГ у космонавтов в каждой из групп отмечены нарушения сердечного ритма различной степени выраженности. Чаще всего отмечалась одиночная

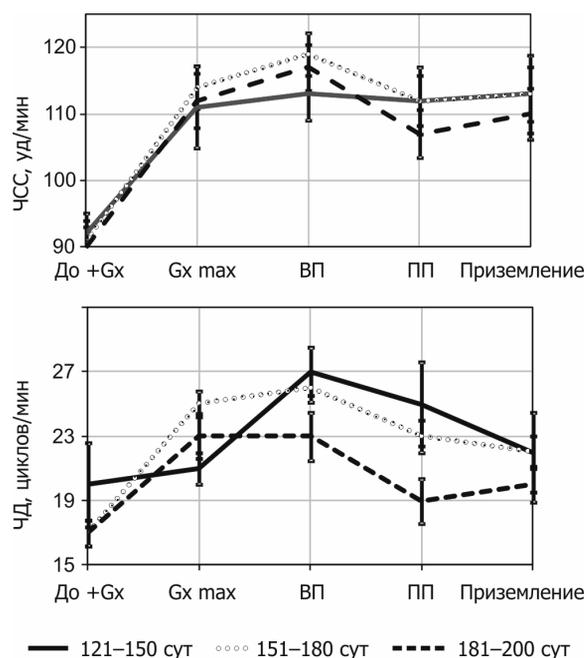


Рис. 2. Изменения ЧСС и ЧД у космонавтов в группах на этапе спуска КК «Союз» на Землю после пребывания в невесомости различной продолжительности. +Gmax – участок прохождения плотных слоев атмосферы; ВП – ввод парашютов; ПП – перецепка основного парашюта на симметричную подвеску

экстрасистолия: в 43 % наблюдений (n = 3) в 1-й группе, в 7 % (n = 2) – во 2-й группе, в 31 % случаев (n = 5) – в 3-й группе (рис. 3). Во 2-й группе в 13 % наблюдений (n = 4) зарегистрированы серьезные нарушения сердечного ритма: в 1 случае в виде политопной экстрасистолии, в 3 случаях — в виде эпизодов би- и квадригимении. В этой же группе в 3 % случаев (N = 1, 37 лет, 1-й полет, 169 сут) зафиксирован эпизод относительной брадикардии с урежением ЧСС от 133 до 83 уд/мин, а также нарушение внутрипредсердной проводимости с эпизодами деформации зубца Р по двугорбому типу, сохранявшиеся на протяжении всего этапа спуска.

Также на ЭКГ в разные периоды этапа спуска в каждой группе космонавтов фиксировались изменения конечной части желудочкового комплекса, преимущественно в виде колебаний амплитуды зубца Т от 45 до 125 % от исходной величины. Кроме этого, в 1-й группе в 14 % наблюдений (n = 1) отмечена деформация зубца Т по двугорбому типу. Следует отметить, что описанные изменения конечной части желудочкового комплекса являются типичными при нарушениях метаболизма, обусловленных пребыванием в условиях невесомости [11]. В 3-й группе в 6 % случаев (n = 1, 47 лет, 4-й полет, 195 сут) зафиксированы изменения биоэлектрической активности миокарда в виде смещения сегмента ST на 1 мм ниже изолинии, сохранявшиеся на протяжении

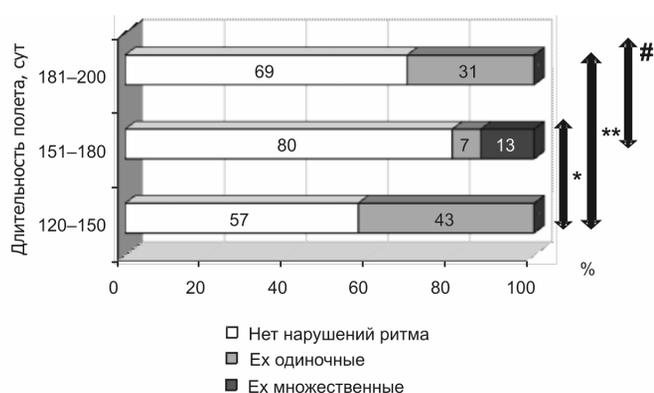


Рис. 3. Частота встречаемости (в %) нарушений сердечного ритма у космонавтов при действии перегрузок +Gx на этапе возвращения с орбиты на Землю после пребывания в невесомости различной продолжительности. Ех – экстрасистолы; \* – p < 0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; \*\* – p < 0,05 при сравнении 1-й и 3-й групп; # – p < 0,05 при сравнении 2-й и 3-й групп

всего этапа спуска; самочувствие космонавта при этом оставалось удовлетворительным, болевых и иных ощущений не было.

После посадки у всех космонавтов были жалобы на головокружение, у некоторых из них это состояние усугубилось тошнотой и рвотой, при этом можно отметить тенденцию к более частому возникновению тошноты и рвоты с увеличением длительности КП: в 14 % (n = 1) после полетов продолжительностью 121-150 сут, в 21 % (n = 6) после полетов длительностью 151-180 сут, в 56 % (n = 9) после полетов продолжительностью 181-200 сут.

После приземления у всех космонавтов (100 % наблюдений) вне зависимости от длительности полета отмечены признаки ортостатической неустойчивости преимущественно в виде слабости в ногах, трудности сохранения позы, общего дискомфорта. Выраженными свидетельствами детренированности ССС космонавтов являлись кратковременные (~15 с) обмороки у 2 космонавтов во 2-й и 3-й группах. Обморок у космонавта во 2-й группе (44 года, 3-й полет, 178 сут) зафиксирован примерно через 15 ч после посадки, после того как он снял ППК (что свидетельствует об особой значимости использования ППК в течение нескольких суток периода реадaptации космонавтов к условиям земной гравитации). Космонавт из 3-й группы (44 года, 1-й полет, 198 сут) потерял сознание сразу после извлечения из СА, при этом систолическое артериальное давление (АД) в сосудах плеча не определялось. После ряда неотложных мероприятий систолическое АД регистрировалось на уровне 90 мм рт. ст., однако самочувствие космонавта оставалось плохим – он ощущал сильную слабость и тяжесть во всем теле, головокружение и тошноту.

Таким образом, анализ данных объективной физиологической информации и субъективных ощущений космонавтов на этапе спуска КК «Союз» с орбиты на Землю после пребывания в условиях невесомости различной продолжительности свидетельствует о преимущественно удовлетворительной переносимости ими перегрузок. В то же время сравнение и анализ результатов выявил значимые различия между группами космонавтов: с увеличением длительности пребывания в невесомости возрастала частота нарушений, указывающих на детренированность ССС. Так, у космонавтов 2-й и 3-й групп на этапе спуска наблюдались зрительные расстройства ( $p < 0,05$ ), более высокие значения ЧСС при прохождении плотных слоев атмосферы. Кроме того, у космонавтов 2-й группы чаще ( $p < 0,05$  по сравнению с космонавтами из 1-й и 3-й групп) регистрировались серьезные нарушения сердечного ритма, вплоть до групповых экстрасистол. В этой же группе у космонавта на спуске зафиксирован эпизод относительной брадикардии, а также период нарушения внутрипредсердной проводимости с эпизодами деформации зубца Р по двугорбому типу, сохранявшийся на протяжении всего этапа спуска.

После приземления у всех космонавтов были отмечены признаки ортостатической неустойчивости, однако значительные проявления детренированности ССС (вплоть до обморока) были отмечены у космонавтов 2-й и 3-й групп (продолжительность полетов 151–180 и 181–200 сут соответственно). Также с увеличением продолжительности пребывания в невесомости в группах достоверно чаще отмечались ВВР (включая тошноту и рвоту).

Накопленный опыт медицинского обеспечения КП свидетельствует, что в длительных космических полетах изменяется функционирование основных систем организма, в той или иной степени происходит модификация структуры ряда органов (например, уменьшается объем нижних конечностей), устанавливается новый уровень функционирования сердечно-сосудистой и других систем [12].

Перегрузки, действующие на заключительном этапе длительных КП, предъявляют организму человека повышенные требования и сопровождаются рисками развития серьезных нарушений, в первую очередь со стороны ССС. Исследования состояния сердца и периферического кровообращения во время космических полетов выявили отчетливые признаки детренированности системы кровообращения к гравитационному распределению крови [13].

Результаты послеполетного обследования космонавтов указывают на то, что, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, явления детренированности организма сохраняются со стороны многих органов и систем, а восстановление исходного состояния и работоспособности членов

экипажей длительных экспедиций происходит только через 1,5–2 мес после возвращения на Землю и после применения комплекса восстановительно-лечебных мероприятий [14–16]. Независимо от продолжительности полетов после приземления у всех космонавтов отмечены признаки ортостатической неустойчивости (вплоть до обморока), свидетельствующие о детренированности ССС. Несмотря на меры профилактики в КП, после возвращения на Землю у всех космонавтов отмечается ухудшение общего состояния здоровья, что свидетельствует о необходимости посторонней помощи на месте приземления [6, 7]. В настоящее время продолжается изучение механизмов развития ортостатических нарушений. С помощью современных ультразвуковых методов показано, что в условиях невесомости наблюдаются изменения гемодинамики – как системной, так и абдоминального региона, типичные для умеренной гиповолемии при сохранении сократительной способности миокарда. При этом выявлены разнонаправленные изменения гемодинамики и регуляции сосудистого тонуса в противоположных областях тела человека, а именно: резистентность сосудов повышается в зонах с исходно низким сосудистым сопротивлением (головной мозг) и снижается в областях с исходно высокой сосудистой резистентностью (нижние конечности). Установлено также увеличение растяжимости вен нижних конечностей на всем протяжении пребывания в невесомости. Исследования с воздействием ОДНТ, проведенные во время полетов, показали, что изменения регуляции сосудистого тонуса приводят к скрытой дезадаптации ССС, к ортостатическому распределению крови. Снижение способности сосудов нижних конечностей к активной вазоконстрикции и увеличение растяжимости вен ног во время полета ведет к ухудшению реакции на воздействие ОДНТ, а после возвращения в условия земной гравитации – к ортостатической неустойчивости [17]. Основные причины, приводящие к неполной эффективности «традиционных» средств профилактики, – отсутствие в невесомости гидростатического давления крови, нагрузки на опорно-двигательный аппарат и изменение функционирования афферентных систем.

В данной работе в результате анализа и систематизации данных космонавтов после полетов продолжительностью 121–200 сут показано, что признаки развития детренированности ССС возрастают по мере увеличения продолжительности пребывания в невесомости. Значимые проявления детренированности ССС (вплоть до обморока) были у космонавтов, совершивших КП продолжительностью от 151 до 200 сут. В этой связи вопрос об использовании нового средства профилактики неблагоприятных эффектов невесомости – ИСТ в условиях длительных КП на борту космической станции приобретает

очевидную актуальность. Сроки использования ИСТ должны быть определены в наземных экспериментальных исследованиях с последующей апробацией в условиях длительных КП. Данная работа по анализу переносимости космонавтами перегрузок в КП различной продолжительности вносит свой вклад в подготовку человека к межпланетным полетам, особенно в части реализации создания бортовой ЦКР как нового средства профилактики неблагоприятных эффектов невесомости, поскольку предотвращение адаптации к невесомости, по существу, может быть обеспечено созданием на космических кораблях физиологически эффективной величины ИСТ.

#### Выводы

1. Данные объективной физиологической информации и субъективных ощущений космонавтов на этапе спуска КК «Союз» с орбиты на Землю после пребывания в условиях невесомости продолжительностью 121–200 сут свидетельствуют о преимущественно удовлетворительной переносимости ими перегрузок.

2. Выявлены значимые различия между группами: с увеличением продолжительности пребывания в невесомости возрастала частота нарушений, свидетельствующих о детренированности ССС.

3. В «нулевые» сутки после приземления у всех космонавтов были отмечены признаки ортостатической неустойчивости и ВВР различной степени выраженности.

4. Сравнительный анализ признаков детренированности ССС в «нулевые» сутки после приземления у космонавтов, совершивших КП 121–150 сут, выявил преимущественно слабость в ногах, трудности сохранения позы, общего дискомфорта, тогда как значительные проявления детренированности ССС (вплоть до обморока) отмечены у космонавтов, совершивших КП продолжительностью от 151 до 200 сут.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.1, № госрегистрации 01201370667.

#### Список литературы

1. Какурин Л.И., Лебедев А.А. Итоги медицинских исследований, выполненных на кораблях «Союз» // Человек в космосе: Труды IV Междунар. симп., посв. проблемам жизни человека в космическом пространстве (Ереван, 1–6 октября 1971) / О.Г. Газенко, Х. Бюрстедт, ред. М., 1974. С. 34–49.

Kakurin L.I., Lebedev A.A. Results of medical research performed on board the «Soyuz» spacecraft // Man in space: Trudy IV Mezhdunarodnogo simpoziuma, posvyashchennogo problemam zhizni cheloveka v kosmicheskom prostranstve

(Erevan, Oct. 1–6, 1971) / O.G. Gzenenko, H. Bjurstedt, eds. Moscow, 1974. P. 34–49.

2. Газенко О.Г., Какурин Л.И. Ортостатические исследования // Космические полеты на кораблях «Союз». М., 1976. С. 240–256.

Gzenenko O.G., Kakurin L.I. Orthostatic research // Space flights on board «Soyuz» spacecraft. Moscow, 1976. P. 240–256.

3. Газенко О.Г. Человек в космосе // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1984. Т. 18. № 1. С. 3–8.

Gzenenko O.G. Man in space // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1984. V. 18. № 1. P. 3–8.

4. Воробьев Е.И., Газенко О.Г., Генин А.М., Егоров А.Д. Результаты медицинских исследований при проведении длительных пилотируемых полетов по программе «Салют-6» // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1984. Т. 18. № 1. С. 14–29.

Vorobiev E.I., Gzenenko O.G., Genin A.M., Egorov A.D. The results of medical research during prolonged manned space flight program «Salyut-6» // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1984. V. 18. № 1. P. 3–8.

5. Котовская А.Р., Виль-Вильямс И.Ф. Переносимость космонавтами перегрузок +Gx // Орбитальная станция «Мир». М., 2001. Т. 1. С. 500–551.

Kotovskaya A.R., Vil-Vilyams I.F. Tolerability of astronauts to +Gx overloads // Space Station «Mir». Moscow, 2001. V. 1. P. 500–551.

6. Котовская А.Р., Колотева М.И. Переносимость перегрузок космонавтами МКС // Международная космическая станция. Российский сегмент. М., 2011. Т. 1. С. 236–267.

Kotovskaya A.R., Koloteva M.I. The ISS astronauts' tolerance to acceleration // The International Space Station. Russian segment. Moscow, 2011. V. 1. P. 236–267.

7. Котовская А.Р., Колотева М.И. Проявление детренированности сердечно-сосудистой системы человека на этапе возвращения на Землю после пребывания в невесомости // Авиакосм. и экол. мед. 2016. Т. 50. № 1. С. 13–16.

Kotovskaya A.R., Koloteva M.I. Development of the deconditioning of the cardiovascular system of man at the stage of returning to Earth after weightlessness // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2016. V. 50. № 1. P. 13–16.

8. Котовская А.Р., Шипов А.А., Виль-Вильямс И.Ф. Медико-биологические проблемы создания искусственной силы тяжести. М., 1996.

Kotovskaya A.R., Shipov A.A., Vil-Villiams I.F. Medical-biological problems of creating artificial gravity. Moscow, 1996.

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

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

10. Котовская А.Р. Переносимость человеком перегрузок в космических полетах и искусственная гравитация // *Авиакосм. и экол. мед.* 2017. Т. 51. № 5. С. 5–21.

*Kotovskaya A.R.* Human tolerance of G-load in space missions and artificial gravity // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2017. V. 51. № 5. P. 5–21.

11. Голубчикова З.А., Алферова И.В., Лямин В.Р. и др. Исследования биоэлектрической активности миокарда // Орбитальная станция «Мир». М., 2001. Т. 1. С. 276–282.

*Golubchikova Z.A., Alferova I.V., Lyamin V.R. et al.* Studies of bioelectrical activity of the myocardium // *Space station «Mir»*. Moscow, 2001. V. 1. P. 276–282.

12. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Длительные космические полеты // *Космическая биология и медицина*. Совм. рос.-амер. изд.: В 5 т. / В.В. Антипов, А.И. Григорьев (РФ), К. Лич Хантун (США), ред. 1997. Т. 3. Кн. 2. С. 368–447.

*Grigorev A.I., Egorov A.D.* Long-Term Flights // *Joint Russian-American publication: In 5 v. / V.V. Antipov, A.I. Grigoriev (Russia), K. Leach Hanton (USA), eds.* 1997. V. 3. B. 2. P. 368–447.

13. Егоров А.Д. Механизмы снижения ортостатической устойчивости в условиях длительных космических полетов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2001. Т. 35. № 6. С. 3–12.

*Egorov A.D.* Mechanisms reducing orthostatic stability of human in long-duration space flight // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2001. V. 35. № 6. P. 3–12.

14. Богомолов В.В., Моргун В.В. Результаты медицинского наблюдения за состоянием космонавтов в период реадaptации после космических полетов // Орбитальная станция «Мир». *Космическая биология и медицина*. Т. 1. Медицинское обеспечение длительных полетов. М., 2001. С. 552–562.

*Bogomolov V.V., Morgun V.V.* The results of medical observation of the state of cosmonauts during rehabilitation after space flight // *Space Station «Mir»*. *Space biology and medicine*. V.1. Medical support of long-term space flights. Moscow, 2001. P. 552–562.

15. Григорьев А.И., Бугров С.А., Богомолов В.В. и др. Обзор основных медицинских результатов годового полета на станции «Мир» // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1990. Т. 24. № 5. С. 3–10.

*Grigoriev A.I., Bugrov S.A., Bogomolov V.V. et al.* Review of the main medical results of the annual flight at Mir station // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1990. V. 24. № 5. P. 3–10.

16. Оганов В.С. Состояние костной ткани // Орбитальная станция «Мир». М., 2001. Т. 1. С. 583–598.

*Oganov V.S.* Condition of bone tissue // *Space station «Mir»*. Moscow, 2001. V. 1. P. 583–598.

17. Фомина Г.А., Котовская А.Р., Талавринов В.А. и др. Состояние вен нижних конечностей в кратковременных и

длительных космических полетах (по данным окклюзионной плетизмографии) // Орбитальная станция «Мир». М., 2002. Т. 2. Гл. 8. С. 510–519.

*Fomina G.A., Kotovskaya A.R., Talavrinov V.A. et al.* Condition of veins of lower extremities in short-term and long-term space flights (according to occlusal plethysmography data) // *Space station «Mir»*. Moscow, 2001. V. 2. Ch. 8. P. 510–519.

Поступила 26.04.2018

## COMPARATIVE ANALYSIS OF G-LOAD TOLERANCE BY RUSSIAN COSMONAUTS ON THE STAGE OF RETURN FROM ORBIT TO EARTH AFTER MISSIONS OF VARYING DURATION

Glebova T.M., Koloteva M.I.

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2018. V. 52. № 6. P. 26–32

*The subject of analysis was tolerance of chest-back g-loads (+Gx) during descent in vehicles Soyuz after 52 ISS missions of varying duration: 121–150 days (n = 7), 151–180 days (n = 29), 181–200 days (n = 16) made in period from 2003 to 2016.*

*Based on the analysis, g-tolerance of cosmonauts after various lengths of exposure in microgravity was principally satisfactory. Comparison of the objective physiological records and subjective reactions to re-entry discovered some differences between the groups. Extension of mission time increased incidence of disorders pointing to progressing cardiovascular deconditioning i.e. elevated heart rate (HR) and breathing rate (BR), arrhythmias (p < 0.05), conductivity, T-wave changes in ECG, visual disorders (p < 0.05), and also vestibulo-vegetative reactions (p < 0.05).*

*At the landing site, all cosmonauts exhibited symptoms of orthostatic instability and VVR of different severity. The CV deconditioning after 151- to 200-day missions sometimes led to syncope.*

*These results of g-tolerance analysis will contribute to preparations for exploration missions, especially to implementation of the idea to use artificial gravity (AG), as conceptually generation of physiologically effective AG values can safeguard against adaptation to space microgravity.*

*Key words: cosmonauts, long-duration space missions, microgravity, +Gx loads, deconditioning, vestibulo-vegetative disorders.*

УДК 57.045

## ДЕТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ КОСМОНАВТОВ УЧАСТНИКОВ ПРОГРАММ «МИР» И МКС

Гордиенко К.В., Новиков В.Е., Сервули Е.А., Носовский А.М., Васильева Г.Ю.

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

E-mail: k.vl.gordienko@gmail.com

*Проведен анализ результатов остеоденситометрических обследований космонавтов (участников программ «Мир» и МКС), выполненных в лаборатории остеологии ИМБП. Исследован массив данных, включающий 122 предполетных и 74 послеполетных обследования 57 космонавтов в возрасте от 30 до 60 лет. Продолжительность полетов составляла от 73 до 438 сут. Изменения показателей остеоденситометрии рассмотрены селективно по отдельным позвонкам поясничного отдела (L1–L4) и участкам проксимального отдела бедренной кости, отличающимся структурой и метаболической активностью. Впервые проведен анализ вспомогательных и расчетных показателей, таких, как площадь проекции (ПП) исследуемого участка и массовая доля составляющих его элементов. Установлено, что снижение минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе L1–L4 у космонавтов после длительных полетов происходит в основном за счет нижних позвонков L3–L4, несущих большую функциональную нагрузку в условиях земной гравитации. Потери МПК в проксимальном эпифизе бедра одинаковы в участках, отличающихся по составу костных структур и функции. Не выявлено достоверных различий в пред- и послеполетных (через 7–14 сут) значениях площади проекции поясничного отдела позвоночника, что свидетельствует об отсутствии существенных анатомических изменений. Ожидаемое увеличение высоты поясничного сегмента L1–L4 в условиях невесомости за счет межпозвоночных дисков на 7–14-е сутки после полета не определяется.*

Ключевые слова: космический полет, костная минеральная плотность, селективный анализ.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 33–36.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-33-36

В костной ткани взрослого человека постоянно протекает процесс физиологической перестройки, обеспечивающий функциональную адаптацию к меняющимся условиям жизни как на Земле, так и в условиях невесомости. После пребывания в условиях невесомости у космонавтов регулярно отмечают потери минеральной плотности кости (МПК) в различных отделах скелета [1, 2].

Для диагностики остеопороза в клинических ситуациях в качестве стандарта ВОЗ принято

измерение МПК в участках, где суммарная масса метаболически активной трабекулярной кости составляет около 70 % от таковой во всем скелете и удобных для динамического наблюдения, а именно в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедренной кости (в том числе в шейке бедра). В качестве международного стандарта здоровья для МКС согласованы допустимые значения МПК в этих участках. При таком подходе МПК после космического полета (КП) часто может быть квалифицирована как «норма» даже после потерь, в несколько раз превышающих годовые «физиологические», отмечаемые в клинической практике. В то же время после КП нами неоднократно отмечены случаи неравномерных и даже разнонаправленных изменений МПК в экспертных участках [3, 4].

Цель исследования – углубленный анализ изменений показателей МПК у космонавтов после длительных полетов селективно по отдельным позвонкам поясничного отдела (L1–L4) и участкам проксимального отдела бедренной кости, отличающимся структурой и метаболической активностью.

### Методика

Обследования космонавтов, участников программ «Мир» и МКС, были выполнены в лаборатории остеологии ИМБП на двухэнергетических рентгеновских остеоденситометрах Hologic (USA) QDR-1000/W и Delphy. Оценка изменений проводилась на основе сравнения измеренных значений с максимальными – пиковыми, свойственными молодым людям, выраженными в среднеквадратичных отклонениях (SD, или T-масштаб). В пределах нормы находятся значения, отклоняющиеся менее чем на 1 SD; значения менее -1 SD, но более -2,5 SD классифицируются как остеопения, значения менее -2,5 SD классифицируются как остеопороз.

Большинство космонавтов обследовали многократно (до 4 раз) как до, так и после полета. Принимая во внимание данные о колебаниях содержания костного минерала (СКМ) и МПК в обычной жизни [5], в выборку включали данные всех обследований, предшествующих первому полету.

Площадь проекции поясничного сегмента L1–L4 (см<sup>2</sup>) до и после космического полета

Показатели	L1–L4		L1		L2		L3		L4	
	До	После								
n	108	65	111	67	113	66	114	67	111	65
M	70,106	69,698	15,658	15,734	16,527	16,561	18,081	17,968	19,615	19,358
m	5,189	5,397	1,420	1,463	1,391	1,283	1,403	1,539	1,801	1,774
σ	0,499	0,669	0,135	0,179	0,131	0,158	0,131	0,188	0,171	0,220

Примечание. n – количество элементов выборки, M – среднее значение, m – ошибка средней, σ – среднеквадратичное отклонение

Для повторных полетов в качестве предполетных данных использовали информацию, полученную во время ближайшего к дате старта обследования, но не более чем за год до полета. Послеполетные обследования проведены в интервале от 2 до 14 сут после посадки. Таким образом, исследуемый массив данных включает в себя 122 предполетных обследования 57 космонавтов в возрасте от 30 до 59 лет, выполненных за 12–708 сут до старта и 74 послеполетных обследования 43 космонавтов в возрасте от 33 до 60 лет. Продолжительность полетов составляла от 73 до 438 сут.

Для оценки статистической значимости разницы послеполетных и предполетных измерений был использован дисперсионный анализ.

#### Результаты и обсуждение

МПК, измеряемая остеоденситометрами, – это проекционная плотность (г/см<sup>2</sup>), определяемая как отношение СКМ в исследуемом участке (г), отнесенное к его площади проекции (ПП) (см<sup>2</sup>). Границы исследуемого участка и его ПП определяются автоматическим анализом изображения и должны быть исправлены оператором только в случае явных ошибок.

Анализ ПП поясничного отдела позвоночника показал, что нет достоверных различий в пред- и послеполетных значениях (таблица). Это означает, что за период, включающий КП, остеоденситометрическое исследование не выявляет в данном отделе существенных анатомических изменений. Возможно, ожидаемое в условиях невесомости увеличение высоты поясничного сегмента L1–L4 за счет межпозвоночных дисков [6, 7] ко времени послеполетного денситометрического обследования уже нивелируется.

Совпадение ПП исследуемой области при повторных сеансах денситометрии свидетельствует о хорошей воспроизводимости комплекса оператор – прибор, что является важным условием для точной оценки изменений СКМ и МПК.

В данном исследовании впервые проведен анализ изменений СКМ селективно по поясничным

позвонкам сегмента L1–L4. Следует отметить, что показатель СКМ не предназначен для квалификации состояния кости, но более точен при динамическом наблюдении за конкретным человеком, чем показатель МПК. Известно, что человеку свойственен градиент СКМ и МПК позвонков – возрастание от верхних к нижним, несущим большую нагрузку. Также установлено, что в норме этот градиент иногда соблюдается не в полной мере и часто нарушается, когда функциональная нагрузка на позвоночник снижена [8].

Анализ показал, что после КП всем позвонкам поясничного отдела свойствен отрицательный паттерн изменений СКМ. Однако статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение СКМ установлено только для позвонков L3 и L4 (рис. 1). В позвонках L1 и L2 паттерн изменений СКМ также был отрицательный, но изменения меньше и статистически недостоверны. То есть большие потери СКМ отмечены в позвонках, испытывающих на Земле большую функциональную нагрузку. Это полностью противоположно развитию остеопороза на Земле, когда первыми страдают менее нагруженные грудные позвонки, и свидетельствует о ведущей роли механических стимулов в развитии костных потерь в КП.

Результатом такой костной динамики стало «выравнивание» соотношения массовых долей между позвонками в сегменте L1–L4 для L1, L2, L3 и L4: от 21,0; 23,9; 26,0 и 29,1 % до КП, к 21,7; 24,3; 25,6 и 28,4 % после КП соответственно. Таким образом, после КП отмечается сглаживание гравитационного градиента МПК от L1 к L4. Данная тенденция отмечена в полетах разной продолжительности.

Следует отметить, что благодаря высоким значениям до КП в большинстве случаев после КП МПК была квалифицирована как «норма» и только в редких случаях как «остеопения».

В проксимальном отделе бедренной кости снижение МПК после КП больше и происходит более регулярно, чем в поясничных позвонках. Ни один полет не обходится без потери МПК в этой области [3].

Вероятная причина такой реакции на функциональную разгрузку заключается в том, что по

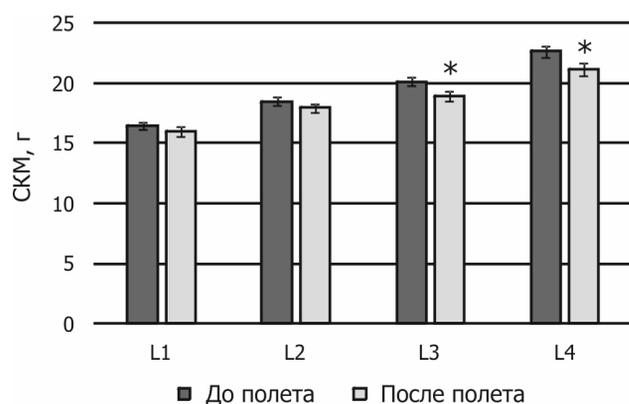


Рисунок 1. Содержание костного минерала позвонков L1, L2, L3 и L4 в сегменте L1–L4 до и после КП.

\* –  $p < 0,05$



Рисунок 2. Минеральная плотность различных участков бедренной кости у космонавтов (до и после полета).

\*\* –  $p < 0,01$

сравнению с поясничными позвонками губчатая кость проксимального отдела бедренной кости и особенно шейки бедра воспринимает большую долю более разнообразной по вектору динамической (локомоторной) нагрузки. В проксимальном отделе бедренной кости при денситометрическом исследовании выделяют несколько участков, но для диагностики остеопороза в соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями [9, 10] применяют только значения МПК по всему отделу и в области шейки бедра. Мы исследовали также область большого вертела, межвертельную область и так называемую область (треугольник) Варда. Детальный анализ представляет интерес в связи с особенностями каждого участка. Шейка бедра испытывает более разнообразную нагрузку и более удобна для стандартного позиционирования. Область большого вертела нагружена в основном за счет функции прикрепленных к нему мышц. Межвертельная область воспринимает осевые нагрузки и в нижней части имеет большое количество кортикальной кости. Область Варда в денситометрии – это участок наименьшей плотности, найденный автоматически и не обязательно совпадающий с треугольником Варда.

На рис. 2 представлены данные по МПК у космонавтов (до и после полета) селективно в исследованных участках проксимального отдела бедренной кости. Снижение СКМ и МПК после полета отмечено во всех исследованных участках. При этом массовая доля каждого участка осталась неизменной, что позволяет сделать вывод о равномерности величины потерь во всех рассматриваемых участках проксимального отдела бедренной кости.

#### Выводы

1. Установлено ( $p < 0,05$ ), что снижение МПК в поясничном отделе L1–L4 у космонавтов

после длительных полетов происходит в основном за счет нижних позвонков L3–L4, несущих большую функциональную нагрузку в условиях земной гравитации.

2. Потери МПК после длительных полетов в проксимальном эпифизе бедра одинаковы в участках, отличающихся по составу костных структур и функции.

3. Не выявлено достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в пред- и послеполетных (через 2 нед) значениях площади проекции поясничного отдела позвоночника, что свидетельствует об отсутствии существенных анатомических изменений. Ожидаемое увеличение высоты поясничного сегмента L1–L4 в условиях невесомости за счет межпозвоночных дисков к этому времени не определяется.

*Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.1 и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий» подпрограммы «Фундаментальные исследования для технологий профилактики заболеваний, реабилитации человека и целевого повышения устойчивости к неблагоприятным факторам».*

#### Список литературы

1. Oganov V.S., Bogomolov V.V., Bakulin A.V. et al. Comparative analysis of changes in the skeleton of cosmonauts in long-term orbital flights and the possibilities of prediction for interplanetary missions // Human Physiol. 2010. V. 36. №. 3. P. 282–289.

2. Oganov V.S., Skripnikova I.A., Novikov V.E. et al. Characteristics of local human skeleton responses to microgravity and drug treatment for osteoporosis in clinic // Ibid. 2014. V. 40. №. 7. P. 68–72.

3. Новиков В.Е., Кабицкая О.Е., Мурашко Л.М. и др. Костная система космонавтов в повторных и долговременных полётах на международной космической станции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 5. С. 158–160.

Novikov V.E., Kabitskaya O.E., Murashko L.M. et al. Bone system of cosmonauts in repeated and long-time missions on international space station // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2016. V. 50. № 5. P. 158–160.

4. Lang T., van Loon J.W.A., Bloomfield S. et al. Towards human exploration of space: the THESEUS review series on muscle and bone research priorities // *NPJ Microgravity*. 2017. V. 3. P. 8.

5. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода // *Морфология*. 2009. Т. 135. № 2. С. 66–73.

Avrudin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I. Dynamic evaluation of osteocytes remodeling of bone tissue by noninvasive method // *Morphology*. 2009. V. 135. № 2. P. 66–73.

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

7. Sayson J.V., Hargens A.R. Pathophysiology of low back pain during exposure to microgravity // *Ibid.* 2008. V. 79. № 4. P. 365–373.

8. Oganov V.S., Rakhmanov A.S., Novikov V.E. et al. Results of noninvasive studies of axial and peripheral human skeleton during 370-day antiostostatic hypokinesia // *Proc. of the XII Ann. Meeting of the IUPS Commission on Gravitational Physiology* (Leningrad, 14–19 October 1990). 1990. P. 55.

9. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD). 2014. URL: [www.ISCD.org](http://www.ISCD.org).

10. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной денситометрии в клинической практике (методические рекомендации) // *Остеопороз и остеопатии*. 2010. № 2. С. 26–38.

Skripnikova I.A., Shcheplyagina L.A., Novikov V.E. et al. Bone densitometry opportunity in clinical practices

(Methodical recommendations) // *Osteoporoz i osteopatii*. 2010. V. 2. P. 26–38.

Поступила 22.05.2018

## DETAIL ANALYSIS OF THE CENTRAL OSTEODENSITOMETRY DATA FROM COSMONAUTS-PARTICIPANTS IN THE MIR AND ISS PROGRAMS

Gordienko K.V., Novikov V.E., Servuli E.A., Nosovsky A.M., Vasilieva G.Yu.

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 33–36

The paper presents the results of IBMP osteodensitometry (ODM) investigations of the Mir and ISS cosmonauts ( $n = 57$ , 30 to 60 yrs. of age) including 122 pre-launch and 74 post-landing ODM sessions. Mission duration varied between 73 and 438 days. ODM changes were examined selectively in lumbar vertebrae L1–L4 and structurally and metabolically different regions of the proximal femoral bone. We undertook the first analysis of auxiliary and estimate values of a projected area and mass of its constituents. It was found that after a long-duration mission loss of mineral density (MD) occurs largely in lower L3–L4 that bear the main functional loading in the Earth's gravity. MD losses by the femoral proximal epiphysis were uniform despite the structural and functional inequality of bones in the region. No significant difference was documented in the projected vertebral areas pre- and post-flight (R+7–14) which suggests absence of considerable anatomical changes. Predicted elongation of the L1-L4 segment in microgravity due to the intervertebral disks was not evident on R+7–14.

Key words: space flight, bone mineral density, selective analysis.

УДК 159.9.072.5+612.398.1

## ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ УЧАСТНИКОВ 17-СУТОЧНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА «СИРИУС» К УСЛОВИЯМ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМООБЪЕКТЕ

Журавлева Т.В., Ничипорук И.А., Бубеев Ю.А., Чистоходова С.А., Логинов В.И.

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

E-mail: tita1993@mail.ru

*В статье представлены данные о психологических и метаболических особенностях адаптации членов международного экипажа 17-суточного эксперимента «Сириус» к условиям изоляции в гермообъекте. За 7 сут до начала экспериментального воздействия и на 2-е сутки после его окончания проводилось психологическое тестирование участников эксперимента с помощью стандартизированных методик: шкалы психологического стресса Н.Е. Водопьяновой, шкалы «Душевная боль» К.А. Чистопольской и Т.В. Журавлевой, многоуровневого личностного опросника «Адаптивность» А.Г. Маклакова и С.В. Чермянина, опросника «Стратегии преодоления стрессовых ситуаций» Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой, симптоматического опросника «Самочувствие в экстремальных условиях» А. Волкова и Н.Е. Водопьяновой и методики «Дифференциальная оценка состояний сниженной работоспособности» А.Б. Леоновой и С.В. Величковой. Одновременно с психологическим тестированием осуществлялось взятие венозной крови для определения биохимических и гормональных показателей. В результате проведенных исследований у участников эксперимента с 17-суточной изоляцией в гермообъекте выявлено умеренное повышение маркеров стресса. Обнаружена достоверная взаимосвязь психологических, биохимических и гормональных маркеров стрессорной реакции. На основе полученных данных сделан вывод, что стресс умеренно выражен и адекватно преодолевается организмом. Личностный адаптивный потенциал каждого из членов экипажа свидетельствует о высоком уровне приспособительных реакций к моделируемым условиям среды обитания с сохранением здоровья, оптимальной работоспособности и навыков эффективных решений поставленных задач.*

Ключевые слова: личностный адаптивный потенциал, нервно-психическая устойчивость, работоспособность, психологические, гормональные и биохимические маркеры стресса.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 37–44.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-37-44

С позиций стратегического планирования межпланетных экспедиций обеспечение высокой функциональной активности и работоспособности

космонавтов должно осуществляться на новом качественном уровне с учетом биопсихосоциальной парадигмы психического здоровья. Основанием для этого служит несовпадение психологической модели орбитальных и межпланетных пилотируемых полетов, поскольку ключевую роль при выполнении галактических миссий приобретает не их длительность, а увеличивающаяся с продолжительностью пребывания в космическом пространстве удаленность от Земли [1]. Возникновение в длительном полете психологических проблем, несомненно, способно оказать негативное влияние на общее состояние организма в целом и на функциональную активность его сенсорных систем в частности, что может привести к сбоям в операторской деятельности и как следствие к угрозам жизни и здоровью участников межпланетных экспедиций [2]. Значительное ослабление устойчивости центральной нервной системы и возникновение на этом фоне дисфункции психической и нейрогуморальной регуляции могут послужить триггером каскада вегетативных, метаболических и иммунных расстройств, реализующихся уже на уровне преморбидных состояний и облигатно сопутствующих развитию астенической симптоматики [3]. Прогрессирование астении способно в конечном счете привести к истощению функциональных резервов организма и срыву адаптации.

Одним из основополагающих критериев прогностической успешности адаптации является понятие адаптированности, под которой понимается соответствие адаптационного потенциала личности требованиям динамично меняющихся условий среды обитания [4]. Адаптированность в свою очередь соотносится с мотивацией деятельности, гармоничной самооценкой, стрессоустойчивостью, способностью преодолевать кризисные ситуации на основе психологических и физиологических ресурсов, собственного опыта, а также умения использовать опыт социального микроокружения и принимать его поддержку.

Стратегии преодоления фрустрирующих ситуаций и различные подходы к сохранению здоровья и работоспособности космонавтов достаточно

активно анализируются в специальной литературе. При этом обсуждается не только совокупность потенциальных и реально угрожающих здоровью участников космических полетов (КП) стресс-факторов (явная и скрытая угроза жизни, факультативная, а в недалеком будущем и абсолютная автономность функционирования, относительная социальная изоляция, однообразие предметного и социального окружения, психическое и физическое перенапряжение, монотонность деятельности, социально-бытовые проблемы и т.п.) [1, 6–8], но и взаимовлияние психологических и физиологических параметров организма в процессе трудовой деятельности в экстремальных условиях [2, 5]. Совершенно очевидно, что факторы профессионального риска для космонавтов мультифункциональны, поэтому и изучать их необходимо на многомерной основе, причем не только в реальных космических экспедициях, но и в наземных экспериментах, моделирующих условия межпланетных пилотируемых полетов. В частности, в эксперименте «Сириус-17», имитирующем полет международного экипажа из 6 человек на Луну.

Междисциплинарный многомерный подход к изучению адаптационных возможностей человеческого организма в моделируемых условиях искусственной среды обитания позволит получить ответы на вопросы об оптимальной численности экипажа, его гендерном составе, эргономике и необходимых режимах профилактических мероприятий в предстоящих межпланетных экспедициях.

Цель данной работы: изучение психологических и метаболических особенностей адаптации участников эксперимента «Сириус-17» к условиям 17-суточной изоляции в гермообъекте.

#### *Методика*

В исследовании принимали участие 6 испытуемых-добровольцев, прошедших медицинский и психологический отбор и подписавших Информированное согласие. Экипаж моделируемого в наземных условиях полета на Луну состоял из 3 мужчин в возрасте от 33 до 43 лет и 3 женщин в возрасте от 27 до 37 лет. Основу питания участников проекта составляли продукты лиофильной сушки. Рацион был сбалансирован по основным нутриентам и максимально приближен к разработанному специалистами для членов экипажей орбитальных экспедиций на Международную космическую станцию водо- и солепотреблению *ad libitum*. Протокол эксперимента «Сириус-17» был утвержден Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

За 7 сут до начала изоляции и на 2-е сутки после ее окончания испытуемым предлагалось пройти психологическое тестирование. Тестирование прошли 5 участников эксперимента. Членам

экипажа «Сириус-17» для письменного заполнения предлагались 6 методик: шкала психологического стресса (ШПС), шкала «Душевная боль» (ДБ), многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-А), опросник «Стратегии преодоления стрессовых ситуаций» (СПСС), симптоматический опросник «Самочувствие в экстремальных условиях» (СОС) и методика «Дифференциальная оценка состояний сниженной работоспособности» (ДОРС).

Шкала психологического стресса (ШПС) – русскоязычный вариант разработанного французскими психологами теста Psychological Stress Measurement (PSM-25) [9]. ШПС предназначена для оценки феноменологической структуры переживаний стресса на основе измерения интегрального показателя психической напряженности. На русскоязычной выборке методика адаптирована Н.Е. Водопьяновой [10].

Шкала «Душевная боль» – русскоязычный вариант созданного американскими психологами теста The Psychoache Scale [11]. Она измеряет эмоциональное восприятие и интенсивность психической боли. На русскоязычной выборке методика адаптирована К.А. Чистопольской, Т.В. Журавлевой, С.Н. Ениколоповым и Е.Л. Николаевым [12].

Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» разработан А.Г. Маклаковым и С.В. Чермяниным. Он основан на представлении об адаптации как о непрерывном процессе активного приспособления человека к постоянно меняющимся условиям среды обитания. Тест предназначен для изучения адаптивных возможностей личности на основе оценки психофизиологических и психологических характеристик, отражающих интегральные особенности психического и социального развития [13].

Опросник «Стратегии преодоления стрессовых ситуаций» – русскоязычный вариант разработанного американскими психологами теста Strategic Approach to Coping Scale [14]. Он основан на многоосевой модели копинг-стратегий, предложенной С. Хобфоллом. Такая модель позволяет более сбалансированно изучать стратегии преодоления кризисных ситуаций на основе обращения к индивидуальному и социальному контекстам одновременно. На русскоязычной выборке тест адаптирован Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой [10].

Симптоматический опросник «Самочувствие в экстремальных условиях» разработан А. Волковым и Н.Е. Водопьяновой, он позволяет оценить предрасположенность к патологическим реакциям на стресс и невротическим расстройствам в экстремальных условиях жизнедеятельности [10].

Методика «Дифференциальная оценка состояний сниженной работоспособности» – русскоязычный вариант созданного немецкими психологами теста Ermuedung – Monotonie – Saetting – Stress [15], предназначенного для оценки степени тяжести

труда в профессиональной деятельности. На русскоязычной выборке он адаптирован А.Б. Леоновой и С.В. Величковой [16].

Вышеперечисленные методики не имеют возрастных, гендерных, этнических и культурологических ограничений и рекомендованы для тестирования лиц, чьи профессии связаны с экстремальными видами деятельности [10, 13].

Перед первичным и повторным психологическими тестированиями у испытуемых утром натощак проводилось взятие венозной крови из локтевой вены для измерения биохимических и гормональных показателей. В сыворотке крови с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы DiaSys (Германия) на биохимическом автоматическом анализаторе Targa BT 3000 фирмы Biotecnika Instruments (Италия) определяли величины активности  $\alpha$ -амилазы, концентрации глюкозы, холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, аполипопротеина А1, аполипопротеина В, свободных жирных кислот,  $\beta$ -гидроксибутирата и высокочувствительного С-реактивного белка. Содержание калия и натрия в гепаринизированной плазме крови испытуемых измеряли с помощью ион-селективного анализатора электролитов EasyLite Na/K фирмы Medica (США). Концентрации кортизола и альдостерона в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих тест-наборов фирмы DBC (Канада) и аппаратуры для иммуноферментного анализа фирмы Bio-Rad (США).

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows, версия 6.0. Вычисляли медиану (Me), а также нижнюю и верхнюю границы квартильных отрезков (LQr, UQr). Достоверность различий между результатами первичного и повторного тестирования, а также результатами лабораторно-диагностических обследований, проведенных до и после изоляции, определяли с помощью критерия Вилкоксона. Взаимосвязь психологических, биохимических и гормональных показателей, измеренных на 2-е сутки после окончания эксперимента, оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

### *Результаты и обсуждение*

Анализ психологических данных начинали с обработки результатов шкалы «Достоверность результатов тестирования» многоуровневого личностного опросника «Адаптивность». Все испытуемые и до, и после изоляции набрали по данной шкале от 1 до 4 баллов. При количестве баллов менее 10 результаты признаются объективными [13].

По баллам шкал тестов «Душевная боль», «Стратегии преодоления стрессовых ситуаций» и

«Самочувствие в экстремальных условиях» достоверных различий между данными первичного и повторного тестирования у испытуемых не выявлено (табл. 1).

Измеряемый Шкалой психологического стресса интегральный показатель психической напряженности (ИППН) у членов экипажа «Сириус-17» достоверно увеличился после окончания эксперимента более чем в 1,5 раза (см. табл. 1). Значения ИППН после изоляции отражают наличие у испытуемых умеренно выраженной стрессорной реакции, не оказывающей существенного влияния на психологическую адаптированность к рабочим нагрузкам.

О том, что участники эксперимента испытывали стресс, свидетельствуют и результаты тестирования по методике «Дифференциальная оценка состояний сниженной работоспособности». Одна из шкал ДОРС измеряет индекс стресса (ИС). С помощью данного показателя оценивается состояние усиленной мобилизации психологических и энергетических ресурсов, развивающейся в ответ на повышение сложности или субъективной значимости деятельности, с доминированием мотивации на преодоление кризисных ситуаций, которая может реализовываться как в продуктивной, так и в деструктивной форме. ИС у испытуемых после окончания эксперимента достоверно увеличился в 1,3 раза (см. табл. 1). Однако его величины колебались в пределах умеренно выраженных значений, что свидетельствует о преобладании у членов экипажа «Сириус-17» продуктивной мотивации, направленной на нивелирование симптомов стресса.

По результатам тестирования с помощью МЛО «Адаптивность» на 2-е сутки после изоляции выявлено достоверное снижение в 1,2 раза нервно-психической устойчивости (НПУ) у испытуемых (см. табл. 1). НПУ, как полагают, представляет собой интегральную совокупность врожденных и приобретенных свойств личности, мобилизационных ресурсов, резервных психических и физиологических возможностей организма, которые позволяют обеспечить оптимальный уровень профессионализма субъекта деятельности в неблагоприятных условиях среды обитания [13]. Необходимо отметить, что набранные при тестировании после изоляции по шкале «Нервно-психическая устойчивость» баллы свидетельствуют о достаточно высоком уровне саморегуляции поведенческих реакций у испытуемых, их адекватной самооценке и реальном восприятии ими окружающей действительности. Несмотря на достоверное снижение НПУ после эксперимента у членов экипажа «Сириус-17», их личностный адаптивный потенциал не изменился (см. табл. 1), что отражает эффективное приспособление к моделируемым условиям.

Повышение после изоляции психологических маркеров стресса сопровождалось достоверными

Таблица 1

**Результаты первичного и повторного психологических тестирований участников эксперимента «Сириус-17» (Me, LQr-UQr; n = 5)**

Шкалы психологических методик		Этапы и сроки тестирования	
		Первичное тестирование	Повторное тестирование
		-7-е сутки	+2-е сутки
ШПС	Интегральный показатель психической напряженности	53, (41–87)	84, (51–101)
ДБ	Душевная боль	20, (15–27)	19, (13–21)
Адаптивность	Достоверность результатов тестирования	3, (1–4)	3, (2–4)
	Коммуникативные особенности	12, (8–13)	13, (8–15)
	Моральная нормативность	7, (5–7)	6, (5–7)
	Нервно-психическая устойчивость	21, (13–30)	18, (11–25) *
	Личностный адаптивный потенциал	36, (26–50)	36, (24–56)
СПСС	Ассертивные действия	14, (9–20)	13, (10–18)
	Вступление в социальный контакт	25, (23–27)	25, (24–27)
	Поиск социальной поддержки	26, (23–28)	25, (22–25)
	Осторожные действия	21, (18–22)	21, (18–26)
	Импульсивные действия	15, (11–16)	16, (15–18)
	Избегание	13, (11–16)	14, (12–17)
	Непрямые действия	16, (14–20)	18, (15–22)
	Асоциальные действия	13, (9–20)	13, (10–18)
	Агрессивные действия	15, (11–20)	17, (16–18)
	Общий индекс конструктивности стратегии поведения	1,75; (1,60–1,90)	1,88; (1,50–2,30)
СОС	Истощение психоэнергетических ресурсов	1, (0–3)	1, (0–5)
	Нарушение воли	1, (0–2)	1, (0–3)
	Эмоциональная неустойчивость	1, (0–2)	1, (0–2)
	Вегетативная неустойчивость	0, (0–1)	0, (0–1)
	Нарушение сна	0, (0–1)	2, (0–3)
	Тревога и страхи	0, (0–2)	0, (0–3)
	Дезадаптация	1, (0–2)	1, (0–3)
ДЮРС	Индекс утомления	16, (11–24)	17, (12–26)
	Индекс монотонии	15, (13–20)	15, (13–24)
	Индекс пресыщения	13, (10–22)	11, (10–12)
	Индекс стресса	16, (13–21)	21, (17–27) *

Примечание: Достоверность различий между результатами первичного и повторного тестирований: \* – p < 0,05

изменениями концентрации в крови испытуемых гормональных и биохимических показателей, характерных для реакции организма на неблагоприятное воздействие (табл. 2).

Так, на 2-е сутки восстановительного периода у участников эксперимента «Сириус-17» было выявлено почти двукратное повышение содержания в крови альдостерона и практически полукратное кортизола. В 1,8 раза возрос уровень высокочувствительного С-реактивного белка и в

1,1 раза увеличились концентрации аполипопротеина В, свободных жирных кислот и β-гидроксибутирата (см. табл. 2). Как известно, при стрессорном воздействии происходит выброс в кровь катехоламинов, глюко- и минералокортикоидов, запускающих каскад нейрогуморальных, биохимических и иммунологических реакций [17]. Под влиянием катехоламинов повышается концентрация в крови медиаторов ответа острой фазы, в первую очередь С-реактивного белка как одного из самых быстрых

Таблица 2

**Гормональные и биохимические показатели у участников эксперимента «Сириус-17» до и после изоляции (Me, LQr-UQr; n = 6)**

Гормональные и биохимические показатели	Референтные значения	Сроки обследования	
		-7-е сутки	+2-е сутки
Альдостерон	111–860 пмоль/л	504, (369–1139)	978, (509–1553)*
Кортизол	138–690 нмоль/л	254, (189–336)	358, (324–442)*
α-Амилаза	0–220 МЕ/л	80,3; (65,0–102,0)	83,0; (80,4–102,0)
Глюкоза	4,2–6,4 ммоль/л	4,76; (4,60–5,21)	5,32; (4,90–6,53)
Холестерин	2,8–5,2 ммоль/л	4,69; (4,00–5,44)	5,00; (4,01–5,83)
Холестерин липопротеинов высокой плотности	>0,91 ммоль/л	1,41; (1,25–1,53)	1,52; (1,20–1,60)
Холестерин липопротеинов низкой плотности	<4,0 ммоль/л	3,10; (2,26–3,64)	3,01; (2,51–3,94)
Триглицериды	0,55–2,30 ммоль/л	0,80; (0,57–1,83)	0,66; (0,41–2,76)
Аполипопротеин А1	1,10–1,80 г/л	1,64; (1,49–2,11)	1,59; (1,33–1,74)
Аполипопротеин В	0,80–1,55 г/л	1,07; (0,96–1,45)	1,22; (1,14–1,48)*
Свободные жирные кислоты	100–600 мкмоль/л	549 (388–668)	596, (563–912)*
β - гидроксibuтират	20–270 мкмоль/л	176, (141–203)	194, (165–303)*
С-реактивный белок высокочувствительный	0–5 мг/л	0,78; (0,29–3,33)	1,42; (0,78–3,70)*
Калий	3,5–5,1 ммоль/л	4,22; (4,06–4,61)	4,11; (3,95–4,96)
Натрий	135–145 ммоль/л	141, (139–143)	140, (138–148)

Примечание. Достоверность различий между результатами, полученными до и после экспериментального воздействия: \* – p < 0,05

Таблица 3

**Взаимосвязь психологических, гормональных и биохимических показателей у участников эксперимента «Сириус-17» на 2-е сутки после изоляции (коэффициент корреляции Пирсона r, n = 5)**

Гормональные и биохимические показатели	Психологические показатели		
	Нервно-психическая устойчивость	Индекс стресса	Интегральный показатель психической напряженности
Альдостерон	0,806	0,996***	0,945*
Кортизол	0,807	0,969**	0,879*
α-Амилаза	0,940*	0,969**	0,882*
Холестерин липопротеинов высокой плотности	0,886*	0,676	0,738
Аполипопротеин А1	0,893*	0,673	0,708
Свободные жирные кислоты	0,912*	0,963**	0,986**
β - гидроксibuтират	0,888*	0,989**	0,943*
С-реактивный белок высокочувствительный	0,953*	0,964**	0,885*
Калий	-0,906*	-0,890*	-0,888*

Примечание. Достоверность корреляций между психологическими, гормональными и биохимическими показателями: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001

положительных реактантов. Глюкокортикоиды помимо гликолиза и глюконеогенеза активируют и процесс липолиза, в результате чего происходит увеличение в крови содержания липидных энергетических субстратов и транспортных форм холестерина [18]. Необходимо отметить, что повышение в крови испытуемых вышеперечисленных показателей не было значительно выраженным, в большинстве случаев их содержание не выходило за пределы физиологической нормы, что свидетельствует об умеренном характере стресс-реакции.

Между рядом измеренных психологических, гормональных и биохимических показателей выявлена взаимосвязь с высокой степенью достоверности (табл. 3).

Величины ИС и ИППН на 2-е сутки восстановительного периода положительно коррелировали с содержанием в крови альдостерона, кортизола, свободных жирных кислот,  $\beta$ -гидроксибутирата и высокочувствительного С-реактивного белка, а также с активностью  $\alpha$ -амилазы (см. табл. 3). Концентрации вышеперечисленных веществ в той или иной степени увеличиваются при стрессе любой этиологии [18]. С содержанием калия в крови значения ИС и ИППН коррелировали отрицательно, что могло быть обусловлено усилением под воздействием минералокортикоидов его экскреции с мочой [19].

Возрастание НПУ сопровождалось повышением активности  $\alpha$ -амилазы, содержания в крови свободных жирных кислот, холестерина липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А1,  $\beta$ -гидроксибутирата и высокочувствительного С-реактивного белка. При этом величина НПУ отрицательно коррелировала с содержанием калия в крови (см. табл. 3). Это могло быть обусловлено суммарным влиянием стероидных гормонов и антистрессорными эффектами адреналина и инсулина, ограничивающими повреждающее действие неблагоприятных факторов путем снижения внеклеточной концентрации калия и усиления его захвата клетками за счет изменения функциональной активности  $\beta_2$ -адренорецепторов и  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФаз [20]. Для защиты от стресса организму необходимо большое количество энергии, которой в первую очередь обеспечивают мозг, сердце и мышцы. Под воздействием катехоламинов и глюкокортикоидов, потенцирующих эффекты друг друга, организм получает легкодоступные источники энергии в виде глюкозы и свободных жирных кислот, образующихся в результате активации процессов гликолиза и липолиза [18]. Наряду с действием гормонов, к увеличению продукции глюкозы для энергетических нужд организма могут приводить повышение активности гидролитических ферментов, таких, как  $\alpha$ -амилаза, а также энзимов, участвующих в фосфорилировании свободных моносахаридов – гексокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В процессе активации последних, как

показали Л.М. Поляков и Л.Е. Панин, принимают участие липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А1 [21]. Увеличение концентрации в крови высокочувствительного С-реактивного белка после изоляции, в свою очередь, может свидетельствовать о реализации механизмов ответа острой фазы на умеренное воспаление, вероятно асептическое. Его генез, с одной стороны, может быть обусловлен запуском гипотрофических процессов в мышцах обследуемых вследствие падения локомоторной активности в условиях ограниченного пространства гермообъекта, а с другой – острым ответом иммунной системы (относительно ареактивной в условиях 17-дневного пребывания «лунной команды» в замкнутом объеме со стабильными средой обитания и составом антигенов) после выхода членов экипажа из моделируемого лунного корабля и возобновления их контакта с многочисленными «земными» антигенами. Такие реакции подобны тем, которые наблюдаются в раннем периоде реадаптации у космонавтов после реальных орбитальных полетов [22]. При этом увеличенная концентрация С-реактивного белка в целом позитивна, поскольку направлена на ограничение очагов повреждения, элиминацию повреждающих факторов и восстановление нарушенных структур, что повышает резистентность организма к последствиям стресса [18].

Поскольку содержание в крови основных субстратов углеводного и липидного обмена (за исключением свободных жирных кислот и  $\beta$ -гидроксибутирата), а также большинства определяемых показателей в условиях изоляции оставались практически постоянными, можно предположить, что, несмотря на манифестирующие психологические проявления стресса – снижение НПУ, повышение ИППН и ИС у обследуемых (см. табл. 1), состояние их гомеостаза и энергообмена существенным образом не менялось. Об этом прямо свидетельствует динамика среднegrupповых значений удельных энерготрат покоя (ккал/кг безжировой массы тела/сутки:  $30,2 \pm 0,9$ ;  $30,5 \pm 0,6$ ;  $30,6 \pm 1,0$  соответственно до, во время и после изоляции,  $M \pm m$ ,  $p > 0,7$ ), измеренных импедансометрическим методом [23]. Вероятно, одной из причин отсутствия значимых изменений метаболизма являлась адекватная перестройка звеньев нейрогормональной и биохимической регуляции гомеостаза, включая изменение активности изучаемых ферментов, а наличие корреляций как со стрессорными, так и с антистрессорными показателями психологического статуса (см. табл. 3) служит тому подтверждением.

Выявленные изменения и взаимосвязи психонейроэндокринной и биохимической систем регуляции функциональной активности организма и обмена веществ подтверждают наличие стресса у испытуемых после 17-суточной изоляции в гермообъекте,

а степень повышения психологических, гормональных и биохимических показателей свидетельствует о его умеренной выраженности.

#### Выводы

1. У участников эксперимента «Сириус-17» было выявлено увеличение психологических, гормональных и биохимических маркеров стресса.
2. Участники эксперимента испытывали умеренно выраженный стресс, который адекватно преодолевался организмом.
3. Личностный адаптивный потенциал каждого из членов экипажа отражал высокий уровень приспособления к моделируемым условиям среды обитания с сохранением нормального состояния здоровья, оптимальной работоспособности и навыков эффективных решений поставленных задач.

Работа выполнена в рамках программ фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН № 63.2, № 65.1 и контракта № t-73089 от 02.10.2017 г. с Wyle laboratories (США).

#### Список литературы

1. Рюмин О.О. Вопросы психологического обеспечения пилотируемых межпланетных полетов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2017. Т. 51. № 4. С. 15–20.
1. Rumin O.O. Some issues of the psychological support to piloted interplanetary missions // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2017. V. 51. № 4. P. 15–20.
2. Canan J.W. Health effects of human spaceflight // *Aerospace America.* 2013. № 9. P. 24–30.
3. Подушкина И.В., Абанин А.М., Квасов С.Е. и др. Роль самооценки здоровья в системе диагностики функциональных резервов организма у лиц опасных профессий // *Мед. альманах.* 2016. № 2 (42). С. 11–15.
3. Podushkina I.V., Abanin A.M., Kvasov S.E. et al. The role of self-rated health in the system of diagnostics of functional reserves of the body in persons of hazardous occupations // *Meditsinskiy al'manakh.* 2016. № 2 (42). P. 11–15.
4. Вассерман Л.И., Исаева Е.Р., Новожилова М.Ю., Щелкова О.Ю. Психологические механизмы совладания со стрессом профессиональной деятельности (на модели лиц «опасных» профессий) // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* Сер. 12. 2008. № 4. С. 364–372.
4. Wasserman L.I., Isaeva E.R., Novozhilova M.Yu., Shchelkova O.Yu. Psychological mechanisms of coping with stress professional activity (on the model of individuals with «dangerous» professions) // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta.* Seriya 12. 2008. № 4. P. 364–372.
5. Cuevas H.M. Mitigating the negative effects of stress in space flight: a transactional approach // *J. of Human Perform. in Extreme Environ.* 2003. V. 7. № 2. P. 69–77.
6. Дикая Л.Г. Психологические исследования функциональных состояний космонавтов: достижения и перспективы // *Психол. журнал.* 2014. № 5. С. 37–50.
6. Dikaya L.G. Psychological researches of cosmonauts' functional states: achievements and perspectives // *Psikhologicheskii zhurnal.* 2014. № 5. P. 37–50.
7. Suedfeld P., Brcic J., Johnson P.J., Gushin V. Coping strategies during and after spaceflight: data from retired cosmonauts // *Acta Astronaut.* 2015. V. 110. P. 43–49.
8. Гушин В.И., Юсупова А.К., Швед Д.М. и др. Методологические подходы к контент-анализу общения космического экипажа // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 3. С. 55–64.
8. Gushchin V.I., Yusupova A.K., Shved D.M. et al. Methodological approaches to content-analysis of spacecrew communication // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2016. V. 50. № 3. P. 55–64.
9. Lemyre L., Tessier R., Fillion L. Psychological stress measurement (psm): a transiation. Quebec, 1991. P. 115–130.
10. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб., 2009.
10. Vodopyanova N.E. Stress psychodiagnostics. St. Petersburg, 2009.
11. Holden R.R., Mehta K., Cunningham E.J., McLeod L.D. Development and preliminary validation of a scale psychoache // *Can. J. of Behavioural Sci.* 2001. V. 33. № 1. P. 224–232.
12. Чистопольская К.А., Журавлева Т.В., Ениколопов С.Н., Николаев Е.Л. Адаптация методик исследования суицидальных аспектов личности // *Психология: Журнал Высшей школы экономики.* 2017. Т. 14. № 1. С. 61–87.
12. Chistopol'skaya K.A., Zhuravleva T.V., Enikolopov S.N., Nikolaev E.L. adaptation of diagnostic instruments for suicidal aspects of personality // *Psikhologiya: Zhurnal Vyssei shkoly ekonomiki.* 2017. V. 14. № 1. P. 61–87.
13. Берг Т.Н. Нервно-психическая неустойчивость и способы ее выявления. Владивосток, 2005.
13. Berg T.N. Mental instability and methods of its detection. Vladivostok, 2005.
14. Hobfoll S.E. Conservation of resources theory: its implication for stress, health, and resilience // *The Oxford Handbook of Stress, Health, and Coping / S. Folkman, ed. N.Y., 2011.*
15. Plath H.E., Richter P. Ermuedung – Monotonie – Saetting – Stress. Berlin, 1984.
16. Леонова А.Б., Величковская С.Б. Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности. Психология психических состояний / А.О. Прохоров, ред. Казань, 2002. Вып. 4. С. 326–344.
16. Leonova A.B., Velichkovskaya S.B. Differential diagnosis of states of reduced health. The psychology of mental states / A.O. Prokhorov, ed. Kazan, 2002. Is. 4. P. 326–344.
17. Cohen Sh., Janicki-Deverts D., Miller G.E. Psychological stress and disease // *JAMA.* 2007. V. 298. № 14. P. 1685–1687.

18. *Порядин Г.В.* Стресс и патология. М., 2009.  
*Poryadin G.V.* Stress and pathology. Moscow, 2009.
19. *Постников А.А.* Водно-минеральный обмен. М., 2006.  
*Postnikov A.A.* Water and mineral metabolism. Moscow, 2006.
20. *Голуб И.Е., Сорокина Л.В.* Хирургический стресс и обезболивание. Иркутск, 2005.  
*Golub I.E., Sorokina L.V.* Surgical stress and anesthesia. Irkutsk, 2005.
21. *Поляков Л.М., Панин Л.Е.* Липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А-I: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза // Атеросклероз. 2013. Т. 9. № 1. С. 42–53.  
*Polyakov L.M., Panin L.E.* High-density lipoprotein and lipoprotein A-I: a regulatory role and novel therapeutic strategies for the treatment atherosclerosis // Ateroskleroz. 2013. V. 9. № 1. P. 42–53.
22. *Ничипорук И.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др.* Взаимосвязь уровня тревожности с динамикой иммунного статуса у российских космонавтов – участников космического эксперимента «ИММУНО» // Авиакосм. и экол. мед. 2017. Т. 51. № 6. С. 24–31.  
*Nichiporuk I.A., Rykova M.P., Antropova E.N. et al.* Interrelation of anxiety level with dynamics of the immune status in the Russian cosmonauts – participants of the space experiment «IMMUNO» // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2017. V. 51. № 6. P. 24–31.
23. *Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г.* Биоимпедансный анализ состава тела человека. М., 2009.  
*Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G.* Bioelectric impedance analysis of human body composition. Moscow, 2009.

Поступила 22.05.2018

## **PSYCHOLOGICAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS OF ADAPTATION OF THE PARTICIPANTS IN 17-DAY EXPERIMENT «SIRIUS» TO THE CONDITIONS OF ISOLATION AND CONFINEMENT**

**Zhuravleva T.V., Nichiporuk I.A., Bubeev Yu.A., Chistokhodova S.A., Loguinov V.I.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 37–44

*The paper dwells on the psychological and metabolic adaptation to 17-d isolation and confinement of an international crew in experiment SIRIUS. Crew members were tested 7 days prior and 2 days after the experiment using a battery of standardized methods including: Psychological Stress Measurement (N.E. Vodopianova), Psychache Scale (K.A. Chistopolskaya and T.V. Zhuravleva), multilevel personality inventory «Adaptability» (A.G. Maklakov and S.V. Chermianin), Strategic Approach to Coping Scale (N.E. Vodopianova and E.S. Starchenkova), Extreme Environmental Response Inventory (A. Volkov and N.E. Vodopianova) and Ermuedung – Monotonie – Saetting – Stress (A.B. Leonova and S.V. Velichkovskaya). Psychological testing was accompanied by venous blood sampling for biochemical and hormonal analyses. The investigations revealed moderate increases in the content of stress-markers and a certain correlation of psychological, biochemical and hormonal stress-markers. Based on this evidence we conclude that stress was moderate and that organism responded adequately. Adaptive potential testing showed that each of the crew members had been highly adaptive to the stressful environment so that neither health, nor skills or efficiency were affected.*

Key words: personal adaptive potential, neuropsychic stability, efficiency, psychological, hormonal and biochemical stress-markers.

УДК 576.32/.36

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ПАРАКРИННЫХ МЕДИАТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА РАННИХ ЭТАПАХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ МИКРОГРАВИТАЦИИ

Якубец Д.А., Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б.

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

E-mail: buravkova@imbp.ru

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) являются одной из популяций стволовых клеток взрослого организма. ММСК секреторно активны и вовлечены в поддержание тканевого гомеостаза. Известно, что данный тип клеток способен изменять свое функциональное состояние под действием механических стимулов, в том числе при снижении гравитационного воздействия в условиях космического полета. В данном исследовании было изучено влияние моделированной микрогравитации на транскрипционную активность генов паракринных медиаторов ММСК на ранних сроках воздействия (до 48 ч). Обнаружена разнонаправленная модификация экспрессии IL6 и IL8 при 24-часовой экспозиции с последующей нормализацией транскрипции на вторые сутки воздействия. Содержание мРНК ряда факторов роста (IGF-1, VEGFa, FGF2, ANGPT1) и MCP-1 увеличилось через 48 ч. Значительных изменений экспрессии TGFβ и HGF в исследуемый период не обнаружено. На основании полученных данных можно заключить, что уже на ранних этапах моделирования микрогравитации активируются механизмы, модулирующие секреторную активность ММСК.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, RPM, паракринная активность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 45–49.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-45-49

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) являются одной из популяций прогениторных клеток взрослого организма. Эти клетки могут быть получены из любой васкуляризированной ткани организма, активно продуцируют паракринные медиаторы, а также способны дифференцироваться в остеогенном, хондрогенном, адипогенном и других направлениях в зависимости от внешних стимулов [1–3]. ММСК участвуют в обеспечении функциональной активности эндотелия, а также способствуют росту сосудистых структур, вследствие способности ММСК синтезировать спектр ангиогенных факторов [4, 5]. Поэтому изменение функциональной активности ММСК может вносить вклад не только в ремоделирование костной ткани во время

длительных космических полетов, но и участвовать в процессах модификации эндотелиальной функции за счет паракринных воздействий.

В последние годы получено множество доказательств гравичувствительности ММСК. В том числе показано, что при моделировании эффектов микрогравитации происходит реорганизация цитоскелета, изменяется экспрессия молекул адгезии на поверхности клеток, модифицируется продукция цитокинов и факторов роста [6–8].

Цель данной работы заключалась в исследовании транскриптомных изменений генов паракринных факторов на ранних этапах моделирования эффектов микрогравитации.

### Методика

Выделение ММСК из жировой ткани человека проводили, используя методику с модификациями, описанную в работе [9]. Клетки культивировали в среде α-MEM, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки, 50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина при стандартных условиях (5 % CO<sub>2</sub>, 37 °C, 100 % влажность) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (Sanyo, Япония).

Для моделирования эффектов микрогравитации использовали прибор Desktop RPM (Random Positioning Machine) (Duchspace, Нидерланды), позволяющий создавать эффекты снижения влияния гравитационного поля до величин 10<sup>-2</sup> g [10]. Скорость вращения рамок прибора устанавливали на уровне 53–65 °/с. Время экспозиции на RPM составляло 6, 24 и 48 ч для изучения динамики ранних изменений. Для оценки вклада эффектов, вызываемых перемешиванием среды, использовали динамический контроль: скорость вращения платформы шейкера вокруг вертикальной оси – 60 об/мин. Сравнение проводили со статическим контролем – клетки инкубировались в культуральных флаконах в CO<sub>2</sub>-инкубаторе.

Анализ экспрессии генов паракринных факторов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием

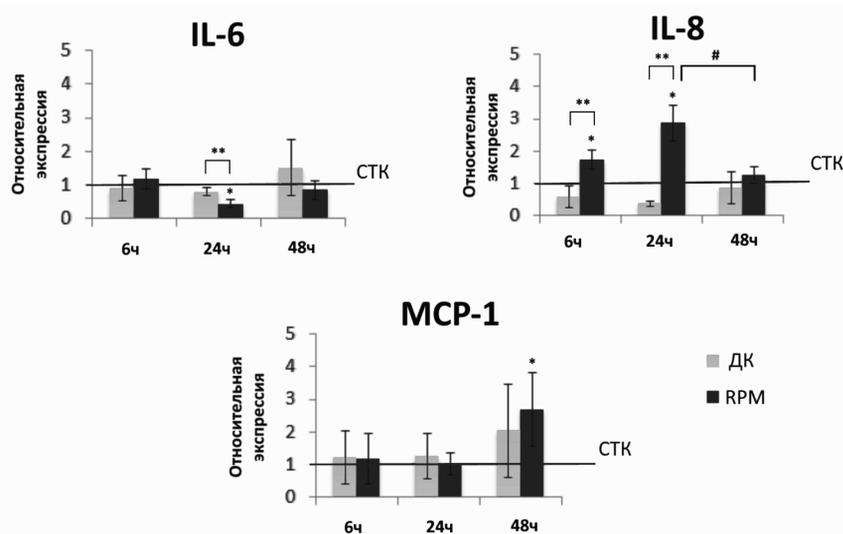


Рис. 1. Экспрессия генов цитокинов IL-6, IL-8 и хемокина MCP-1 при экспозиции на RPM относительно статического контроля. СТК – статический контроль (СТК = 1), ДК – динамический контроль, RPM – Random Positioning Machine.

Здесь и на рис. 2 данные представлены как  $M \pm SD$ ,  $n = 4$ ; \* – сравнение уровня экспрессии RPM со статическим контролем,  $p < 0,05$ ; \*\* – сравнение уровня экспрессии RPM с динамическим контролем,  $p < 0,05$ ; # – сравнение уровня экспрессии RPM на разных временных точках,  $p < 0,05$

обратной транскрипции. Для выделения РНК использовали фенол-хлороформную экстракцию. Для лизиса клеток применяли раствор QIAzol (Qiagen, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием коммерческого набора QuantiTect Reverse Transcription Kit (Qiagen, США), согласно протоколу производителя. Чистоту проб оценивали спектрофотометрически с помощью прибора NanoDrop2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Отношение величин поглощения (260/280 нм) для всех проб составляло около 1,8. Значения 260/230 для всех проб находились в диапазоне 1,8–2,2, что свидетельствует о приемлемой чистоте исследуемых проб.

Реакционную смесь для ПЦР-РВ готовили с помощью коммерческого набора «Реакционная смесь для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» (СИНТОЛ, Россия). Были использованы праймеры к генам интерлейкина-6 (IL6), интерлейкина-8 (IL8), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), фактора роста сосудистого эндотелия – а (VEGFA), фактора роста фибробластов – 2 (FGF2), ангиопоэтина-1 (ANGPT1), моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP1), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGFB) и фактора роста гепатоцитов (HGF) (Qiagen, США). Уровень экспрессии генов в MMCK после экспозиции на RPM определяли относительно статического контроля с использованием метода  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ .

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2017 и Statistica 10, используя непараметрический критерий Манна

– Уитни при выбранном уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Паракринная активность MMCK – один из наиболее важных аспектов их физиологии. Способность к секреции биологически активных веществ обеспечивает их функционирование в физиологических «нишах» – органотипическом микроокружении, регулируя таким образом жизнедеятельность окружающих клеток, в том числе и эндотелиальных, и обеспечивая протекание локальных иммунных реакций. В данном исследовании была изучена транскрипционная активность генов паракринных медиаторов, продуцируемых MMCK: цитокинов IL6, IL8 и MCP1, а также ряда факторов роста – IGF1, VEGFA, FGF2, ANGPT1, TGFB и HGF.

### Цитокины

В результате проведенных исследований было обнаружено достоверное снижение экспрессии IL6 в 2 раза через 24 ч. Через 48 ч уровень мРНК этого гена в MMCK не отличался от контроля (рис. 1). Экспрессия IL8 была достоверно повышена через 6 и 24 ч экспозиции на RPM, а затем нормализовалась (см. рис. 1). Согласно результатам, полученным в нашей лаборатории ранее, сходная тенденция была обнаружена при измерении концентраций данных цитокинов с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в кондиционированной среде на более поздних сроках 3D-клиностаивания (96 ч) [11], что является подтверждением реализации наблюдаемых транскрипционных изменений на уровне синтеза белка и секреции указанных цитокинов.

IL-8 – воспалительный хемокин с проангиогенными свойствами, способный стимулировать продукцию VEGF в MMCK через сигнальные пути PI3K/Akt и MAPK/ERK [12]. Нормализация его экспрессии через 48 ч моделирования эффектов микрогравитации может указывать на отсутствие развитой провоспалительной активации.

IL-6 – цитокин, вырабатываемый в ответ на инфекции и травмы тканей, способствующий защите организма благодаря стимуляции ответа белков острой фазы. Также модулирует гемопоэз и иммунные реакции [13]. Известно, что данный цитокин участвует в поддержании стволовости MMCK и регуляции их дифференцировки [14]. Кроме того, показано, что IL-6, секретлируемый MMCK, выделенными из костного мозга, стимулирует RANKL [15], который

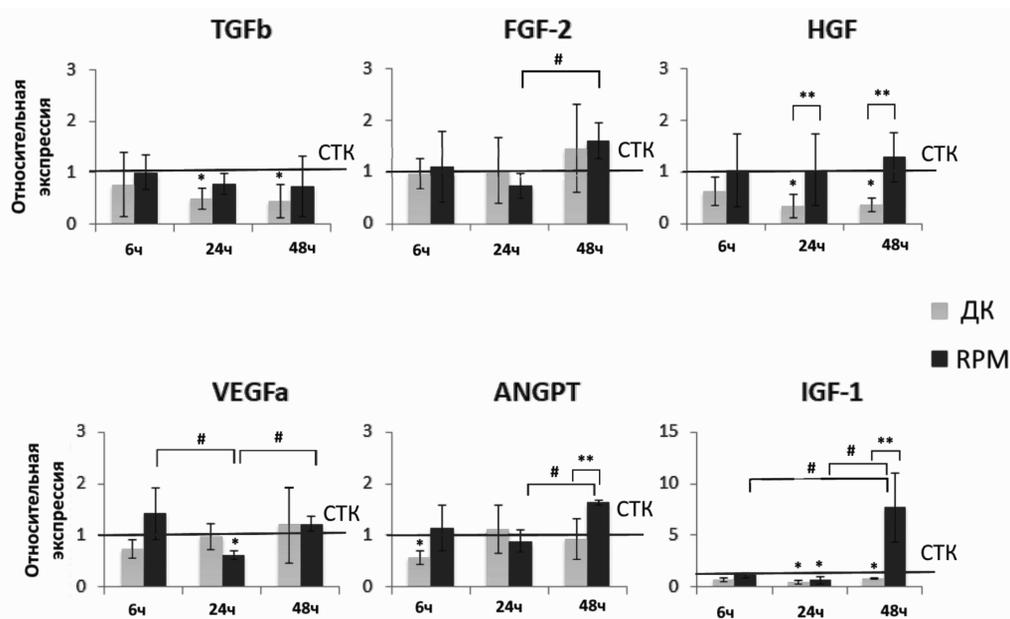


Рис. 2. Экспрессия генов факторов роста при экспозиции на RPM относительно статического контроля. СТК – статический контроль (СТК = 1), ДК – динамический контроль, RPM – Random Positioning Machine

необходим для дифференцировки и активации остеокластов – клеток, участвующих в резорбции костной ткани и разрушении коллагена [16]. Также IL-6 позитивно регулирует синтез VEGF, что приводит к усилению ангиогенеза и повышению сосудистой проницаемости, что является признаками воспаления. Снижение транскрипционной активности гена данного цитокина также свидетельствует об отсутствии выраженной воспалительной реакции при моделировании клеточных эффектов микрогравитации.

Уровень экспрессии *MCP1*, который является хемоаттрактантом и одним из важнейших проангиогенных факторов, синтезируемых ММСК, увеличился достоверно более чем в 2 раза, через 48 ч экспозиции на RPM. Помимо того, что MCP-1 способен вызывать миграцию ММСК, взаимодействуя с рецептором CCR2, он индуцирует выработку факторов роста (таких, как ангиопоэтин – 1 (ANGPT1), VEGF и другие), ряда хемокинов и молекул адгезии [17].

#### Факторы роста

Экспрессия *TGFB* (контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие клеточные функции) и *HGF* (регулирует пролиферацию, подвижность клеток и морфогенез) за исследуемый период времени достоверно не изменялась относительно статического контроля. Экспрессия генов *FGF2* и *ANGPT1* достоверно повышалась к 48 ч (рис. 2). *VEGFa*, *ANGPT1* и *FGF2* – важнейшие факторы, обеспечивающие пролиферацию и выживание ММСК, а также регулирующие ангиогенез [11].

Изменение экспрессии гена *VEGFA* носит волнообразный характер: наблюдалось снижение

экспрессии через 24 ч экспозиции на RPM и нормализация этого показателя через 48 ч. Профиль динамики изменения экспрессии этого гена схож с таковым у гена *IL6*, что соответствует представлениям о проангиогенном потенциале данного цитокина.

*FGF2* поддерживает состояние мультипотентности и пролиферацию клеток, а также участвует в процессах регенерации. Являясь мощным ангиогенным фактором, стимулирует рост эндотелиальных клеток и обеспечивает их организацию в трубчатые структуры. Также основной фактор роста фибробластов положительно регулирует синтез *IGF-1*. Данные факторы роста проявляют некоторый синергизм во время определения пути дифференцировки, а также в поддержании пролиферативного потенциала ММСК [18, 19].

Мы обнаружили значительное повышение экспрессии гена *IGF1* к 48-у часу. Белок, который кодируется данным геном, является небольшим полипептидом (около 7кДа), который обеспечивает рост, пролиферацию и дифференцировку многих типов клеток. Было показано, что повышенная секреция *IGF-1* в ММСК усиливает пролиферацию клеток и снижает уровень апоптоза, а также переключает путь коммитирования с остеогенного на адипогенный [19], что может приводить к остеопорозу и остеопении. Следует отметить, что по сравнению с другими популяциями ММСК, именно клетки, выделенные из жировой ткани, имеют наиболее выраженную продукцию *IGF-1* [20].

Суммируя вышесказанное, можно предположить, что наблюдаемые изменения в экспрессии

генов факторов роста в дальнейшем могут быть вовлечены в патогенез различных нарушений в качестве компенсаторного или непосредственно патогенетического звена.

Отдельно следует отметить, что данные по экспрессии генов, полученные в серии динамического контроля, отличаются от данных, полученных на RPM, в частности, наиболее значительные различия наблюдались по экспрессии *IL8*, *HGF* и *IGF1*. Исходя из этого, можно предположить, что наибольшее влияние на состояние клеток и, как следствие, на их транскрипционную активность оказывает именно рандомизация изменения положения культивируемых клеток относительно вектора гравитации, а не эффекты перемешивания среды. Стоит также отметить, что поскольку развитие и существование всех живых организмов происходит при уровне гравитации 1 g, не существует заранее известной программы адаптации клеток к отсутствию этого стимула, поэтому первичный ответ клеток может иметь разрозненный характер и быть несколько избыточным [21]. Однако, несмотря на это, уже на ранних сроках моделирования эффектов микрогравитации можно выявить как срочные реакции на изменение «механического» стимула, так и адаптивные ответы.

#### Выводы

Транскриптомная активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) изменяется уже на ранних этапах моделирования эффектов микрогравитации (до 48 ч). При этом указанные сдвиги являются первичным ответом клеток на изменившиеся условия и свидетельствуют об отсутствии выраженной провоспалительной активности, а также могут указывать на усиление проангиогенного потенциала ММСК.

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

#### Список литературы

1. *Caplan A.I., Bruder S.P.* Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century // *Trends Mol. Med.* 2001. V. 7. № 6. P. 259.
2. *Kolf C.M., Cho E., Tuan R.S.* Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation // *Arthritis Res.* 2007. V. 9. № 1. P. 204.
3. *Meirelles da Silva L., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I.* Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009. V. 20. № 5–6. P. 419.
4. *Буравкова Л.Б., Андреева Е.Р., Григорьев А.И.* Роль кислорода как физиологического фактора в проявлении функциональных свойств мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека // *Физиология человека.* 2012. Т. 38. № 4. С. 121.
5. *Buravkova L.B., Andreeva E.R., Grigoriev A.I.* The impact of oxygen in physiological regulation of human multipotent mesenchymal cell functions // *Fiziologiya cheloveka.* 2012. V. 38. № 4. P. 444–452.
6. *Bidarra S.J., Barrias C.C., Barbosa M.A. et al.* Phenotypic and proliferative modulation of human mesenchymal stem cells via crosstalk with endothelial cells // *Stem Cell Res.* 2011. V. 7. № 3. P. 186–197.
7. *Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б.* Морфофункциональное состояние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при моделировании эффектов микрогравитации // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 5. С. 24–29.
8. *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.
9. *Буравкова Л.Б.* Проблемы гравитационной биологии клетки // Там же. 2008. Т. 42. № 6. С. 10–18.
10. *Buravkova L.B.* Problems of the gravitational physiology of a cell // *Ibid.* 2008. V. 42. № 6. P. 10–18.
11. *Буравкова Л.Б., Гершович П.М., Гершович Ю.Г., Григорьев А.И.* Механизмы гравитационной чувствительности остеогенных клеток-предшественников // *Acta Naturae.* 2010. Т. 2. № 1. С. 30–39.
12. *Buravkova L.B., Gershovich P.M., Gershovich Yu.G., Grigoriev A.I.* Mechanisms of gravitational sensitivity of osteogenic precursor cells // *Acta Naturae.* 2010. V. 2. № 1. P. 30–39.
13. *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.
14. *Jack J.W.A. van Loon* 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.
15. *Ratushnyy A., Ezdakova M., Yakubets D., Buravkova L.* Angiogenic activity of human adipose – derived mesenchymal stem cells under simulated microgravity // *Stem cells and Development.* 2018. V. 27. № 12. P. 831–837.
16. *Hou Y., Ryu C.H., Jun J.A. et al.* IL-8 enhances the angiogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by increasing vascular endothelial growth factor // *Cell Biol. Int.* 2014. V. 38. № 9. P. 1050–1059.
17. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № 10. P. a016295.
18. *Pricola K.L., Kuhn N.Z., Haleem-Smith H. et al.* Interleukin-6 maintains bone marrow-derived mesenchymal stem cell stemness by an ERK1/2-dependent mechanism // *J. Cell Biochem.* 2009. V. 108. № 3. P. 577–588.
19. *Hashizume M., Hayakawa N., Mihara M.* IL-6 trans-signaling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- $\alpha$  and IL-17 // *Rheumatol.* 2008. V. 47. P. 1635–1640.

16. Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation // J. Bone Miner. Res. 1996. V. 11. P. 88–95.

17. Niu J., Azfer A., Zhelyabovska O. et al. Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 promotes angiogenesis via a novel transcription factor, MCP-1-induced protein (MCPIP) // J. Biol. Chem. 2008. V. 283. № 21. P. 14542–14551.

18. Park S.B., Yu K.R., Jung J.W. et al. BFGF enhances the IGFs-mediated pluripotent and differentiation potentials in multipotent stem cells // Growth Factors. 2009. V. 27. № 6. P. 425–437.

19. Hu C., Wu Y., Wan Y. et al. Introduction of hIGF-1 gene into bone marrow stromal cells and its effects on the cell's biological behaviors // Cell Transplantation. 2008. V. 17. № 9. P. 1067–1081.

20. Hsiao S.T., Asgari A., Lokmic Z. et al. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue // Stem Cells and Develop. 2012. V. 21. № 12. P. 2189–2203.

21. Lauber B., Polzer J., Ullrich O. Time course of cellular and molecular regulation in the immune system in altered gravity: progressive damage or adaptation ? // REACH – Reviews in Human Space Exploration. 2017. V. 5. P. 22–32.

Поступила 16.10.2018

## THE EXPRESSION OF PARACRINE-RELATED GENES OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS AFTER SHORT-TERM EXPOSURE TO SIMULATED MICROGRAVITY

**Yakubets D.A., Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 45–49

*Multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) are a one of the population of stem cells in adults. MMSCs are tightly involved in supporting of tissue homeostasis through paracrine regulation. They are also known to change their functions in response to mechanic stimulation including exposure to a reduced gravity during space flight. The study was concerned with early effects of simulated microgravity (up to 48-hr) on MMSC paracrine gene expression. Upon 24-hr of simulated microgravity the expression of IL6 was down- and IL8 was up-regulated; however, transcription came to control already on the next day in microgravity. The mRNA level of growth factors (IGF-1, VEGFa, FGF2, ANGPT1) and MRS-1 was increased after the 48-hr exposure. Changes in TGFβ and HGF expression were insignificant. It could be assumed that paracrine activation is one of the earliest responses of MMSCs on simulated microgravity.*

Key words: multipotent mesenchymal stromal cells, RPM, paracrine activity.

УДК 612.084

## ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ С УЧЕТОМ ЕГО ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Благинин А.А.<sup>1</sup>, Синельников С.Н.<sup>1</sup>, Дзанкисов Р.А.<sup>1</sup>, Чичиков А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>300-я лаборатория авиационной медицины, Москва

E-mail: akm-vma@mail.ru

Статья посвящена изучению влияния факторов полета, в частности гипобарической гипоксии, на физическую работоспособность с учетом индивидуальных психологических особенностей личности. Объектом исследования являлась физическая работоспособность человека в условиях гипоксии и индивидуальные психологические особенности личности. Цель исследования: выявление зависимости между переносимостью факторов полета и индивидуальными психологическими особенностями личности. Оценку физической работоспособности проводили с помощью пробы Руфье в 3 этапа: фоновое исследование, в процессе барокамерного подъема на высоту 5000 м, после барокамерного подъема. Полученные данные анализировали с учетом индивидуальных психологических особенностей, таких, как нейротизм, экстраверсия и личностная тревожность. Степень нейротизма и экстраверсии оценивали с помощью опросника Айзенка, личностную тревожность – с использованием методики Спилбергера – Ханина.

Установлено, что у испытуемых с высоким уровнем нейротизма по сравнению с лицами с низким его уровнем отмечается более выраженное снижение работоспособности миокарда на 17,3 % ( $p < 0,05$ ) на 30-й минуте и на 23,4 % ( $p < 0,01$ ) на 60-й минуте барокамерного подъема.

При сравнении индекса Руфье было выявлено, что у лиц с низким уровнем личностной тревожности при изначально более низком индексе Руфье на 28 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с лицами с высоким уровнем личностной тревожности данный индекс в процессе барокамерного подъема увеличивался в 2,16 раза ( $p < 0,01$ ) к 30-й минуте и в 2,25 раза ( $p < 0,01$ ) к 60-й минуте по сравнению с исходными значениями.

При сравнении показателей физической работоспособности миокарда в процессе подъема выявлено, что в группе интровертов к 30-й минуте пребывания в барокамере на 20,0 % ( $p < 0,05$ ) снизилась физическая работоспособность сердца по сравнению с группой экстравертов, а к 60-й минуте разница составила 17,8 % ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, было показано, что при оценке переносимости умеренных степеней гипоксии необходимо учитывать зависимость физической работоспособности миокарда от индивидуальных психологических особенностей.

Ключевые слова: гипоксия, индивидуальные психологические особенности, нейротизм, личностная тревожность, экстраверсия, физическая работоспособность, индекс Руфье.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 50–53.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-50-53

Гипобарическая гипоксия – это состояние, связанное с кислородным голоданием вследствие понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, которое возникает высоко в горах, а также при полетах на летательных аппаратах, не оснащенных герметичной кабиной, начиная примерно с 2000 м и выше [1]. Проведено множество исследований по изучению действия гипоксии на работоспособность человека [2]. Однако остался практически неизученным вопрос влияния психологических особенностей личности на профессиональную работоспособность в экстремальных условиях, в частности, в условиях гипобарической гипоксии. Выявление зависимости между индивидуальными психологическими особенностями и переносимостью гипоксии позволит на ранних этапах выявлять лиц со сниженной переносимостью факторов полета и тем самым предупредить развитие негативных последствий для здоровья, повысить надежность профессиональной деятельности [3].

Цель исследования: выявить особенности динамики физической работоспособности сердца в условиях гипоксии с учетом индивидуальных психологических особенностей.

### Методика

В отделении 300-й лаборатории авиационной медицины (ЛАМ), г. Пушкин обследовано 70 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 18 до 40 лет. Отбор испытуемых производился на основании медицинского осмотра (терапевтом, оториноларингологом, хирургом, неврологом), ряда лабораторных (общеклинические анализы крови и

Таблица 1

**Динамика индекса Руфье у лиц с разной степенью нейротизма  
в процессе барокамерного подъема, у.е. (M ± m)**

Показатель	Низкий уровень нейротизма				Высокий уровень нейротизма			
	До	30 мин	60 мин	После	До	30 мин	60 мин	После
Индекс Руфье	6,7 ± 0,61	12,5 ± 0,62*	12,8 ± 0,55**	8,8 ± 0,61	6,5 ± 0,88	14,9 ± 0,82*	15,8 ± 0,82**	9,4 ± 0,59

*Примечание.* \* – различия значимы по сравнению с фоновыми показателями при  $p < 0,01$ ; \*\* – различия значимы по сравнению с фоновыми показателями при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Изменение индекса Руфье у лиц с разным уровнем личностной тревожности  
в процессе барокамерного подъема (M ± m)**

Показатель	Низкий уровень тревожности				Высокий уровень тревожности			
	До	30 мин	60 мин	После	До	30 мин	60 мин	После
Индекс Руфье	5,4 ± 0,72	11,7 ± 0,88^	12,1 ± 0,87^	7,6 ± 0,80	7,5 ± 0,73	14,4 ± 0,75*	14,8 ± 0,67*	8,8 ± 0,62

*Примечание.* ^ – различия значимы по сравнению с фоновыми показателями при  $p < 0,01$ ; \* – различия значимы по сравнению с показателями в группе с низким уровнем личностной тревожности при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Динамика индекса Руфье у лиц с разной степенью экстраверсии  
в процессе барокамерного подъема (M ± m)**

Показатель	Интроверты				Экстраверты			
	До	30 мин	60 мин	После	До	30 мин	60 мин	После
Индекс Руфье	7,3 ± 0,63	14,4 ± 0,65	14,5 ± 0,55	8,4 ± 0,64	5,5 ± 0,67	12,0 ± 0,88*	12,3 ± 0,86*	6,4 ± 0,65

*Примечание.* \* – различия значимы по сравнению с показателями в группе интровертов при  $p < 0,05$ .

мочи, биохимический анализ крови, Ф-50, RW, маркеры гепатитов В и С), рентгенологических (рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа) и функциональных исследований (проба Руфье, электрокардиография) [4].

Для оценки степени нейротизма и экстраверсии использовали опросник Айзенка, для оценки уровня личностной тревожности – методику Спилбергера – Ханина [5], для оценки физической работоспособности сердечно-сосудистой системы – пробу Руфье [6]. Все методики последовательно проводились в 3 этапа: фоновое исследование, в процессе барокамерного подъема и после подъема. Гипоксическое воздействие осуществлялось в процессе барокамерного подъема и на высоте 5000 м в течение 60 мин. Подъем осуществлялся в барокамере СБК-48 со скоростью 15–20 м/с в течение 5 мин, спуск – со скоростью 10–15 м/с в течение 7 мин.

Статистический анализ включал расчет числовых характеристик распределения, сравнение

совокупностей, осуществляемое путем расчета t-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок [7]. Вычисления проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и электронных таблиц Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере.

#### Результаты и обсуждение

У лиц с высоким уровнем нейротизма к 30-й минуте пребывания в барокамере физическая работоспособность миокарда была на 17,3 % ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у лиц с низкой степенью нейротизма, а к 60-й минуте разница составила 23,4 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). При этом различий в уровне физической работоспособности сердца при фоновом обследовании в этих 2 группах выявлено не было.

О более низкой физической работоспособности сердца у лиц с высоким уровнем нейротизма в условиях гипобарической гипоксии по сравнению с

низким уровнем нейротизма свидетельствует более высокое значение индекса Руфье в группе с высоким нейротизмом. На 30-й минуте в данной группе индекс был на 17,3 % ( $p < 0,05$ ), а на 60-й минуте на 23,4 % ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе лиц с низким уровнем нейротизма.

У лиц с низким уровнем личностной тревожности при изначально более низком индексе Руфье на 28 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с лицами с высоким уровнем личностной тревожности, данный индекс в процессе барокамерного подъема возрастал в 2,16 раза ( $p < 0,01$ ) к 30-й минуте и в 2,25 раза ( $p < 0,01$ ) к 60-й минуте по сравнению с исходными значениями (табл. 2). Однако на протяжении всего процесса барокамерного исследования у лиц с низким уровнем личностной тревожности индекс оставался ниже на 18,7 и 17,6 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями лиц с высоким уровнем личностной тревожности, что свидетельствовало о низком уровне физической работоспособности сердца у последних.

В процессе подъема в группе интровертов к 30-й минуте пребывания в барокамере физическая работоспособность сердца на 20 % ( $p < 0,05$ ) была ниже, чем в группе экстравертов, а к 60-й минуте разница составила 17,8 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

#### Выводы

Лица с высоким уровнем нейротизма, интроверты и лица с высоким уровнем личностной тревожности в условиях гипобарической гипоксии обладают меньшей работоспособностью сердца, чем лица с низкой степенью нейротизма. Полученные результаты могут быть использованы при формировании оперативных подразделений горных бригад, специфика деятельности которых заключена в больших физических нагрузках в условиях высокогорья.

#### Список литературы

1. Ушаков И.Б., Черняков И.Н., Шишов А.А. Физиология высотного полета. М., 2007.  
*Ushakov I.B., Chernyakov I.N., Shishov A.A.* Physiology of high-altitude flight. Moscow, 2007.
2. Быков В.Н., Анохин А.Г., Ветряков О.В. и др. Влияние гипобарических гипоксических тренировок на физическую работоспособность // Морская мед. 2017. Т. 3. № 3. С. 63–69.  
*Bykov V.N., Anokhin A.G., Vetryakov O.V. et al.* The impact of hypobaric hypoxic training on physical performance // *Morskaya meditsina*. 2017. V. 3. № 3. P. 63–69.
3. Ярушина И.Н. О влиянии тревожности на надежность принятого решения // Категории, принципы и методы психологии: Тез. науч. сообщ. М., 1993. С. 535.

*Yarushina I.N.* About the effects of anxiety on the reliability of the decision // *Categories, principles and methods of psychology: Proc. of scientific reports*. Moscow, 1993. P. 535.

4. Баевский Р.М. Оценка уровня здоровья при исследовании практически здоровых людей. М., 2009.

*Baevskiy R.M.* Assessment of the level of health in the study of healthy people. Moscow, 2009.

5. Благинин А.А., Синельников С.Н., Дзанкисов Р.А., Дергачев В.Б. Особенности изменений физиологических, психофизиологических показателей и физической работоспособности в зависимости от степени нейротизма в условиях гипоксии // Вестн. Военно-мед. академии. 2018. Т. 2. № 62. С. 16–20.

*Blaginin A.A., Sinelnikov S.N., Dzankisov R.A., Dergachev V.B.* Features of the physical and psychophysiological parameters and physical performance, depending on the degree of neuroticism in the conditions of hypoxia // *Vestnik Voenno-meditsinskoy akademii*. 2018. V. 2. № 62. P. 16–20.

6. Буйкова О.М., Булнаева О.М. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре: Учеб. пос. Иркутск, 2017.

*Buykova O.M., Bulnaeva O.M.* Functional tests in therapeutic and mass physical culture: Textbook. Irkutsk, 2017.

7. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб., 2002.

*Yunkеров V.I., Grigoriev S.G.* Mathematical and statistical processing of medical research. St. Petersburg, 2002.

Поступила 31.05.2018

## DYNAMICS OF HUMAN PHYSICAL PERFORMANCE IN THE CONDITION OF HYPOBARIC HYPOXIA DEPENDING ON THE INDIVIDUAL PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS

**Blaguinin A.A., Sinelnikov S.N., Dzankisov R.A., Chichikov A.A.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2018. V. 52. № 6. P. 50–53

*The article deals with the effects of flight factors, hypobaric hypoxia specifically, on physical performance depending on the individual psychological profile. Physical performance was evaluated using the Ruffier test during the baseline data collection, in the course and after chamber ascent to the altitude of 5,000 m. Measurements were analyzed with consideration for such psychological traits as neuroticism, extraversion and personal anxiety. Neuroticism and extraversion were assessed with EPI and personal anxiety, with the Spielberg test (Khanin's modification).*

*It was found that myocardial efficiency declined more significantly in subjects with high but not low neuroticism reaching 17.3 % ( $p < 0.05$ ) and 23.4 % ( $p < 0.01$ ) on minutes 30 and 60 of the ascent, respectively.*

*Comparison of the Ruffier scores showed that subjects with low personal anxiety (baseline score was 28 % less ( $p < 0.05$ ) than of subjects with high anxiety) had this index increased in 2.16 times ( $p < 0.01$ ) on ascent minute 30 and in 2.25 times ( $p < 0.01$ ) on minute 60 as compared to baseline data.*

*In the group of introverts myocardial efficiency on ascent minutes 30 and 60 reduced 20.0 % ( $p < 0.05$ ) and 17.8 % ( $p < 0.01$ ), respectively, as compared to the group of extroverts.*

*To sum up, tolerance of moderate hypoxia should be evaluated with consideration for the dependence of myocardial efficiency on individual psychological profile.*

*Key words: hypoxia, individual psychological profile, neuroticism, personal anxiety, extroversion, physical performance, Ruffier index.*

УДК 612.74

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГРАВИТАЦИИ НА СКОРОСТЬ СИНТЕЗА БЕЛКА И МАРКЕРЫ АНАБОЛИЧЕСКИХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ МЫШИ

Мирзоев Т.М.<sup>1</sup>, Тыганов С.А.<sup>1</sup>, Петрова И.О.<sup>1</sup>, Вико Л.<sup>2</sup>, Шенкман Б.С.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Национальный институт здоровья и медицинских исследований Франции, Лионский Университет, г. Сент-Этьенн, Франция

E-mail: tmirzoev@yandex.ru

Известно, что воздействие микрогравитации приводит к уменьшению скорости синтеза белка и мышечной массы в постуральных мышцах млекопитающих вследствие сниженной активности анаболических сигнальных путей и увеличения протеолиза. Однако сигнальные пути, регулирующие синтез белка в скелетных мышцах животных в условиях хронической гипергравитации, являются малоизученными. Цель данного исследования состояла в выявлении молекулярных механизмов регуляции синтеза белка в скелетных мышцах мышей после хронического вращения на центрифуге с ускорением +2 g. С помощью пуромидинового мечения и Вестерн-блоттинга были определены скорость синтеза белка и уровень фосфорилирования ключевых маркеров анаболических сигнальных путей. Хроническое вращение с ускорением +2 g вызвало достоверное увеличение скорости синтеза белка в передней большеберцовой мышце мышей. Согласно полученным данным, интенсификация белкового синтеза могла быть обусловлена как повышенным фосфорилированием рибосомальной киназы p70s6k и дезактивацией киназы гликогенсинтазы 3β (GSK-3β), так и пониженным фосфорилированием фактора элонгации eEF2. Хроническое вращение (+2 g) также привело к увеличению интенсивности синтеза белка в m. longissimus dorsi. Однако подобных изменений в камбаловидной мышце отмечено не было. Таким образом, длительное воздействие ускорений +2 g может приводить к различным анаболическим реакциям в разных скелетных мышцах мыши.

Ключевые слова: камбаловидная мышца, передняя большеберцовая мышца, гипергравитация, центрифуга, синтез белка, AKT, p70s6k, GSK-3β, eEF2.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 54–60.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-54-60

Одной из важных особенностей скелетных мышц является их чрезвычайная пластичность, проявляющаяся, в частности, в адаптации структурного и метаболического профиля мышцы к измененному уровню гравитационного поля. Так, в условиях реальной или моделируемой невесомости в

поперечно-полосатых мышцах млекопитающих имеет место развитие атрофии (уменьшение площади поперечного сечения (ППС) мышечных волокон) и снижение сократительных возможностей мышечных волокон [1–4]. При этом имеются данные о том, что действие искусственной силы тяжести (ИСТ) в условиях гравитационной разгрузки может предотвратить вызванные невесомостью негативные изменения в мышцах. Так, нахождение крыс в условиях ИСТ (вращение на центрифуге) во время космического полета на спутнике «Космос-936» приводило к снижению степени атрофии m. soleus [5]. Периодическое вращение крыс с ускорением 1,2 g во время антиортостатического вывешивания частично предотвращало атрофию камбаловидной мышцы [6]. Авторы работы [7] показали, что ежедневное 60-минутное вращение на центрифуге (2,5 g на уровне стоп) во время 21-суточной антиортостатической гипокинезии полностью предотвращало снижение ППС камбаловидной мышцы человека. Однако молекулярные механизмы регуляции синтеза белка и мышечной массы в условиях гипергравитации до сих пор остаются нераскрытыми. В настоящее время установлено, что центральное место в регуляции мышечной массы в ответ на увеличение или снижение физической нагрузки принадлежит протеинкиназе mTORC1, которая контролирует инициацию трансляции и рибосомальный биогенез [8, 9]. Главными маркерами активности данной протеинкиназы являются рибосомальная киназа p70 (p70s6k) и белок, связывающий инициаторный фактор 4E (4E-BP1) [10]. При этом АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK) может ингибировать активность mTORC1 [11]. Кроме того, важная роль в регуляции трансляции принадлежит киназе гликогенсинтазы (GSK-3β), которая, будучи фосфорилирована по Ser 9, способна активировать фактор инициации трансляции 2B (eIF2B) [12]. Также важная роль в регуляции синтеза белка принадлежит фактору элонгации 2 (eEF2), увеличенное фосфорилирование (Thr56) которого

приводит к ингибированию элонгации трансляции [13]. В настоящее время в литературе практически отсутствуют данные, касающиеся скорости синтеза белка, а также активности внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих трансляцию, в скелетных мышцах млекопитающих после пребывания в условиях хронической гипергравитации с ускорением 2 g. В связи с этим цель данного исследования состояла в оценке скорости белкового синтеза и измерения степени фосфорилирования ключевых анаболических маркеров в скелетных мышцах мышей после хронической 30-суточной гипергравитации, создаваемой вращением на центрифуге с ускорением 2 g. Принимая во внимание тот факт, что электромиографическая (ЭМГ) активность мышц флексоров и экстензоров в условиях гипергравитации различается [14–16], в данном исследовании было произведено сравнение анаболического сигнального ответа экстензора *m. soleus* и флексора *m. tibialis anterior* мышей после хронического вращения на центрифуге.

#### Методика

**Животные и применение центрифуги.** Эксперименты проводились на самцах мышей линии C57BL/6J (масса тела ~ 25,5 г). Животные были разделены на контрольную группу (группа «Контроль»,  $n = 8$ ) и группу, которая подвергалась 30-суточному вращению на центрифуге с ускорением 2 g (группа «2 g»,  $n = 8$ ). Эксперимент с хроническим вращением проходил на базе Лионского университета (г. Сент-Этьенн, Франция). Диаметр центрифуги составлял 2,8 м. Скорость вращения центрифуги составляла 29,6 оборота в минуту. На протяжении всего эксперимента животные получали корм и воду *ad libitum*. Эвтаназия животных осуществлялась методом цервикальной дислокации. После этого скелетные мышцы (*m. soleus*, *m. tibialis anterior*, фрагмент *m. longissimus dorsi*), быстро извлекались, взвешивались и замораживались в жидком азоте.

Программа эксперимента и все манипуляции, выполняемые с животными, были одобрены Комиссией по биомедицинской этике Лионского университета (Франция) и Министерством сельского и лесного хозяйства Франции (разрешение № 04827). Все эксперименты проводились в строгом соответствии с международными принципами и рекомендациями по использованию лабораторных животных. Материалом исследования служили камбаловидная мышца (*m. soleus*) и передняя большеберцовая мышца (*m. tibialis anterior*) и фрагмент широчайшей мышцы спины (*m. longissimus dorsi*) мышей линии C57BL/6J.

**Оценка скорости синтеза белка.** Интенсивность синтеза белка в скелетных мышцах оценивалась с помощью метода пуромидинового мечения

– SUnSET [17]. Данный метод предполагает использование антибиотика пуромидина (структурного аналога тирозил-tPHK) и соответствующих антител для выявления количества пуромидина, встраивающегося в образующиеся пептидные цепи [17]. В дальнейшем интенсивность белкового синтеза выявляется с помощью Вестерн-блоттинга. Для нашего исследования был использован гидрохлорид пуромидина (Enzo Life Sciences) в концентрации 40 нмоль/г, который вводился внутрибрюшинно за 30 мин до эвтаназии животных.

**Вестерн-блоттинг.** С помощью криостата делали срезы мышечной ткани толщиной 20 мкм, которые затем помещали в охлажденный RIPA Lysis Buffer System (с добавлением 0,5M EDTA 24 мкл/мл;  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  20 мкл/мл; DTT 4 мкл/мл; PMSF 20 мкл/мл; аprotинин 5 мкл/мл; лейпептин 5 мкл/мл; пепстатин А 5 мкл/мл; Phosphatase Inhibitor Cocktail B 40 мкл/мл) из расчета 130 мкл буфера на одну пробу. Затем проводили гомогенизацию и центрифугирование (в течение 15 мин, при температуре +4 °C и 12 000 об/мин). После этого отбирали надосадочную жидкость и определяли концентрацию белка на спектрофотометре UV – 2450 (Shimadzu, Япония), измеряя поглощение на длине волны 595 нм (методом Bradford). Концентрация белка в пробах рассчитывалась по калибровочной кривой. Электрофорез по методу Лэмбли проводили в 10%-ном разделяющем полиакриламидном геле в мини-системе Bio-Rad (США) в течение 1 ч при силе тока 17 мА на один гель. Перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad, США) осуществляли в системе mini Trans-Blot (Bio-Rad, США) в течение 2 ч при температуре +4 °C и постоянном напряжении 100 В. Затем, для проверки равной загрузки белка на все дорожки, нитроцеллюлозная мембрана красилась краской Ponceau S. После этого мембрану отмывали от Ponceau S и блокировали в 4%-ном растворе сухого молока в PBST (PBS + 0,1 % Tween 20) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем проводили инкубацию (в течение 15 ч, +4 °C) с первичными антителами против АКТ и фосфо-АКТ (Ser473, 1:1000; Cell Signaling Technology, USA), p70S6K и фосфо-p70S6K (Thr 389, 1:2000; Santa Cruz Biotechnology, USA), 4E-BP1 и фосфо-4E-BP1 (Thr 37/46, 1:1000; Cell Signaling Technology, USA), GSK-3 $\beta$  и фосфо-GSK-3 $\beta$  (Ser 9, 1:1000; Cell Signaling Technology, USA), пуромидина (1:3000; Kerfast Inc., Boston, Massachusetts, USA) и глицеральдегидрофосфатдегидрогеназы (GAPDH) (1:4000; Abcam, USA). После этого отмывали мембраны в PBST 5 раз по 5 мин. Затем мембраны инкубировали в течение 1 ч с биотинилированными вторичными антителами goat anti-rabbit (Santa Cruz, USA) в разведении 1:1000. Для выявления GAPDH и пуромидина использовали вторичные антитела goat anti-mouse в разведении 1:20 000 Kit (Bio-Rad,

**Масса мышц и отношение массы m. soleus и m. tibialis anterior к массе тела мыши**

Масса	Группы	
	Контроль	2 g
Масса тела, г	26,7 ± 0,9	30,2 ± 0,61
Масса m. soleus/вес тела, мг/г	0,34 ± 0,012	0,35 ± 0,011
Масса m. tibialis anterior/вес тела, мг/г	1,15 ± 0,15	1,73 ± 0,11*

*Примечание.* Данные представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка средней; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «Контроль».

USA). Далее проводили отмывку в PBST 5 раз по 5 мин. Белковые полосы выявляли на мембране с помощью Star TM Substrate Kit (Bio-Rad, USA). Анализ белковых полос проводили с использованием блот-сканера C-DiGit (LI-COR Biotechnology, USA) и соответствующей программы Image Studio Digits. Полученный от белковых полос сигнал был нормализован к референсному белку GAPDH.

*Статистическая обработка.* Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего ( $M \pm SEM$ ). Достоверность различий между группами определяли с помощью ANOVA и парного t-критерия. Достоверными считали отличия с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение*

В таблице отражена масса экспериментальных животных, а также масса m. soleus и m. tibialis anterior мышечной ткани в контроле и после воздействия хронической гипергравитации. Масса тела, а также масса камбаловидной мышцы достоверно не отличались от контрольных значений, однако масса передней большеберцовой мышцы оказалась достоверно выше в группе «2 g». Масса m. longissimus dorsi не приведена, так как забирался лишь небольшой фрагмент, а не целая мышца. Увеличение массы m. tibialis anterior после периода гипергравитации, по-видимому, было связано с более интенсивным синтезом белка в данной мышце, что было показано в данном исследовании с помощью метода SUnSET (рис. 1, А). При этом интенсивность синтеза белка в m. soleus в группе «2 g» от контроля не отличалась (см. рис. 1, Б). Согласно полученным в исследовании результатам, интенсификация белкового синтеза в m. tibialis anterior могла быть связана с активацией ряда сигнальных белков, регулирующих инициацию и элонгацию трансляции. В частности, в m. tibialis anterior мышечной ткани из группы «2 g» был достоверно увеличен уровень фосфорилирования АКТ (Ser 473) (рис. 2), GSK-3β (Ser 9) (рис. 3) и p70S6k (Thr 389) (рис. 4), что могло свидетельствовать об активации инициации трансляции. Кроме того, период гипергравитации вызвал снижение фосфорилирования

eEF2 (Thr 56) в m. tibialis anterior (рис. 5), что, как известно, может стимулировать процесс элонгации полипептидной цепи [13]. В то же время каких-либо значимых изменений содержания фосфорилированных анаболических маркеров в m. soleus мышечной ткани после вращения на центрифуге отмечено не было. В m. longissimus dorsi было отмечено достоверное увеличение интенсивности белкового синтеза на 24 % ( $p < 0,05$ ) в группе «2 g» (рис. 6). При этом фосфорилирование одного из маркеров активности mTORC1 – белка 4E-BP1 (Thr 37/46) достоверно

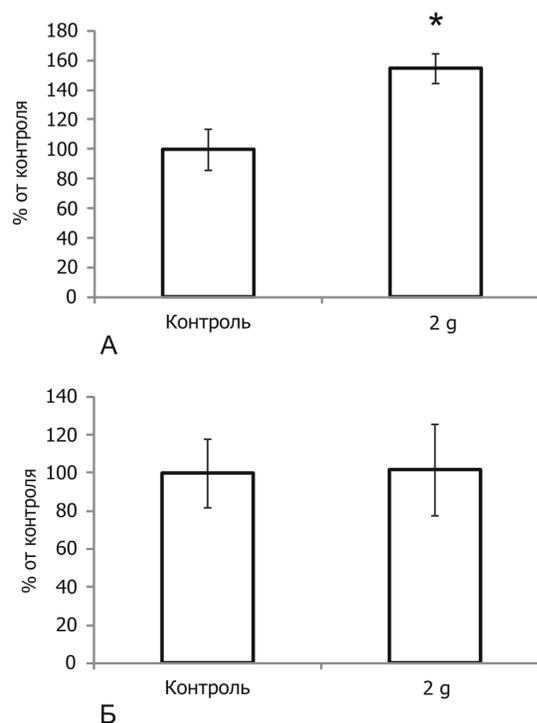


Рис. 1. Интенсивность синтеза белка в скелетных мышцах мыши, измеренная методом пуromицинового мечения. А – m. tibialis anterior; Б – m. soleus; здесь и на рис 2–9: «2 g» – группа 30-суточного центрифугирования с ускорением 2 g. Здесь и на рис. 2–7: данные представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка средней; \* – достоверное отличие от группы «Контроль» ( $p < 0,05$ )

увеличилось на 46 % ( $p < 0,05$ ) относительно контрольных значений (рис. 7). По-видимому, увеличение фосфорилирования 4E-BP1 (Thr 37/46), могло облегчить процесс инициации трансляции мРНК, что, в свою очередь, могло привести к интенсификации синтеза белка в *m. longissimus dorsi* мыши в ответ на хроническую гипергравитацию.

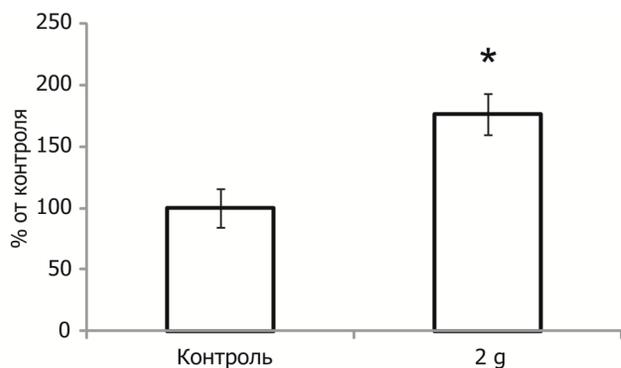


Рис. 2. Уровень фосфорилирования протеинкиназы В (АКТ) в *m. tibialis anterior* мыши

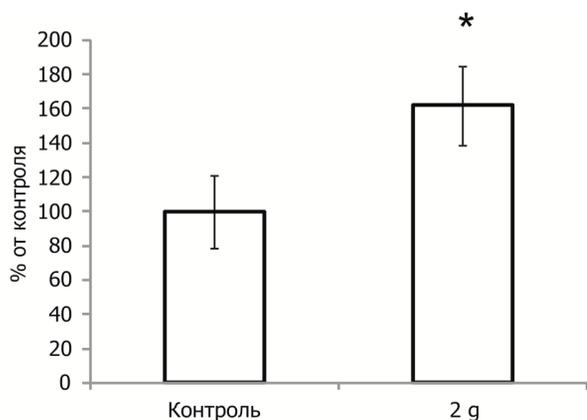


Рис. 3. Уровень фосфорилирования GSK-3β в *m. tibialis anterior* мыши

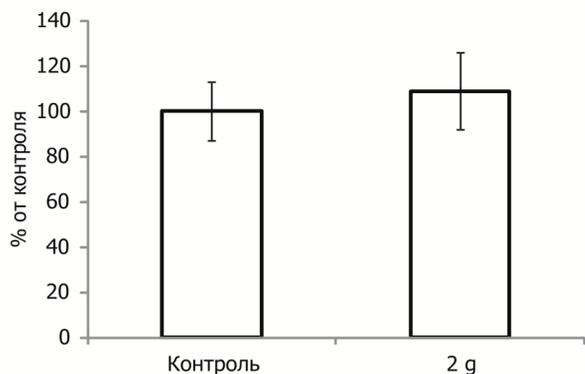


Рис. 4. Уровень фосфорилирования p70s6k в *m. tibialis anterior* мыши

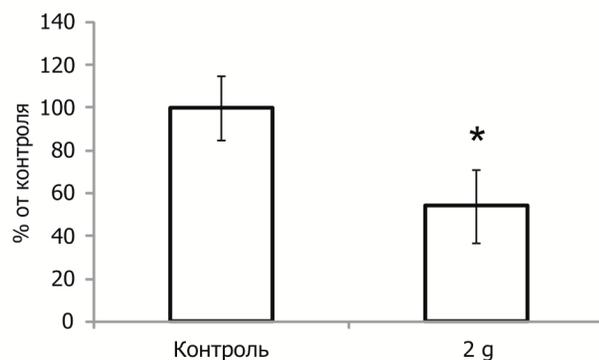


Рис. 5. Уровень фосфорилирования eEF2 в *m. tibialis anterior* мыши

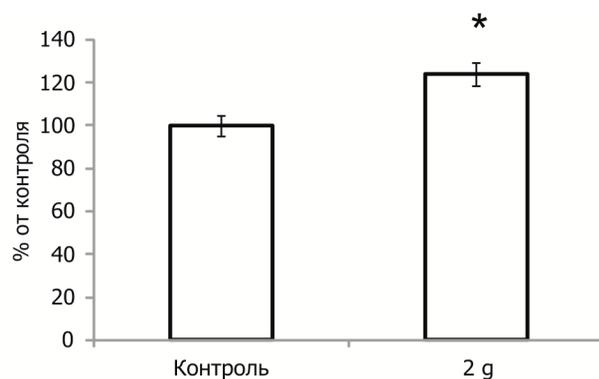


Рис. 6. Интенсивность синтеза белка в *m. longissimus dorsi* мыши, измеренная методом пурамицинового мечения

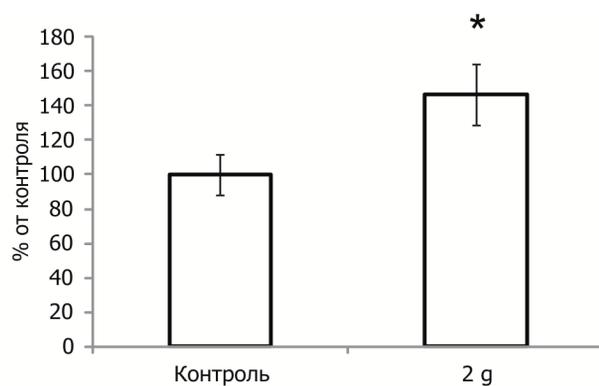


Рис. 7. Уровень фосфорилирования 4E-BP1 в *m. longissimus dorsi* мыши

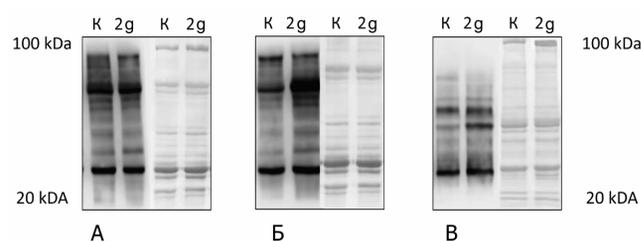


Рис. 8. Иммуноблоты, отражающие интенсивность синтеза белка, измеренную методом пурамицинового мечения. А – *m. soleus*; Б – *m. tibialis anterior*; В – *m. longissimus dorsi*

Изображения иммуноблотов, подтверждающие описанные выше результаты, показаны на рис. 8 (А–В) (интенсивность синтеза белка) и рис. 9 (А–Д) (уровень фосфорилирования сигнальных белков).

Отсутствие гипертрофического ответа в виде увеличения массы *m. soleus* крысы после 21-суточной гипергравитации было ранее отмечено авторами работы [18]. Также достоверных изменений массы камбаловидной мышцы крысы не было отмечено и на более длительных сроках (в течение 33 сут и 8 нед) гипергравитации с ускорением 2 g [19, 20]. В то же время при вращении на центрифуге мышей при большей величине ускорений (3 g) была показана достоверная гипертрофия волокон камбаловидной мышцы [21, 22].

Мы предполагаем, что различный анаболический ответ камбаловидной и передней большеберцовой мышц после хронической гипергравитации мог быть связан с разной нагрузкой на экстензоры и флексоры в период вращения. К сожалению, в данном исследовании электромиографическая (ЭМГ) активность мышц во время гипергравитации не измерялась, однако хорошо известно, что при коротких периодах гипергравитации во время параболических полетов ЭМГ-активность мышц-экстензоров значительно увеличивается, а биоэлектрическая активность мышц-флексоров лишь незначительно увеличивается или остается без изменений [14–16]. В то же время известно, что во время нагрузки интенсивность синтеза белка в скелетных мышцах подавляется или не отличается от контрольных значений [23–25]. Следовательно, отсутствие изменения массы камбаловидной мышцы могло быть связано с тем, что синтез белка во время хронической гипергравитации был подавлен. Также можно предположить, что хроническая 30-суточная гипергравитация для постуральной камбаловидной мышцы могла оказаться чрезмерной и *m. soleus* достигла предела своих адаптационных возможностей, что выразилось в отсутствии анаболического ответа. Данное предположение подкреплено ранее полученными данными, что хроническое вращение крыс с ускорением 2 g может приводить к повреждению миофибрилл и увеличению ядер с высококонденсированным

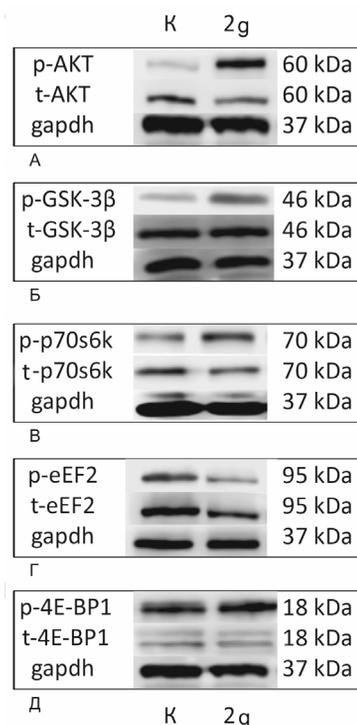


Рис. 9. Иммуноблоты, показывающие содержание сигнальных белков, регулирующих синтез белка.

А, Б, В, Г – содержание АКТ, GSK-3β, p70s6k и eEF2 в *m. tibialis anterior* соответственно; Д – содержание 4E-BP1 в *m. longissimus dorsi*

хроматином [19, 26]. Еще одно объяснение различной реакции *m. soleus* и *m. tibialis anterior* на хроническую гипергравитацию может заключаться в том, что *m. tibialis anterior*, не являясь постуральной мышцей, в условиях нормальной земной гравитации не подвергается постоянной нагрузке (в отличие от постуральной *m. soleus*). Соответственно в условиях гипергравитации *m. tibialis anterior* могла стать более чувствительной к измененному уровню гравитационного поля, что нашло свое отражение в гипертрофии. Не исключено, это связано с тем, что гипертрофия в ответ на резистивную нагрузку больше выражена в волокнах быстрого типа [27–30]. У мышей C57BL/6J передняя большеберцовая мышца состоит из волокон быстрого типа [31], в то время как *m. soleus* содержит около 40 % волокон медленного типа [32]. Противоположная реакция *m. tibialis anterior* и *m. soleus* обнаруживается в условиях реальной или моделируемой микрогравитации: экстензоры голени атрофируются в большей степени, чем флексоры [33–36].

#### Выводы

1. 30-суточная гипергравитация (2 g) привела к различному анаболическому ответу в 2 мышцах-антагонистах – камбаловидной и передней

большеберцовой. Интенсивность синтеза белка и анаболических сигнальных путей была достоверно повышена в *m. tibialis anterior*, но не в *m. soleus*.

2. Активация синтеза белка в *m. tibialis anterior* могла быть связана с увеличенной активностью mTORC1-зависимых и mTORC1-независимых сигнальных путей.

3. Увеличение интенсивности белкового синтеза в *m. longissimus dorsi* в ответ на 30-суточную гипергравитацию могло быть обусловлено увеличением фосфорилирования белка 4E-BP1.

Работа была поддержана грантами РФФИ № 16-04-00530, 17-29-01029 и Французским космическим агентством (CNES).

#### Список литературы

1. Oganov V.S., Potapov A.N. On the mechanisms of changes in skeletal muscles in the weightless environment // *Life Sci. Space Res.* 1976. V. 14. P. 137–143.

2. Оганов В.С., Скуратова С.А., Мурашко Л.М. и др. Изменение состава и свойств сократительных белков после космического полета // *Биофизика.* 1982. Т. 27. № 1. С. 26–30.

Oganov V.S., Skuratova S.A., Murashko L.M. et al. Change of composition and properties of myofibrillar proteins after space flight // *Biofizika.* 1982. V. 27. № 1. P. 26–30.

3. Riley D.A., Ellis S., Slocum G.R. et al. Hypogravity-induced atrophy of rat soleus and extensor digitorum longus muscles // *Muscle Nerve.* 1987. V. 10. P. 560–568.

4. Thomason D.B., Herrick R.E., Surdyka D., Baldwin K.M. Time course of soleus muscle myosin expression during hindlimb suspension and subsequent recovery // *J. Appl. Physiol.* 1987. V. 63. P. 130–137.

5. Ильина-Какуева Е.И., Португалов В.В. Влияние искусственной силы тяжести на скелетную мускулатуру крыс в условиях космического полета // *Архив анат. гистол. эмбриол.* 1979. Т. 76. № 3. С. 22–27.

Il'ina-Kakueva E.I., Portugalov V.V. Effect of artificial gravitation on the skeletal musculature of rats during space flights // *Arkhiv anat. gistol. embriol.* 1979. V. 76. № 3. P. 22–27.

6. D'Annunzio D.S., Robinson R.R., Smith G.S. et al. Intermittent acceleration as a countermeasure to soleus muscle atrophy // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 72. P. 428–433.

7. Caiozzo V.J., Haddad F., Lee S. et al. Artificial gravity as a countermeasure to microgravity: a pilot study examining the effects on knee extensor and plantar flexor muscle groups // *Ibid.* 2009. V. 107. P. 39–46.

8. Bodine S.C. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo // *Nat. Cell Biol.* 2001. V. 3. P. 1014–1019.

9. Von Walden F., Liu C., Aurigemma N., Nader G.A. mTOR signaling regulates myotube hypertrophy by modulating

protein synthesis, rDNA transcription, and chromatin remodeling // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. V. 311. P. 663–672.

10. Glass D.J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy // *Nat. Cell Biol.* 2003. V. 5. P. 87–90.

11. Bolster D.R., Crozier S.J., Kimball S.R., Jefferson L.S. AMP-activated protein kinase suppresses protein synthesis in rat skeletal muscle through down-regulated mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 23977–23980.

12. Jefferson L.S., Fabian J.R., Kimball S.R. Glycogen synthase kinase-3 is the predominant insulin-regulated eukaryotic initiation factor 2B kinase in skeletal muscle // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999. V. 31. P. 191–200.

13. Redpath N.T., Foulstone E.J., Proud C.G. Regulation of translation elongation factor-2 by insulin via a rapamycin-sensitive signaling pathway // *EMBO J.* 1996. V. 15. P. 2291–2297.

14. Юганов Е.М., Касьян И.И., Асямолов Б.Ф. Биоэлектрическая активность скелетной мускулатуры в условиях перемежающегося действия перегрузок в невесомости // *Изв. Академии наук. Сер. Биология.* 1963. Т. 5. С. 746–754.

Yuganov E.M., Kas'yan I.I., Asyamolov B.F. Bioelectrical activity of skeletal muscle under condition of intermittent action of overloading and weightlessness // *Izvestiya Akademii nauk. Ser. Biology.* 1963. V. 5. P. 746–754.

15. Leterme D., Falempin M. EMG activity of three rat hindlimb muscles during microgravity and hypergravity phase of parabolic flight // *Aviat. Space Environ. Med.* 1998. V. 69. P. 1065–1070.

16. Kawano F., Nomura T. et al. Afferent input-associated reduction of muscle activity in microgravity environment // *Neurosci.* 2002. V. 114. P. 1133–1138.

17. Goodman C.A., Mabrey D.M., Frey J.W. et al. Novel insights into the regulation of skeletal muscle protein synthesis as revealed by a new nonradioactive in vivo technique // *FASEB J.* 2011. V. 25. P. 1028–1039.

18. Оганов В.С., Скуратова С.А., Ширвинская М.А. Сократительные свойства мышечных волокон крыс при длительном действии ускорений +2 Gx // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1985. Т. 19. № 5. С. 53–56.

Oganov V.S., Skuratova S.A., Shirvinskaya M.A. Contractile properties of muscle fibres in rats after long-term exposure to acceleration +2 Gx // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmosmicheskaya meditsina.* 1985. V. 19. № 5. P. 53–56.

19. Немировская Т.Л., Шенкман Б.С., Краснов И.Б. Влияние длительной гипергравитации на скелетно-мышечную ткань крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2005. Т. 91. № 2. С. 113–121.

Nemirovskaia T.L., Shenkman B.S., Krasnov I.B. Effect of long-term hypergravitation on the skeletal-muscular tissue in rats // *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova.* 2005. V. 91. № 2. P. 113–121.

20. Fuller P.M., Baldwin K.M., Fuller C.A. Parallel and divergent adaptations of rat soleus and plantaris to chronic

exercise and hypergravity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. V. 290. P. 442–448.

21. Frey M., von Känel-Christen R., Stalder-Navarro V. et al. Effects of long-term hypergravity on muscle, heart and lung structure of mice // *J. Comp. Physiol.* 1997. V. 167. P. 494–501.

22. Kawao N., Morita H., Obata K. et al. The vestibular system is critical for the changes in muscle and bone induced by hypergravity in mice // *Physiol. Rep.* 2016. V4. e12979. DOI: 10.14814/phy2.12979.

23. Bylund-Fellenius A.C., Ojamaa K.M., Flaim K.E. et al. Protein synthesis versus energy state in contracting muscles of perfused rat hindlimb // *Am. J. Physiol.* 1984. V. 246. P. 297–305.

24. Rose A.J., Alsted T.J., Jensen T.E. et al. A Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-eEF2K-eEF2 signalling cascade, but not AMPK, contributes to the suppression of skeletal muscle protein synthesis during contractions // *J. Physiol.* 2009. V. 587. P. 1547–1563.

25. Hayasaka M., Tsunekawa H., Yoshinaga M., Murakami T. Endurance exercise induces REDD1 expression and transiently decreases mTORC1 signaling in rat skeletal muscle // *Physiol. Rep.* 2014. V. 2 (12). pii: e12254. DOI: 10.14814/phy2.12254.

26. Nemirovskaia T., Krasnov I., Shenkman B., Belozeroва I. Morphological changes in rat skeletal muscles after 19 day exposure to +2 G // *J. Gravit. Physiol.* 2001. V. 8. P. 73–74.

27. Komi P.V., Buskirk E.R. Effect of eccentric and concentric muscle conditioning on tension and electrical activity of human muscle // *Ergonomics.* 1972. V. 15. P. 417–434.

28. Häkkinen K., Alén M., Komi P.V. Changes in isometric force- and relaxation-time, electromyographic and muscle fibre characteristics of human skeletal muscle during strength training and detraining // *Acta Physiol. Scand.* 1985. V. 125. P. 573–585.

29. Houston M.E., Froese E.A., Valeriote S.P. et al. Muscle performance, morphology and metabolic capacity during strength training and detraining: a one leg model // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1983. V. 51. P. 25–35.

30. Hather B.M., Tesch P.A., Buchanan P., Dudley G.A. Influence of eccentric actions on skeletal muscle adaptations to resistance training // *Acta Physiol. Scand.* 1991. V. 143. P. 177–185.

31. Augusto V., Padovani C.R., Campos G.E.R. Skeletal muscle fiber types in C57BL/6J mice // *Braz. J. Morphol. Sci.* 2004. V. 21. P. 89–94.

32. Wigston D.J., English A.W. Fiber-type proportions in mammalian soleus muscle during postnatal development // *J. Neurobiol.* 1992. V. 23. P. 61–70.

33. Rapcsak M., Oganov V.S., Szöör A. et al. Effect of weightlessness on the function of rat skeletal muscles on

the biosatellite «Cosmos-1129» // *Acta Physiol. Hung.* 1983. V. 62. P. 225–228.

34. Roy R.R., Bello M.A., Bouissou P., Edgerton V.R. Size and metabolic properties of fibers in rat fast-twitch muscles after hindlimb suspension // *J. Appl. Physiol.* 1987. V. 62. P. 2348–2357.

35. Jiang B., Ohira Y., Roy R.R. et al. Adaptation of fibers in fast twitch muscles of rats to spaceflight and hindlimb suspension // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 73. P. 58–65.

36. Ohira, Y. Jiang B., Roy R.R. et al. Rat soleus muscle fiber responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 73. P. 51–57.

Поступила 23.04.2018

## EFFECT OF CHRONIC HYPERGRAVITY ON PROTEIN SYNTHESIS RATE AND MARKERS OF ANABOLIC SIGNALING PATHWAYS IN SKELETAL MUSCLES OF MICE

Mirzoev T.M., Tyganov S.A., Petrova I.O., Vico L., Shenkman B.S.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 54–60

*It is common knowledge that in microgravity protein synthesis slows down and the mass of postural muscles in mammals reduces owing to the lowered activity of anabolic signaling pathways and increased proteolysis. However, little is known about the pathways that control protein synthesis in skeletal muscles of animals exposed to chronic hypergravity. For this reason, purpose of the investigation was to reveal molecular mechanisms controlling protein synthesis in skeletal muscles of mice following chronic centrifugation at +2 g. Puromycin labeling and Western-blotting were applied to measure the rate of protein synthesis and phosphorylation of key anabolic pathways markers. Chronic centrifugation at +2 g accelerated reliably protein synthesis in m. tibialis anterior. According to our data, intensification of protein synthesis could result from as elevated phosphorylation of ribosomal kinase p70s6k and deactivation of glycogen synthase kinase 3β (GSK-3β), so reduced phosphorylation of elongation factor eEF2. Chronic centrifugation (+2 g) intensified also protein synthesis in m. longissimus dorsi. However, changes of this type were not found in m. soleus. Hence, prolonged exposure to +2 g can produce various anabolic reactions in different skeletal muscles of mice.*

Key words: m. soleus, m. tibialis anterior, hypergravity, centrifuge, protein synthesis, AKT, p70s6k, GSK-3β, eEF2.

УДК 613.693+37.084.2

## **ВЛИЯНИЕ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОГО ВЫВЕШИВАНИЯ И ПЕРЕГРУЗКИ НА АДАПТАЦИЮ К НОВОЙ СРЕДЕ, ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ОБМЕН МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ МЫШЕЙ**

**Лебедева-Георгиевская К.Б.<sup>1</sup>, Шуртакова А.К.<sup>1</sup>, Кохан В.С.<sup>1</sup>, Базян А.С.<sup>1, 2</sup>, Кудрин В.С.<sup>1, 3</sup>, Перевезенцев А.А.<sup>1</sup>, Штемберг А.С.<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

E-mail: andrei\_shtemberg@mail.ru

*Исследовали влияние 30-суточного антиортостатического вывешивания (АНОВ) и комбинированного воздействия АНОВ и перегрузки 8 g на ориентировочно-исследовательскую активность, адаптивное поведение животных в новой среде, а также на обмен моноаминов в структурах мозга после предпринятых воздействий. Тестирование животных в «открытом поле» показало, что в результате воздействия АНОВ происходит сдвиг эмоционально-мотивационной основы поведения мышей в сторону возрастания тревожности и пассивно-оборонительного поведения. Изучение двигательной активности мышей, адаптации к новой обстановке и пространственной ориентации в экспериментальной установке IntelliCage выявило достоверное снижение ориентировочно-исследовательской активности и возрастание стереотипного поведения, что позволяет говорить о снижении пластичности нервных процессов у животных в результате воздействия АНОВ. Анализ обмена моноаминов в исследованных структурах мозга (префронтальной коре, гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе) показал, что наибольшие изменения затрагивают серотонинергическую систему. Выявлен антагонистический характер взаимодействия изучаемых факторов при их комбинированном воздействии.*

Ключевые слова: поведение, мыши, адаптация, антиортостатическое вывешивание, перегрузки, IntelliCage.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 61–69.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-61-69

Изменение гравитации, в частности невесомость и перегрузки, является важнейшим фактором космического полета. С момента начала освоения космоса влиянию данного фактора на организм посвящено множество работ. Главным образом, они сконцентрированы на его негативном воздействии на опорно-двигательную систему как наиболее чувствительную к изменениям гравитации. Кроме того, после воздействия невесомости наблюдаются негативные реакции со стороны сердечно-сосудистой

системы, такие, как изменение сердечного ритма и функционирования сосудов [1]. Показано также негативное влияние на дыхательную систему [2].

В преддверии межпланетных миссий наиболее остро возникает вопрос о влиянии факторов космического полета на когнитивные функции экипажа, связанные с операторской деятельностью. Первоначальные данные, полученные как в условиях реальных полетов, так и при моделировании эффектов невесомости, говорят о негативном воздействии изменения гравитации на работу мозга. Так, космонавты свидетельствуют о снижении внимания при решении сложных когнитивных задач [3]. Несмотря на то что невесомость вызывает активизацию полей в лобных долях (9-м и 6-м по Бродману), при моделировании невесомости в наземных условиях значимых изменений когнитивных показателей не происходит [4], однако необходимо четко отличать влияние факторов невесомости от адаптивных стресс-индуцированных процессов [5].

Общепринятой моделью воздействия микрогравитации в наземных экспериментах на грызунах является антиортостатическое вывешивание (АНОВ). При 2-недельном вывешивании крыс происходят изменения регенерации нейронов гиппокампа, что может свидетельствовать о нарушениях его функций, связанных с когнитивной деятельностью, в частности, пространственной памятью и ориентацией [6].

В ряде исследований при моделировании эффектов невесомости наблюдаются не только серьезные когнитивные нарушения, но и изменения обеспечивающих их нейрохимических механизмов. Так, 21-суточное АНОВ приводит к снижению уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и увеличению содержания глутамата (Glu) в гиппокампе крыс [7]. Причинами подобных изменений могут быть нарушения работы пресинаптических белков. При 2-недельном вывешивании происходит активация

Таблица 1

**Схема эксперимента**

Эксперимент 1							
Группа	Последовательность проведения эксперимента						
Контроль	ОП	-	IntelliCage	-	-	-	Декапитация
АНОВ	Вывешивание			ОП	IntelliCage		Декапитация
Дни	1	2–15	15–30	31	32–47		47
Эксперимент 2							
Группа	Последовательность проведения эксперимента						
Контроль	ОП	IntelliCage	-	-	-	IntelliCage	Декапитация
АНОВ		IntelliCage	АНОВ	-	ОП	IntelliCage	Декапитация
АНОВ+ЦФ		IntelliCage	АНОВ	ЦФ	ОП	IntelliCage	Декапитация
Дни	1	2–17	17–47	47	48	49–64	65

серотонинергической нейротрансмиссии в гиппокампе и гипоталамусе, однако работа префронтальной коры при этом остается неизменной [8].

Наши предыдущие исследования на мышах также показали некоторые когнитивные нарушения после воздействия АНОГ, в то время как существенных нейрохимических изменений, связанных с этим, не было зарегистрировано [9].

Гипергравитация (перегрузки) возникает в основном во время взлета и посадки и является важным фактором, вызывающим функциональные изменения в центральной нервной системе (ЦНС). Так, при перегрузке 2 g в течение 14 дней происходит нарушение пространственного обучения крыс [10]. Даже краткосрочное воздействие перегрузки 3 g, длительностью 15 мин вызывало типичную картину ответа на стресс [11]. Вопросы нейробиологических эффектов комбинированного воздействия факторов гипер- и гипогравитации изучены недостаточно. Данная работа является продолжением нашего предыдущего исследования [9] и посвящена изучению эффектов комбинированного воздействия этих факторов.

*Методика*

*Экспериментальные животные*

В качестве экспериментальных использовались мыши линии C57BL/6, самцы массой 20–25 г, которые были случайным образом разделены на несколько групп. В 1-й экспериментальной серии было 2 группы: контрольная и АНОВ по 10 животных в каждой; во 2-й экспериментальной серии – 3 группы: контрольная, АНОВ и АНОВ + ЦФ (центрифуга). За неделю до начала исследований всем животным под местной анестезией были внедрены транспондером в холку индивидуальные идентификационные чипы системы IntelliCage. Животные

содержались в клетках по группам, со свободным доступом к еде и питью.

Все процедуры с животными осуществлялись в соответствии с правилами работы, утвержденными биоэтическими комиссиями федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра РФ – Института медико-биологических проблем РАН.

*Воздействия*

В качестве воздействия в 1-й серии экспериментов применялось 30-суточное АНОВ, во 2-й серии была сформирована дополнительная группа для оценки влияния комбинированного воздействия гравитационных факторов. При создании АНОВ использовали индивидуальные секции из оргстекла. Животных вывешивали за основание хвоста с помощью специальной втулки под углом 30–40° с расчетом снятия статической нагрузки с задних конечностей. При этом мышей крепили с помощью специальных карабинов, надевающихся на металлический стержень так, чтобы они могли свободно перемещаться в пределах клетки. Таким образом, создавался антиортостаз, вызывающий перераспределение жидкостей в организме, и снималась статическая нагрузка с задних конечностей. Данная методика является принятой экспериментальной наземной моделью невесомости для мелких лабораторных животных.

В качестве моделирования перегрузки во 2-й серии эксперимента животных одной из групп (АНОВ + ЦФ) подвергали однократному вращению на центрифуге АСЕА. Данное воздействие осуществлялось до достижения перегрузки 8 g на протяжении 10 мин с градиентом нарастания и снижения перегрузки 0,4 g, что соответствовало условиям полетного эксперимента. Подробно схема эксперимента и характеристики экспериментальных групп и воздействий представлены в табл. 1.

*Исследование поведения животных*

Мышей исследовали в тесте «открытого поля» (ОП): контрольную группу сразу, экспериментальные группы после воздействий. Методика ОП является общепринятой для оценки соотношения активных и пассивно-оборонительных компонентов поведения при создании умеренно стрессовой ситуации (конкурентных отношений между ориентировочно-исследовательской и пассивно-оборонительной – реакцией страха мотивациями). ОП представляло собой круг диаметром 1 м, расчерченный на секторы с отверстием в центре каждого. В ОП регистрировались следующие параметры: латентный период (время начала движения животного после посадки в центр); горизонтальная двигательная активность (число пройденных квадратов); исследовательская активность (число заглядываний в отверстия); число стоек (вертикальная двигательная активность); число выходов в центральный квадрат, а также число уринаций и дефекаций. Время тестирования составляло 5 мин, данные оценивались независимо по 2 временным интервалам: первые 2,5 мин и вторые 2,5 мин для оценки угасания ориентировочно-исследовательской активности.

Прибор IntelliCage, разработанный компанией TSE (Германия), предназначен для автоматического сбора и анализа данных о поведении и обучении мелких лабораторных животных. В каждой углубленной клетке располагается норка с 2 поилками, доступ к которым преграждает пластмассовая шторка, управляемая программой. Над каждой поилкой находится панель, оснащенная температурными датчиками присутствия, датчиками, считывающими идентификационный номер чипа, датчиком посероке, который реагирует на попытку животного дотянуться до поилки; кроме того, на самой поилке также располагаются датчики, сообщающие информацию о количестве и продолжительности питьевых актов. Доступ к питанию постоянен, доступ к поилкам регулируется в зависимости от программы и поставленной цели. Данная система позволяет минимизировать влияние экспериментатора, так как функционирует автономно и самостоятельно фиксирует данные.

После тестирования в ОП животные помещались в систему IntelliCage, состоящую из 2 клеток (по 5 животных в каждой), где в течение 4 сут происходила адаптация к новым условиям, во время которой животные имели постоянный доступ к воде, что сделало углы равноценными. После адаптации в системе IntelliCage в течение 2 нед происходило обучение в этой же системе по следующей парадигме: первоначально правильной становилась поилка № 1 для всех животных, после достижения критерия обученности 60 % правильной становилась кормушка, находящаяся справа, относительно предыдущей, таким образом проходил круг смены поилок.

Данная парадигма была выбрана для определения способностей животных решения задачи на различных семантических уровнях. Так, окончательным решением задачи будет считаться прогнозирование правильной поилки, т.е. поиск правильной поилки чаще справа после переключения значимости поилки.

Мышей 2-й экспериментальной серии помещали в систему IntelliCage дважды, первый раз до экспериментальных воздействий, во второй раз после экспериментальных воздействий и в течение 2 нед исследовали динамику восстановления выработанного двигательного-пространственного стереотипа.

*Нейрохимические исследования*

После завершения обучения в системе IntelliCage мышей декапитировали и выделяли следующие структуры мозга: префронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус и стриатум.

Части мышей из 1-й экспериментальной серии, как контрольным, так и АНОВ группам, за 1,5 ч перед декапитацией внутрибрюшинно вводили мадопар (содержащий предшественник ДА леводопа + ингибитор периферических декарбоксилаз – бенсеразид, 1 фасовка мадопара содержит 100 мг леводопа + 25 мг бенсеразид, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland), в дозе 25 мг/кг леводопа, в объеме 150 мкл.

Выделенные структуры мозга взвешивали и гомогенизировали в 20-кратном объеме 0,1 N HClO<sub>4</sub>, содержащей 0,1 % метабисульфата K<sup>+</sup> и внутренний стандарт ДГБА (3,4-дигидрооксипензиламин, Sigma, США) с конечным содержанием 20 нг/мл. Гомогенаты центрифугировали 10 мин при 15 000 g. Супернатант фильтровали центрифугированием через нейлоновые микрофильтры (диаметр фильтров 0,8 мкм, диаметр пор 0,2 мкм), избавляясь от белков. 50 мкл фильтрата вводили через инжектор в хроматографическую колонку.

Проводили хроматографическое определение количества адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (СТ) и их метаболитов: метаболитов ДА – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3-метокситирамина (3-МТ), метаболита СТ – 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК). Для разделения этих веществ использовали колонку для обратно-фазовой хроматографии – Dr. Maisch, Reprosil-Pur, C-18, 3 x 150 мм, диаметр частиц 3 мкм. Мобильная фаза: 0,1 M лимонно-фосфатный буфер, содержащий 0,27 mM ЭДТА, 300 мг/л октилсульфата Na<sup>+</sup> и 9 % ацетонитрила (pH 3,2), электрохимическое детектирование проводили при + 0,72 V.

*Математическая обработка полученных данных*

Для анализа поведения животных в системе IntelliCage как в период адаптации, так и в период обучения использовались следующие параметры:

длительность лизания, тычка носом и визита; общее число лизаний, тычков носом и визитов; предпочтения углов (в каком углу больший процент времени за анализируемый период проводило животное) по лизаниям, тычкам носом и визитам.

Данные по адаптации и обучению обрабатывались независимо. Анализ периода адаптации проводился по 3 временным отрезкам – за 1-е, 2-е сутки и за весь период адаптации (4 сут).

Сравнение проводилось как внутри каждой группы за выбранные промежутки времени, так и между 2 группами. Отдельно проводилось сравнение в различных экспериментальных сериях. Для оценки равномерности длительности и числа поведенческих актов за 1-е и 2-е сутки была проведена оценка, какой процент составляют эти величины от значения за весь период и усреднены по группе.

Значения предпочтений выражаются процентами для каждого животного и для каждого угла таким образом: чем ближе одна из величин к 100 %, тем в большей степени животное предпочитает один угол всем остальным, и чем ближе все значения к 25 %, тем более равномерны его предпочтения углов. Для статистической оценки предпочтений углов с этими данными были произведены следующие преобразования: считали, насколько по модулю отличается каждое значение от 25, складывали эти отличия и получали условную величину, характеризующую стереотипность поведения мыши: чем она больше, тем более стереотипно поведение (посещает только 1 угол из 4); чем она меньше, тем более равномерно посещение углов. Для наглядности построения графиков шкала приведена к 1, где 0 – равное посещение всех углов (стереотипность отсутствует); 1 – выбор исключительно 1 угла (максимальная стереотипность поведения).

Полученные значения усреднялись по каждой группе и сравнивались по суткам между контрольной и экспериментальными группами, а также между различными экспериментальными сериями.

Математическая обработка проводилась с помощью программ Excel и Statistica 6; для сравнения достоверности различий использовались критерии Стьюдента и ANOVA postHoc Duncan test.

Для нейрохимических показателей результаты были представлены в виде средних величин и ошибки средней арифметической для плазмы крови и стандартного отклонения для структур мозга. Для статистического анализа применяли непарный t-критерий Стьюдента. Статистически значимым результатом считали величину  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

#### Поведенческие исследования

По результатам тестирования в ОП были подсчитаны средние значения и построены гистограммы

для сравнения результатов как за разные промежутки времени, так и между группами. Исходя из полученных данных, представленных на рис. 1, горизонтальная двигательная активность уменьшалась у мышей группы АНОВ в 1-й серии эксперимента в 2,3 раза по сравнению с контролем ( $p = 0,0099$ ). Во 2-й серии у группы АНОВ также наблюдалось снижение двигательной активности в 2 раза, а у животных группы АНОВ + ЦФ – увеличение горизонтальной двигательной активности в 1,7 раза, недостоверное в обоих случаях.

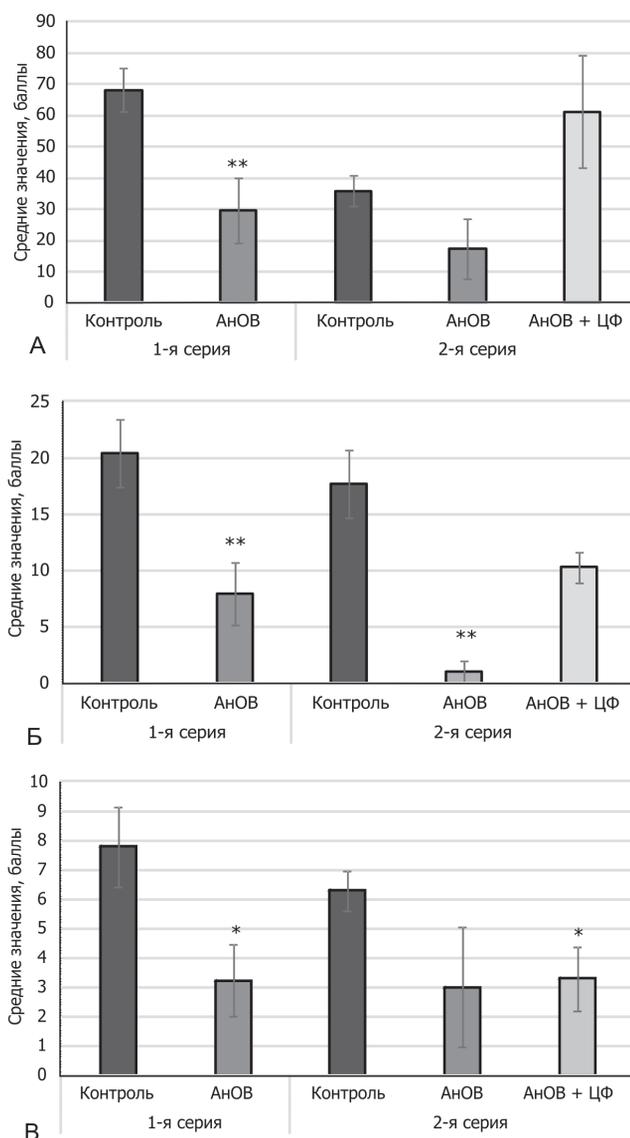


Рис. 1. Усредненные результаты открытого поля. Ось y – усредненные абсолютные значения числа пересеченных квадратов для рисунка А, и числа поведенческих актов для рисунков Б и В.

А – сравнение средних значений горизонтальной двигательной активности; Б – сравнение средних значений норковых реакций; В – сравнение средних значений выходов в центр

Средние значения исследовательской активности также снижались у мышей групп АНОВ в обеих сериях эксперимента в 2,5 и в 1,7 раза, достоверно в обоих случаях ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,00001$ ). При этом средние значения норковых реакций у мышей группы АНОВ + ЦФ во 2-й серии эксперимента от контроля недостоверно отличались лишь в 1,7 раза.

Среднее число выходов в центр ОП снижалось у животных всех экспериментальных групп, в группе АНОВ 1-й серии в 2,4 раза ( $p = 0,02$ ) и в 1,9 раза ( $p = 0,037$ ) в группе АНОВ + ЦФ 2-й серии.

За время адаптации в системе IntelliCage у мышей группы АНОВ наблюдалось значительное (на 46 % по сравнению с контролем) снижение общей двигательной активности, в то время как при комбинированном воздействии этого не происходило.

Усредненные данные активности за первые дни в системе IntelliCage представлены на рис. 2. Поскольку значимые различия в процентном соотношении от всего времени есть только во 2-й день, то в качестве иллюстрации представлено сравнение процентного соотношения числа визитов от общего числа.

Таким образом, в 1-й серии экспериментов у мышей группы АНОВ за 1-й день происходит наибольшее количество визитов (37 % от общего числа), что достоверно ( $p = 0,006$ ;  $0,02$ ;  $0,001$ ) отличается от показателей как контрольной группы в 1-й и 2-й дни, так и от группы АНОВ во 2-й день. Однако во 2-й серии эксперимента большинство визитов у мышей группы АНОВ происходит во 2-й день (35 % от общего числа), что достоверно больше ( $p = 0,02$  до  $0,002$ ), чем показатели в 1-й день и в любой другой день у контрольной группы и при комбинированном воздействии. Примечателен тот факт, что активность во 2-й день у мышей группы АНОВ + ЦФ также наибольшая (составляет 25 %), однако это различие недостоверно в сравнении с активностью животных контрольной группы группы АНОВ + ЦФ в 1-й день.

Стереотипия поведения мышей представлена на рис. 3. Исходя из проведенного математического анализа следует, что наибольшую стереотипию проявляют мыши группы АНОВ во 2-й день, что достоверно отличается от остальных показателей 1-й серии ( $p = 0,01$ ;  $0,001$ ;  $0,0002$ ;  $0,004$ ).

#### Нейрохимические исследования

По результатам 1-й серии эксперимента значимых изменений в системе моноаминов отмечено не было, в то время как во 2-й серии эксперимента наблюдались достоверные различия между группами животных как в концентрации моноаминов и их метаболитов, так и в их соотношениях.

Результаты концентрации моноаминов и их метаболитов представлены в табл. 2, на рис. 4 проиллюстрированы наиболее значимые изменения. В исследованных структурах мозга мышей обнаружены

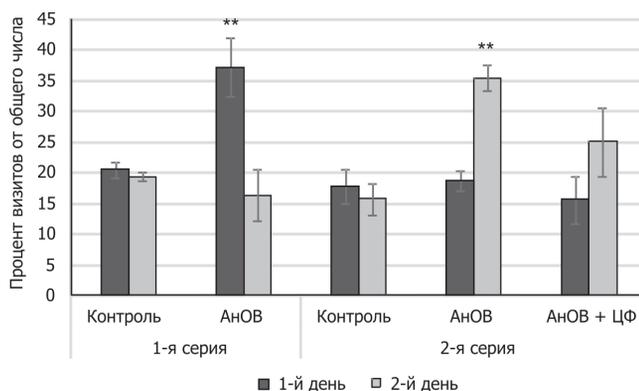


Рис. 2. Активность животных в системе IntelliCage в первые дни адаптации к системе. По оси у – процент от общего числа визитов за весь период адаптации

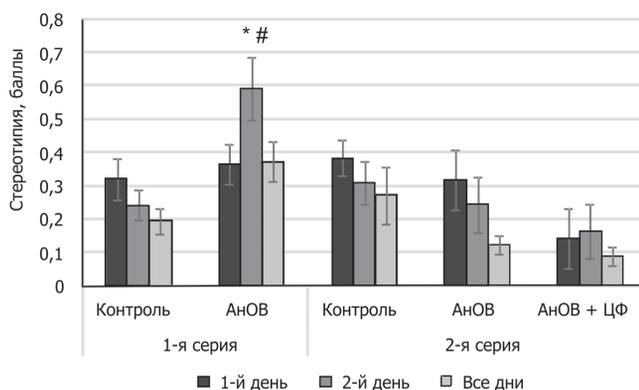


Рис. 3. Стереотипия поведения в системе IntelliCage. Анализ предпочтений за первые дни адаптации и за весь период. Шкала у – относительные значения стереотипии от 0 – 1, где 0 – равномерное посещение всех поилок, 1 – предпочтение лишь одной поилки

достоверные изменения, которые преимущественно относятся к метаболизму серотонина и в значительно меньшей степени к метаболизму дофамина.

В префронтальной коре обнаружено достоверное уменьшение концентрации СТ у мышей группы АНОГ относительно контрольных. В то же время соотношение 5-ОИУК/СТ (интенсивность метаболизма серотонина) значимо выше в группах АНОГ + ЦФ по сравнению с контрольными мышами. Концентрация метаболита серотонина повышается у группы АНОГ + ЦФ по отношению к АНОГ. В гиппокампе мозга мышей достоверных изменений в концентрациях моноаминов не обнаружено, но выявлено достоверное снижение метаболизма ДА – соотношение ГВК/ДА у мышей группы АНОГ относительно мышей группы АНОГ + ЦФ и увеличение соотношения 5-ОИУК/СТ у группы АНОГ + ЦФ по отношению к контролю.

Таблица 2

Концентрация моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга мышей (нмоль/мг ткани)

Группы	NA	DOPAC	DA	5-Н1АА	HVA	ЗМТ	5-НТ	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА	5-ОИУК/5-ОТ
Префронтальная кора										
Контроль	1,04 ± 0,09	0,51 ± 0,06	0,2 ± 0,02	0,7 ± 0,07	0,39 ± 0,07	0,11 ± 0,06	7,45 ± 0,29	2,77 ± 0,57	1,86 ± 0,22	0,09 ± 0,01
АНОГ	0,78 ± 0,07	0,66 ± 0,07	0,25 ± 0,03	0,62 ± 0,003	0,21 ± 0,03	0,07 ± 0,03	5,96 ± 0,35*	2,85 ± 0,61	0,85 ± 0,08	0,1 ± 0,01
АНОГ + ЦФ	1,1 ± 0,11	0,49 ± 0,04	0,37 ± 0,04	1,02 ± 0,07#	0,52 ± 0,06	0,05 ± 0,01	7,09 ± 0,48	1,37 ± 0,2	1,44 ± 0,2	0,14 ± 0,002*
Гиппокамп										
Контроль	1,08 ± 0,12	0,74 ± 0,06	0,27 ± 0,06	1,93 ± 0,07	0,26 ± 0,05	0,05 ± 0,01	7,48 ± 0,62	4,49 ± 2	1,5 ± 0,7	0,27 ± 0,02
АНОГ	0,94 ± 0,15	0,5 ± 0,03	0,43 ± 0,12	2,86 ± 0,24	0,2 ± 0,02	0,05 ± 0,01	8,33 ± 0,74	1,43 ± 0,31	0,55 ± 0,1	0,35 ± 0,02
АНОГ + ЦФ	1,14 ± 0,09	0,55 ± 0,05	0,2 ± 0,07	2,66 ± 0,13	0,27 ± 0,05	0,05 ± 0,01	7,27 ± 0,41	3,83 ± 1,25	1,54 ± 0,21#	0,37 ± 0,01X
Гипоталамус										
Контроль	3,53 ± 0,06	0,75 ± 0,06	1,11 ± 0,19	1,55 ± 0,3	0,49 ± 0,03	0,03 ± 0,02	9,51 ± 1,43	0,74 ± 0,13	0,48 ± 0,08	0,16 ± 0,01
АНОГ	3,69 ± 0,09	0,73 ± 0,04	1,34 ± 0,04	2,3 ± 0,2	0,55 ± 0,07	0,02 ± 0,01	11,46 ± 0,31	0,54 ± 0,02	0,41 ± 0,04	0,2 ± 0,01
АНОГ + ЦФ	4,12 ± 0,11	1,02 ± 0,13	2,13 ± 0,52	2,67 ± 0,05	0,95 ± 0,22	0,03 ± 0,01	12,32 ± 0,39	0,53 ± 0,08	0,45 ± 0,04	0,22 ± 0,01#
Стриатум										
Контроль	0,07 ± 0,04	2,5 ± 0,12	51,99 ± 0,92	1,18 ± 0,12	3,61 ± 0,16	0,58 ± 0,05	6,52 ± 0,54	0,05 ± 0,003	0,07 ± 0,004	0,19 ± 0,02
АНОГ	0,15 ± 0,07	2,61 ± 0,13	50,6 ± 1,1	1,19 ± 0,05	3,13 ± 0,17	0,64 ± 0,07	5,94 ± 0,2	0,05 ± 0,002	0,06 ± 0,004	0,2 ± 0,006
АНОГ + ЦФ	0,11 ± 0,05	3,4 ± 0,55	54,61 ± 5,71	1,71 ± 0,11#*	4,48 ± 0,34#	0,65 ± 0,06	6,87 ± 0,31	0,06 ± 0,004	0,08 ± 0,003#	0,25 ± 0,01#

Примечание. \* – p < 0,05 АНОГ к контролю; x – p < 0,05 АНОГ + ЦФ к контролю; # – p < 0,05 АНОГ + ЦФ к АНОГ

В гипоталамусе также обнаружено значимое повышение интенсивности метаболизма серотонина (соотношение 5-ОИУК/СТ) в группе АНОГ + ЦФ по сравнению с контролем.

В стриатуме обнаружены значимые изменения метаболизма серотонина и дофамина. Во-первых, выявлено значимое повышение концентрации метаболита серотонина (5-ОИУК) в группе АНОГ + ЦФ по сравнению с группой АНОГ и по сравнению с контрольной группой и увеличение соотношения 5-ОИУК/СТ в группе АНОГ + ЦФ по сравнению с группой АНОГ. Во-вторых, наблюдалось увеличение концентрации метаболита ДА ГВК и соотношения ГВК/ДА по сравнению с группой АНОГ.

Исследование поведения животных экспериментальных групп обеих серий эксперимента в ОП в целом свидетельствует о снижении активных компонентов поведения и возрастании тревожности и пассивно-оборонительного поведения. При этом однозначных различий при сравнении 2 серий экспериментов нет, однако можно предположить разнонаправленность действия 2 исследуемых моделируемых факторов космического полета, так как показатели группы АНОГ + ЦФ в ОП ближе по своим значениям к контролю, нежели только значения, полученные после воздействия АНОГ. Описанный результат влияния АНОГ согласуется с данными наших предыдущих исследований [12]. Сходную реакцию на тест ОП можно наблюдать после стрессорных воздействий [13].

В процессе адаптации в системе IntelliCage все животные освоились, о чем свидетельствует посещение всех углов за время эксперимента мышами всех групп обеих серий экспериментов.

При сравнении процессов локомоторной адаптации в системе IntelliCage также можно предположить повышение тревожности у мышей групп АНОГ, поскольку достоверное большинство посещений углов было предпринято только в один из дней периода адаптации.

Интересен тот факт, что в 1-й и 2-й серии вывешивания дни наибольшей активности мышей различаются, так в 1-й серии она приходится на 1-й день, а во 2-й – на 2-е сутки. Объяснением

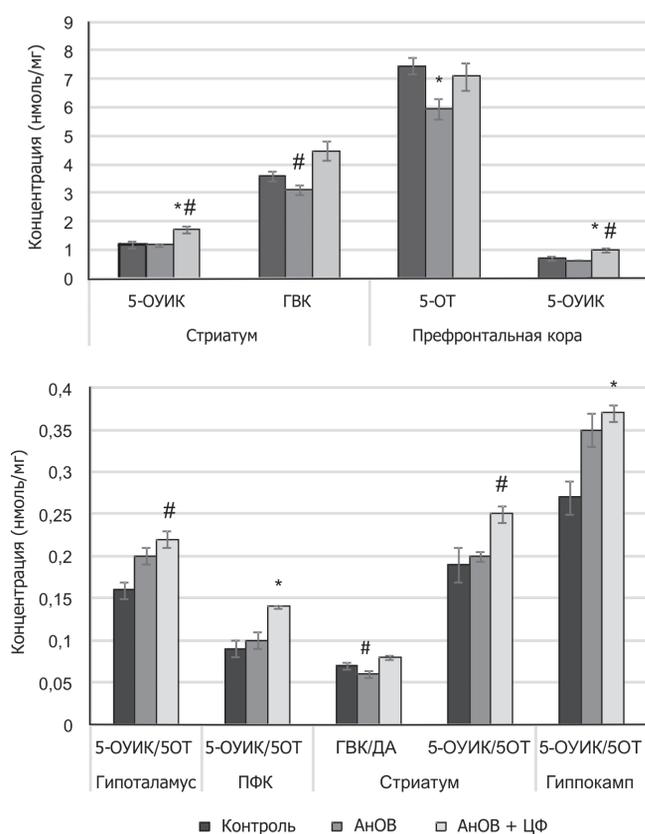


Рис. 4. Содержание моноаминов и их метаболитов в тканях головного мозга мышей: А – содержание моноаминов в стриатуме и префронтальной коре, которые имеют достоверные изменения; Б – соотношения содержания метаболитов моноаминов в гипоталамусе, префронтальной коре, стриатуме и гиппокампе, которые имеют достоверные изменения

данного факта могут служить любые факторы влияния – как связанные с воздействием, так и не связанные. Например, стресс оказывает порой разнонаправленные влияния в зависимости от конкретной ситуации [14]. Это может быть связано и с индивидуальными различиями нейрохимических особенностей разных пометов мышей одной линии.

Снижение исследовательской активности животных может быть расценено как реакция на стресс [15]; кроме того, можно предположить, что поведение животных групп АНОВ было более импульсивно, чем в контрольной группе или группе комбинированного воздействия. В процессах адаптации, как и в ОП, отмечается компенсаторный эффект воздействия ЦФ по отношению к воздействию АНОВ, что говорит о разной направленности влияния данных факторов. Доказательством этого может также служить анализ общей локомоторной активности.

Еще один информативный фактор – возникновение стереотипии поведения. В 1-й серии эксперимента стереотипия возникает в большей степени,

чем во 2-й. Однако подобный факт может быть связан с меньшим общим числом визитов у мышей групп АНОВ, нежели контрольной. Поскольку стереотипное поведение напрямую связано с дофаминергической системой, о чем свидетельствует появление стереотипии после введения амфетамина [16, 17], можно предположить изменения и в биохимии головного мозга, однако анализ содержания моноаминов в исследованных структурах (префронтальной коре, гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе) не выявил значимых различий.

В то же время во 2-й серии эксперимента влияние на концентрацию моноаминов (НА, ДА и СТ) и их метаболитов (ДОФУК, ГВК, 3-МТ и 5-ОИУК) оказывается более значимым. Наиболее чувствительной оказалась серотонинергическая система. Основные изменения коснулись процессов метаболизма данных медиаторов, что может быть связано с развитием депрессивного состояния после воздействий.

Однако в префронтальной коре наблюдается снижение уровня серотонина, сходное с процессами, происходящими после стрессорного воздействия [18], что соответствует изменениям поведения, так как мы можем наблюдать усиление тревожности у мышей группы АНОВ, что также соотносится со снижением уровня серотонина [19].

В процессах, связанных с формированием депрессии, помимо префронтальной коры, также участвует и миндалина. Основными медиаторами, связанными с подобными состояниями, считаются моноамины, однако ряд клинических исследований показывает причастность ГАМК и глутаматергических систем к регуляции подобных состояний. Одним из предполагаемых путей регуляции может быть активация через 5-HT<sub>1</sub> рецепторы с помощью связей медиально-префронтальной коры и миндалины [18]. Это предположение интересно и заслуживает дальнейшего изучения, особенно в свете наличия данных об изменении содержания ГАМК и увеличении глутамата после вывешивания [7].

Примечателен тот факт, что и в рамках серотонинергической системы префронтальной коры мы видим компенсаторный эффект фактора ЦФ по отношению к АНОВ, аналогично процессам поведения. Однако при комбинированном воздействии происходит увеличение концентрации метаболита серотонина (5-ОИУК), что может говорить об ускорении обменных процессов в головном мозге после воздействий.

### Выводы

1. У мышей экспериментальных групп происходит увеличение тревожности, наблюдаемое как в поведении, так и в изменении в серотонинергической системе в префронтальной коре.

2. Эффекты факторов ЦФ и АНОВ частично компенсируются, действуя антагонистически по

отношению друг к другу, что проявляется как на нейробиохимическом, так и на интегративном уровне организации ЦНС.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН 65.2.

#### Список литературы

1. Zhu H., Wang H., Liu Z. Effects of real and simulated weightlessness on the cardiac and peripheral vascular functions of humans: A review // *Inter. J. of Occupational Med. and Environmental Health*. 2015. V. 28. № 5. P. 793–802.
2. Bryndina I.G., Vasilieva N.N., Krivonogova Yu.A., Baranov V.M. Effect of long-term simulated weightlessness on surfactant and water balance in mouse lungs // *Bull. of Experim. Biol. and Med*. 2013. V. 155. № 3. P. 306–308.
3. Wu D.W., Shen X.Y. Changes of learning and memory function under weightlessness or simulated weightlessness // *Space Med. and Med. Engineering*. 2000. V. 13. № 6. P. 459–463.
4. Brümmer V. et al. Coherence between brain cortical function and neurocognitive performance during changed gravity conditions // *J. of Visualized Experim*. 2011. № 51.
5. Schneider S., Brümmer V., Göbel S. et al. Parabolic flight experience is related to increased release of stress hormones // *Eur. J. of Appl. Physiol*. 2007. V. 100. № 3. P. 301–318.
6. Романова Г.А., Пальцын А.А., Шакова Ф.М. и др. Структурные и функциональные особенности префронтальной коры мозга крыс после 14-суточной антиорто-статической гипокинезии // *Авиакосм. и экол. мед*. 2011. Т. 45. № 3. С. 39–43.
7. Romanova G.A., Pal'tsyn A.A., Shakova F.M., Konstantinova N.B. Structural and functional features of the rats' prefrontal cortex following 14-day suspension // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2011. V. 45. № 3. P. 39–43.
8. Wang Y. et al. Effects of simulated microgravity on the expression of presynaptic proteins distorting the GABA/glutamate equilibrium – a proteomics approach // *Proteomics*. 2015. V. 15. № 22. P. 3883–3891.
9. Kokhan V.S., Matveeva M.I., Mukhametov A., Shtemberg A.S. Risk of defeats in the central nervous system during deep space missions // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016. V. 71. P. 621–632.
10. Лебедева-Георгиевская К.Б. и др. Влияние антиорто-статического вывешивания на активность, адаптацию к новой среде, исследовательское поведение и обмен моноаминов в мозге мышей // *Авиакосм. и экол. мед*. 2017. Т. 51. № 1. С. 39–45.
11. Lebedeva-Georgievskaya K.B. et al. Effect of tail-suspension on the activity, environmental adaptation, exploratory behavior and monoamine turnover in the brain of mice // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2017. V. 51. № 1. P. 39–45.
12. Mitani K., Horii A., Kubo T. Impaired spatial learning after hypergravity exposure in rats // *Brain Research. Cognitive Brain Research*. 2004. V. 22. № 1. P. 94–100.
13. Schneider S. et al. Centrifugal acceleration to 3Gz is related to increased release of stress hormones and decreased mood in men and women // *Stress*. 2008. V. 11. № 5. P. 339–347.
14. Штемберг А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Матвеева М.И. и др. Влияние факторов космического полета, моделируемых в наземных условиях, на поведение, дискриминантное обучение и обмен моноаминов в различных структурах мозга крыс // *Изв. РАН. Сер. Биол*. 2014. Т. 41. № 2. С. 161–167.
15. Shtemberg A.S., Lebedeva-Georgievskaya K.B., Matveeva M.I. et al. Effect of space flight factors simulated in ground-based experiments on the behavior, discriminant learning, and exchange of monoamines in different brain structures of rats // *Izvestiya RAN. Ser. Biology*. 2014. V. 41. № 2. P. 161–167.
16. Cryan J.F., Mombereau C., Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005. V. 29. № 4–5. P. 571–625.
17. Sandi C., Pinelo-Nava M.T. Stress and memory: Behavioral effects and neurobiological mechanisms // *Neural Plasticity*. 2007.
18. Krackow S. et al. Consistent behavioral phenotype differences between inbred mouse strains in the IntelliCage // *Genes, Brain, Behavior*. 2010. V. 9. № 7. P. 722–731.
19. Figueira F.H. et al. Effects of diphenyl diselenide on behavioral and biochemical changes induced by amphetamine in mice // *J. of Neural Transmission*. 2014. V. 122. № 2. P. 201–209.
20. Jensen M. et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala // *The Inter. J. of Neuropsychopharmacol*. 2016. V. 19. № 5. P. 12.
21. Andolina D., Maran D., Valzania A. et al. Prefrontal/amygdalar system determines stress coping behavior through 5-HT/GABA connection // *Neuropsychopharmacol*. 2013. V. 38. № 10. P. 2057–2067.
22. Albert P.R., Vahid-Ansari F., Luckhart C. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014. V. 8. № 6. P. 1–13.

Поступила 11.05.2018

**EFFECT OF TAIL-SUSPENSION AND G-LOAD ON ADAPTATION TO A NEW ENVIRONMENT, MOTOR ACTIVITY, EXPLORATORY BEHAVIOR AND MONOAMINES TURNOVER IN THE BRAIN OF MICE**

**Lebedeva-Gueorgievskaya K.B.,  
Shurtakova A.K., Kokhan V.S., Bazian A.S.,  
Kudrin V.S., Perevezentsev A.A.,  
Shtemberg A.S.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2018. V. 52. № 6. P. 61–69

*We studied effects of 30-day tail-suspension (TL) of mice and TL combined with acceleration (8 g) on the*

*exploratory activity and adaptive behavior of animals in a new environment, and monoamines turnover in cerebral structures after the experimental exposures. The open-field test evidenced shifts in behavior-guiding emotions and motivation toward a greater anxiety and passive defensive behavior. Observations of the motor activity, adaptation to the new environment and spatial orientation in experimental IntelliCage established a significant suppression of the exploratory activity and growth of the stereotypic behavior that suggest a TS-induced reduction of the nervous system plasticity. Analysis of monoamines turnover in the brain prefrontal cortex, hypothalamus, striatum and hippocampus demonstrated particularly large variations in the serotonergic system. Interaction between the combined factors had an antagonistic character.*

Key words: behavior, mice, adaptation, tail-suspension, centrifugation, IntelliCage.

УДК 611.08:599.3/8+615.216.85

## ГАМК-ЕРГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ В ДЕЙСТВИИ ВЕСТИБУЛОПРОТЕКТОРОВ НА УРОВНЕ ГИППОКАМПА КРЫС

Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В.

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

E-mail: vvy@lsn.ru

В экспериментах на крысах установлено, что ГАМК-негативные вещества – специфический антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллин и блокатор хлор-ионофорной части ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторного комплекса пикротоксин в дозе 2,5 мг/кг – вызывали усиление выраженности болезни движения, уменьшая потребление пищи после вращения в 1,5 и 1,4 раза соответственно. На переживающих срезах гиппокампа крыс мексидол и новые производные 3-гидроксипиридина в концентрации 5 мМ в разной степени подавляли ортодромные популяционные ответы в поле CA1. Наиболее выражено действовал ИБХФ-27 (угнетение на  $97 \pm 3 \%$ ), мексидол и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат давали почти равный эффект (на  $85 \pm 4$  и  $79 \pm 4 \%$  соответственно), а СК-119 действовал в меньшей степени (на  $68 \pm 3 \%$ ). На основе анализа действия ГАМК-негативных веществ бикикуллина и пикротоксина (в концентрации 20 мкМ) в отношении угнетения популяционных ответов на уровне гиппокампа можно заключить, что ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс участвует в реализации действия как мексидола, так и всех испытанных новых производных 3-гидроксипиридина. По степени участия указанного комплекса их условно можно расположить в следующий ряд: СК-119 > мексидол > 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат > ИБХФ-27.

Ключевые слова: мексидол, новые производные 3-гидроксипиридина, ГАМК-негативные вещества, бикикуллин, пикротоксин, гиппокамп, крысы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 70–75.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-70-75

В настоящее время болезнью движения (БД), или укачиванием, несмотря на достижения современной медицины, страдает огромное количество людей. Это обусловлено как появлением новых видов наземного транспорта, так и интенсивным развитием мореплавания и авиации, освоением космического пространства и др. [1–4]. В связи с этим профилактика и лечение БД до сих пор остаются одной из важнейших проблем авиакосмической и морской медицины, а также для путешественников.

Несмотря на то что фармакологический метод борьбы с укачиванием считается наиболее

применимым, сегодня арсенал эффективных противоукачивающих средств, используемых у человека, довольно беден, причем эти лекарственные препараты действуют непродолжительно, оказывают слабое лечебное действие, вызывая разнообразные побочные эффекты и существенно снижая работоспособность человека-оператора [5–7]. Поэтому изыскание новых эффективных средств профилактики и лечения БД является своевременным и актуальным.

По нашему мнению, перспективными в плане поиска новых веществ с вестибулопротекторной активностью являются новые производные 3-гидроксипиридина (3-ГП), впервые синтезированные Л.Д. Смирновым, В.И. Кузьминым и С.Я. Скачиловой. В частности, в экспериментах на животных было установлено, что 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат, СК-119 и ИБХФ-27 обладают существенными противоукачивающими свойствами при моделировании укачивания у крыс. Действительно, по выраженности противоукачивающего действия ИБХФ-27 превосходил не только отечественный лекарственный препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), но и эталонные вестибулопротекторы скополамин и прометазин. С другой стороны, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат превосходил прометазин и не уступал мексидолу, а СК-119 по выраженности действия также не уступал мексидолу [8–10].

Хорошо известна вовлеченность ГАМК в механизмы развития БД у человека и животных [8, 11–13]. Более того, совсем недавно появились данные об участии поля CA1 гиппокампа крыс в патогенезе БД [14].

Исходя из указанного выше, задачей данной работы явилось исследование роли ГАМК-ергического компонента в действии мексидола и новых производных 3-ГП на уровне гиппокампа крыс с помощью ГАМК-негативных веществ бикикуллина и пикротоксина.

### Методика

Моделирование БД у 33 белых нелинейных крыс-самцов массой 190–210 г проводили в течение

Таблица 1

**Действие ГАМК-негативных веществ на потребление пищи крысами после вращения ( $M \pm m$ )**

Вещество (доза, мг/кг)	Число крыс	Потребление пищи (в % по отношению к фону) после вращения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	14	48 ± 3
Бикукуллин (2,5)	10	32 ± 3**
Пикротоксин (2,5)	9	34 ± 4*

Примечание. Потребление пищи до вращения (фон) принято за 100%; различия статистически значимы по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (критерий Стьюдента)

Таблица 2

**Влияние ГАМК-негативных веществ на эффект вестибулопротекторов в поле CA1 гиппокампа крыс ( $M \pm m$ )**

Вещество (концентрация, мМ)	Эффект (угнетение амплитуды популяционных ответов), %	Ослабление эффекта, %	
		На фоне бикукуллина (концентрация 20 мкМ)	На фоне пикротоксина (концентрация 20 мкМ)
Мексидол (5)	85 ± 4 (n = 9)	63 ± 5 (n = 8)	61 ± 4 (n = 8)
2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (5)	79 ± 4 (n = 9)	42 ± 3** <sup>§§§</sup> (n = 8)	39 ± 3** <sup>§§§</sup> (n = 8)
СК-119 (5)	68 ± 3*** (n = 8)	94 ± 7*** <sup>###</sup> (n = 7)	91 ± 6*** <sup>###</sup> (n = 7)
ИБХФ-27 (5)	97 ± 3*** <sup>§§§</sup> (n = 10)	13 ± 1*** <sup>###§§§</sup> (n = 8)	12 ± 1*** <sup>###§§§</sup> (n = 8)

Примечание. Значимость различий по сравнению с мексидолом: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Значимость различий по сравнению с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинатом: # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ . Значимость различий по сравнению с СК-119: <sup>§§§</sup> –  $p < 0,001$  (критерий Стьюдента)

90 мин на модифицированной установке НАСА США [15], позволяющей вращать животных в 2 перпендикулярных плоскостях с частотой 0,33 Гц. Выраженность БД у крыс на фоне действия ГАМК-негативных веществ оценивали по количеству потребляемой ими пищи за 2 ч после вращения [11]. ГАМК-негативные вещества вводили однократно внутривентриально за 60 мин до начала вращения. Животным контрольной группы вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида (NaCl). В качестве ГАМК-негативных веществ в работе были использованы специфический антагонист ГАМКА-рецепторов бикукуллин и блокатор хлор-ионофорной части ГАМКА-бензодиазепин-рецепторного комплекса пикротоксин (Sigma-Aldrich, США).

Электрофизиологические эксперименты проводили на переживающих срезах гиппокампа белых нелинейных крыс-самцов массой 200–220 г (53 животных). Приготовление и инкубирование срезов проводилось так, как описано ранее в работе [16]. Состав перфузионной среды (мМ): NaCl – 126, KCl – 3,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – 1,25,  $\text{MgSO}_4$  – 1,2,  $\text{CaCl}_2$  – 2,  $\text{NaHCO}_3$  – 26, глюкоза – 10. Раствор насыщали газовой смесью 95%-ного  $\text{O}_2$  и 5%-ного  $\text{CO}_2$  (pH 7,4 при температуре  $35 \pm 0,5$  °C). Скорость протока составляла 2 мл/мин. Период адаптации среза к указанной солевой среде продолжался не менее 1 ч, после чего приступали

к регистрации исходных показателей. В пирамидном слое поля CA1 регистрировали ортодромные популяционные ответы, что подробно описано ранее [17].

В работе использовали новые производные 3-ГП 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат, СК-119 и ИБХФ-27, синтезированные и любезно предоставленные д.х.н., профессором С.Я. Скачиловой (АО «ВНЦ БАВ», Россия), а также мексидол (ЗАО «Фармасофт», РФ).

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

Проведение экспериментов одобрено комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 427 от 27 июня 2016 г.).

*Результаты и обсуждение*

В I серии опытов было изучено влияние ГАМК-негативных веществ – специфического антагониста ГАМКА-рецепторов бикукуллина и блокатора хлор-ионофорной части ГАМКА-бензодиазепин-рецепторного комплекса пикротоксина – на выраженность БД у крыс.

Показано, что вращение уменьшало потребление пищи животными до  $48 \pm 3$  % (табл. 1). Бикукуллин в дозе 2,5 мг/кг вызывал усиление выраженности

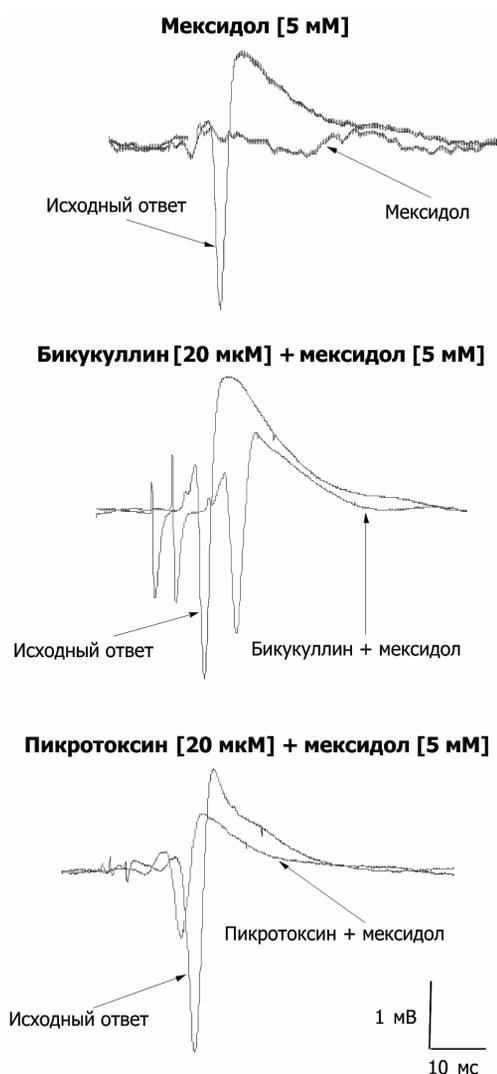


Рис. 1. Влияние мексидола в концентрации 5 мМ и его действие на фоне ГАМК-негативных веществ бикикуллина (20 мкМ) и пикротоксина (20 мкМ) на ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс. Калибровка: по оси абсцисс – время, 10 мс; по оси ординат – амплитуда, 1 мВ

БД: значимо ( $p < 0,01$ ) уменьшал потребление пищи по отношению к контролю в 1,5 раза. Аналогичным образом действовало и другое ГАМК-негативное вещество – пикротоксин (2,5 мг/кг) – потребление пищи достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалось в 1,4 раза.

Таким образом, ГАМК-негативные вещества бикикуллин и пикротоксин усиливают выраженность БД у крыс.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Действительно, в пользу этого свидетельствует тот факт, что ГАМК-миметические средства могут оказывать вестибулопротекторное действие у человека и животных [11, 18, 19].

Во II серии экспериментов было исследовано влияние бикикуллина и пикротоксина на эффект

вестибулопротекторов (мексидола и новых производных 3-ГП) в поле СА1 переживающих срезов гиппокампа крыс.

Установлено, что перфузия срезов растворами, содержащими от 1 мкМ до 2 мМ мексидола ( $n = 10$ ), существенно не изменяла популяционные ответы (латентный период, амплитуда и их форма существенно не изменялись). Препарат в концентрации 5 мМ ( $n = 9$ ) значимо ( $p < 0,001$ ) подавлял ортодромные популяционные ответы на  $85 \pm 4 \%$  (табл. 2, рис. 1). После отмыывания мексидола (до 1 ч) популяционные ответы полностью восстанавливались.

Сходным образом действовало и новое производное 3-ГП 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат: оно в диапазоне концентраций от 1 мкМ до 2 мМ ( $n = 10$ ) также не изменяло популяционные ответы в поле СА1, а в концентрации 5 мМ ( $n = 9$ ) достоверно ( $p < 0,001$ ) подавляло их на  $79 \pm 4 \%$  (табл. 2).

Другое новое производное 3-ГП – СК-119 – в концентрациях от 1 мкМ до 2 мМ ( $n = 9$ ) существенно не влияло на популяционные ответы, а в более высокой концентрации (5 мМ,  $n = 8$ ) значимо ( $p < 0,01$ ) угнетало их амплитуду на  $68 \pm 3 \%$  (табл. 2, рис. 2). При этом по выраженности действия в отношении подавления популяционных ответов мексидол и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат значимо превосходили СК-119 в 1,3 ( $p < 0,01$ ) и 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

ИБХФ-27, как и другие испытанные новые производные 3-ГП, в концентрациях от 1 мкМ до 1 мМ ( $n = 10$ ) также достоверно не изменял популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс, а в концентрации 5 мМ ( $n = 10$ ) практически полностью (на  $97 \pm \%$ ,  $p < 0,001$ ) подавлял их (см. табл. 2). При этом ИБХФ-27 действовал наиболее выражено в отношении подавления популяционных ответов, значимо превосходя мексидол в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат – в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ) и СК-119 – в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что после отмыывания всех новых производных 3-ГП (до 1 ч) популяционные ответы полностью восстанавливались.

Выявлено, что ГАМК-негативные вещества бикикуллин ( $n = 7$ ) и пикротоксин ( $n = 7$ ) в концентрации 20 мкМ существенно не влияли на популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс. Вместе с тем на фоне действия бикикуллина и пикротоксина депрессирующий эффект мексидола (5 мМ) значимо ( $p < 0,01$ ) ослаблялся на  $63 \pm 5 \%$  ( $n = 8$ ) и  $61 \pm 4 \%$  ( $n = 8$ ) соответственно (рис. 1).

В меньшей степени бикикуллин и пикротоксин (20 мкМ) уменьшали эффект 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината (5 мМ) – на  $42 \pm 3 \%$  ( $n = 8$ ) и  $39 \pm 3 \%$  ( $n = 8$ ) соответственно

( $p < 0,01$ ), что значимо ( $p < 0,01$ ) в 1,5 и 1,6 раза меньше, чем у мексидола.

Указанные ГАМК-негативные вещества ( $n = 7$  в каждой серии) практически полностью (на  $94 \pm 7$  и  $91 \pm 6$  % соответственно,  $p < 0,001$ ) ослабляли депрессирующий эффект СК-119 (5 мМ; рис. 2). При этом бикакуллин уменьшал эффект мексидола и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината по сравнению с СК-119 достоверно менее выражено в 1,5 ( $p < 0,01$ ) и 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно, а пикротоксин – в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) и 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно (рис. 1).

В наименьшей степени ГАМК-негативные вещества изменяли эффект ИБХФ-27 (5 мМ), ослабляя его всего лишь на  $13 \pm 1$  % ( $n = 8$ ) и  $12 \pm 1$  % ( $n = 8$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ), что значимо меньше ( $p < 0,001$ ), чем действие на эффект мексидола, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината и СК-119: для бикакуллина – в 4,8; 3,2 и 7,2 раза соответственно, а для пикротоксина – в 5,1; 3,3 и 7,6 раза соответственно.

Итак, мексидол и новые производные 3-ГП в разной степени подавляли ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс. Наиболее выражено действовал ИБХФ-27, мексидол и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат давали эффект почти в равной степени, а СК-119 действовал наименее выражено.

На основе анализа действия ГАМК-негативных веществ бикакуллина и пикротоксина в отношении угнетения популяционных ответов на уровне гиппокампа можно заключить, что ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс участвует в реализации действия как мексидола, так и всех испытанных новых производных 3-ГП. По степени участия указанного комплекса их условно можно расположить в следующий ряд: СК-119 > мексидол > 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат > ИБХФ-27.

Наши данные косвенным образом подтверждаются полученными ранее результатами. Так, например, в опытах на кошках и кроликах с помощью микроэлектродной техники и метода микроионофореза/пневмомикроинъекции физиологически активных веществ было показано, что мексидол оказывает прямое влияние (главным образом угнетающее) на большую часть (61–71 %) нейронов разных структур головного мозга, в том числе медиального вестибулярного ядра, заднего вентрального ядра таламуса, гиппокампа, неокортекса и мозжечка, которое на нейронном уровне реализуется через ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс (почти у 60 % клеток) [20].

#### Выводы

1. ГАМК-негативные вещества – специфический антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикакуллин

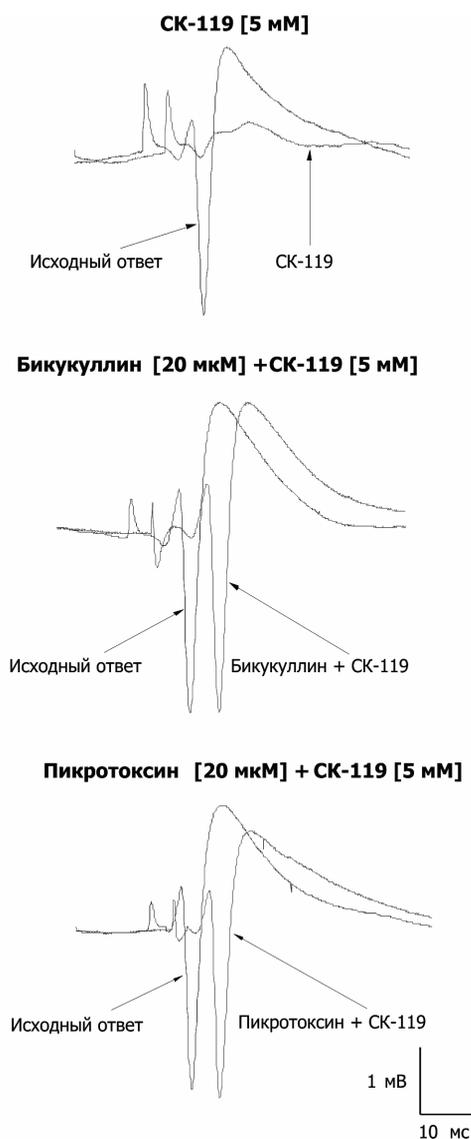


Рис. 2. Влияние нового производного 3-гидроксипиридина СК-119 в концентрации 5 мМ и его действие на фоне ГАМК-негативных веществ бикакуллина (20 мкМ) и пикротоксина (20 мкМ) на ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс.

Калибровка: по оси абсцисс – время, 10 мс; по оси ординат – амплитуда, 1 мВ

и блокатор хлор-ионофорной части ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторного комплекса пикротоксин в дозе 2,5 мг/кг – вызывают усиление выраженности болезни движения у крыс, уменьшая потребление пищи после вращения в 1,5 и 1,4 раза соответственно.

2. На переживающих срезах гиппокампа крыс мексидол и новые производные 3-гидроксипиридина в концентрации 5 мМ в разной степени подавляют ортодромные популяционные ответы в поле СА1. При этом наиболее выражено действует ИБХФ-27 (угнетение на  $97 \pm 3$  %), мексидол и

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат дают почти равный эффект (на  $85 \pm 4\%$  и  $79 \pm 4\%$  соответственно), а СК-119 – действует наименее выражено (на  $68 \pm 3\%$ ).

3. На фоне действия ГАМК-негативных веществ бикукуллина и пикротоксина (в концентрации 20 мкМ) депрессирующий эффект мексидола и всех испытанных новых производных 3-гидроксипиридина уменьшается. По степени ослабления действия их условно можно расположить в следующий ряд: СК-119 > мексидол > 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат > ИБХФ-27.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.2.

### Список литературы

1. Григорьев А.И. Вклад космической медицины в здравоохранение // Природа. 2012. № 1. С. 30–36.  
Grigoriev A.I. Contribution of cosmic medicine to healthcare // Priroda. 2012. № 1. P. 30–36.
2. Golding J.F. Motion sickness // Handb. Clin. Neurol. 2016. № 137. P. 371–390.
3. Zhang L.L., Wang J.Q., Qi R.R. et al. Motion sickness: current knowledge and recent advance // CNS Neurosci. Ther. 2016. V. 22. № 1. P. 15–24.
4. Fydanaki O., Kousoulis P., Dardiotis E. et al. Electroacupuncture could reduce motion sickness susceptibility in healthy male adults: a double-blinded study // Med. Acupunct. 2017. V. 29. № 6. P. 377–382.
5. Шашков В.С., Яснецов В.В., Шашков А.В. и др. Фармакологическая профилактика вестибуловегетативного синдрома (болезнь движения) в модельных исследованиях // Авиакосм. и экол. мед. 2000. Т. 34. № 4. С. 9–13.  
Shashkov V.S., Yasnetsov V.V., Shashkov A.V. et al. Pharmacological prophylaxis of vestibulo-autonomous syndrome (motion sickness) in model investigations // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2000. V. 34. № 4. P. 9–13.
6. Kast J., Yu Y., Seubert C.N. et al. Drugs in space: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in astronauts // Eur. J. Pharm. Sci. 2017. May 19. PII: S0928-0987(17)30253-1.
7. Powell-Dunford N., Bushby A. Management of sea sickness in susceptible flight crews // Mil. Med. 2017. V. 182. № 11. e1846-e1850.
8. Яснецов В.В., Правдивцев В.А., Шашков А.В. и др. Исследование противоукачивающих свойств производных 3-гидроксипиридина // Авиакосм. и экол. мед. 2005. Т. 39. № 4. С. 45–50.  
Yasnetsov V.V., Pravdivtsev V.A., Shashkov A.V. et al. Investigation of the anti-motion sickness effect of 3-hydroxypyridine derivatives // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2005. V. 39. № 4. P. 45–50.
9. Воронина Т.А., Яснецов В.В., Смирнов Л.Д. и др. Особенности действия мексидола в экстремальных ситуациях (эксперименты на животных) // Там же. 2007. Т. 41. № 1. С. 42–47.  
Voronina T.A., Yasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // Ibid. 2007. V. 41. № 1. P. 42–47.
10. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов Вик.В. и др. Исследование вестибуло- и термopротекторных свойств нового актопротектора // Там же. 2015. Т. 49. № 5. С. 29–32.  
Yasnetsov V.V., Tsublova E.G., Yasnetsov V.V. et al. Investigation of vestibulo- and thermoprotective effects of new actoprotector // Ibid. 2015. V. 49. № 5. P. 29–32.
11. Шашков В.С., Айзиков Г.С., Яснецов В.В. Болезнь движения (патофизиологические основы, профилактика и терапия). М., 1994.  
Shashkov V.S., Aizikov G.S., Yasnetsov V.V. Motion sickness (pathophysiological basics, prophylaxis and treatment). Moscow, 1994.
12. Chan S.W., Rudd J.A., Lin G., Li P. Action of anti-tussive drugs on the emetic reflex of *Suncus murinus* (house musk shrew) // Eur. J. Pharmacol. 2007. V. 559. № 2–3. P. 196–201.
13. Cohen B., Dai M., Yakushin S.B., Raphan T. Baclofen, motion sickness susceptibility and the neural basis for velocity storage // Prog. Brain Res. 2008. № 171. P. 543–553.
14. Wang J., Liu J., Pan L. et al. Storage of passive motion pattern in hippocampal CA1 region depends on CaMKII/CREB signaling pathway in a motion sickness rodent model // Sci. Rep. 2017. № 7: 43385.
15. Crampton G.H., Lucot J.B. Habituation of motion sickness in the cat // Aviat. Space Environ. Med. 1991. V. 62. № 3. P. 212–215.
16. Мотин В.Г., Яснецов Вик.В., Забозлаев А.А. и др. Электрофизиологическое исследование механизма действия мексидола // Эксперим. и клин. фармакология. 2012. Т. 75. № 1. С. 3–7.  
Motin V.G., Yasnetsov V.V., Zabozlaev A.A. et al. Electrophysiological study of the mechanism of mexidol effect // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2012. V. 75. № 1. P. 3–7.
17. Яснецов В.В., Карсанова С.К., Иванов Ю.В. и др. Исследование противогипоксического и антиамнестического действия мексидола у животных // Авиакосм. и экол. мед. 2009. Т. 43. № 6. С. 31–36.  
Yasnetsov V.V., Karsanova S.K., Ivanov Yu.V. et al. Evaluation of antihypoxic and antiamnestic effects of mexidol in animals // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2009. V. 43. № 6. P. 31–36.
18. Wang J.Q., Li H.X., Chen X.M. et al. Temporal change in NMDA receptor signaling and GABAA receptor expression in rat caudal vestibular nucleus during motion sickness habituation // Brain Res. 2012. № 1461. P. 30–40.
19. Wang J.Q., Qi R.R., Zhou W. et al. Differential gene expression profile in the rat caudal vestibular nucleus is associated with individual differences in motion sickness susceptibility // PLoS One. 2015. V. 10. № 4. e0124203.
20. Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В. Новый подход к изысканию вестибулопротекторов // Авиакосм. и экол. мед. 2015. Т. 49. № 1. С. 5–12.

Yasnetsov V.V., Karsanova S.K., Yasnetsov Vik.V. A new approach to the search for vestibuloprotectors // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2015. V. 49. № 1. P. 5–12.

Поступила 11.01.2018

## **GABA-ERGIC COMPONENT IN THE ACTION OF VESTIBULOPROTECTORS ON THE LEVEL OF RAT'S HIPPOCAMPUS**

**Yasnetsov V.V., Kasanova S.K., Yasnetsov Vik.V.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 70–75

*Experiments with rats showed that GABA-negative substances, i.e. bicucullin, a specific GABA<sub>A</sub> receptor antagonist, and picrotoxin (2.5 mg/kg), a blocker of chloride ionophore within the GABA<sub>A</sub> benzodiazepine receptor*

*complex, aggravated motion sickness and reduced post-rotation food consumption in 1.5 and 1.4 times, respectively. Mexidol and novel 3-hydroxypyridine derivatives (5 mM) suppressed to various degrees the orthodromic population responses in the CA1 region in the hippocampal survival sections. The strongest effect was produced by IBKhF-27 (97 ± 3 % suppression). Mexidol and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine L-asparaginate had an essentially identical effect (85 ± 4 and 79 ± 4 %, respectively), while suppression by SK-119 was the least (68 ± 3 %). Based on analysis of the suppressive effects of GABA-negative bicucullin and picrotoxin (20 μM) on the population responses in the hippocampus it can be concluded that the GABA<sub>A</sub> benzodiazepine receptor complex contributes to the action of mexidol as well as all the novel 3-hydroxypyridine derivatives. By the extent of the complex involvement they can be conventionally graded as follows: CK-119 > mexidol > 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine L-asparaginate > IBKhF-27.*

Key words: mexidol, novel 3-hydroxypyridine derivatives, GABA-negative substances, bicucullin, picrotoxin, hippocampus, rats.

УДК 578.082

## ИССЛЕДОВАНИЯ ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО БРИКЕТИРОВАННОГО КОРМА ДЛЯ СОДЕРЖАНИЯ МЫШЕЙ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К УСЛОВИЯМ НА БОРТУ КА СЕРИИ «БИОН-М»

Солдатов П.Э., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Шулагин Ю.А., Гурьева Т.С., Медникова О.И., Дадашева О.А., Крыченков Д.А., Смоленская Т.С., Ильин В.К., Морозова Ю.А., Носовский А.М., Смирнов И.А.

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

E-mail: soldatov@imbp.ru

*В полете космического аппарата (КА) «Бион-М1» (2013) подопытные животные получали воду и еду одновременно в виде пастообразного корма влажностью 68–72 %, что создавало значительную нагрузку на водный обмен. Чтобы приблизить пищевой режим к естественному, был разработан сухой брикетированный корм. В качестве источника воды предложено использовать более густой гидрогель на основе карбоксиметилцеллюлозы (балластная субстанция).*

*Целью работы явилась сравнительная оценка показателей жизнедеятельности животных (мыши C57BL/6) с использованием разработанного корма при поении водой или 2%-ным гидрогелем в условиях, имитирующих среду обитания в космическом полете. Оценивались расход корма, воды или гидрогеля, динамика потребления  $O_2$  и выделения  $CO_2$ , масса тела, микробная обсемененность корма и камеры, общее состояние животных.*

*Создана автоматизированная экспериментальная установка для содержания животных в условиях, близких к полетным. Проведены два 30-суточных эксперимента.*

*Показано, что по динамике массы тела и состоянию животных разницы между экспериментом с поением водой и гидрогелем не отмечено. Расход корма при поении водой был выше на 6 %, чем при поении гидрогелем, а расход гидрогеля был выше на 31 % или на 25 % в пересчете на воду. Выделение  $CO_2$  и дыхательный коэффициент при поении водой были достоверно выше, чем при поении гидрогелем. Потребление  $O_2$  не различалось.*

*При использовании как воды, так и гидрогеля показатели уровня общей микробной обсемененности кормовых брикетов соответствуют нормативам.*

*С учетом уменьшения выраженности изменений во внутренних органах с уменьшением концентрации КМЦ 2%-ный гидрогель рекомендуется заменить на 1,5 %.*

*Ключевые слова: космический эксперимент, млекопитающие, пищевой режим, гидрогель.*

*Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 76–85.*

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2018-52-6-76-85

*В полете КА «Бион-М1» (2013) подопытные животные, содержащиеся в научной аппаратуре (НА) МЛЖ-01, получали воду и еду одновременно в виде пастообразного корма на основе стандартного корма ПК-120 влажностью 68–72 % [1]. Животные для удовлетворения потребности в питательных веществах и воде поедали его в большом количестве, что создавало значительную нагрузку на систему водно-солевого обмена [2].*

*При создании НА МЛЖ-02 для КА «Бион-М2» было решено разработать сухой брикетированный корм, чтобы приблизить пищевой режим к естественному для животных. Однако в этом случае животным требовалась дополнительно вода. Использование воды в условиях невесомости представляет собой значительную техническую сложность. Возможным решением является применение более густой, чем вода, так называемой гелированной воды (гидрогеля) на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ). Главная особенность КМЦ – способность к формированию вязкого, стабильного коллоидного раствора, что значительно облегчает техническое решение его подачи. В пищевом производстве КМЦ используется как загуститель и стабилизатор, являясь при этом балластным веществом [3]. Применение гидрогеля в качестве единственного источника воды требует проведения отработочных биолого-технических испытаний.*

*В данной статье представлен один из этапов опытно-конструкторской работы, включающий часть наземной экспериментальной отработки научной аппаратуры для экспериментов на животных в космосе. Перед этим проводили испытания на животных кормовых брикетов и гидрогеля в лабораторных условиях. Целью работы явилась сравнительная экспериментальная оценка показателей жизнедеятельности животных (самцов лабораторных мышей линии C57BL/6) при содержании на разработанном сухом брикетированном корме при поении водой или 2%-ным гидрогелем на основе КМЦ применительно к условиям на борту КА серии «Бион-М».*

В эксперименте были созданы условия, имитирующие среду обитания подопытных животных в НА МЛЖ-02, и проведена оценка показателей жизнедеятельности животных до, во время и после испытаний, таких, как расход корма и воды/гидрогеля, динамика потребления  $O_2$  и выделения  $CO_2$ , масса тела, микробная обсемененность корма и камеры, общее состояние животных.

#### Методика

Имитация основных параметров условий содержания животных проводилась в соответствии с исходными данными на НА МЛЖ-02 (Научная аппаратура «НА МЛЖ-02». Исходные данные. ГБ.272129.003) и телеметрическим данным, полученным в полете КА «Бион-М1». Программа эксперимента одобрена Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, протокол № 419 от 05.04.2016 г.

Пневматическая схема экспериментальной установки формировалась, исходя из задачи измерения газообмена подопытных животных. За основу была принята схема измерения газообмена open-flow system [4].

Схема проведения газового анализа для исследований респираторного метаболизма была организована по типу системы для исследований метаболизма у лабораторных грызунов OXYLET и включала в качестве газоанализатора  $O_2$  и  $CO_2$  монитор прикроватный реаниматолога и анестезиолога переносный МПР 6-03 15, комплектация РЗ («Тритон», Россия, включен в ГРСИ), и блок пневматических электроклапанов с управлением ПК в программной среде LabView 8.0 через TTL выходы АЦП. Газовые потоки были организованы таким образом, что каждые 30 мин происходило переключение потока газа из камеры с животными («измерение») на атмосферный воздух на 10 мин («калибровка»), что позволяло значительно повысить точность измерений [5].

Не реже чем через 2 дня анализатор калибровался по 2 поверочным газовым смесям (по ТУ 6-16-2956 и в соответствии с ГОСТ 8.578-2008) по  $O_2$  и  $CO_2$  в азоте (15 и 19 %  $O_2$ ; 0,5 и 1,5 %  $CO_2$ ). Не реже чем раз в 2 сут проводился анализ на газовом хроматографе GC6890 с масс-селективным детектором MSD 5973N Agilent Technologies.

Поскольку одним из основных требований измерений газообмена является приведение результатов к условиям STPD (Standard Temperature and Pressure, Dry по ГОСТ Р ИСО 8996-2008), то в установку кроме газоанализатора  $O_2/CO_2$  были также включены датчики температуры, относительной влажности, давления и потока. Датчики температуры AD592AN калибровались по термометру лабораторному ТЛ-4 (0 – 55 °С, разрешение 0,1 °С по ГОСТ 215-73), относительной влажности HIN4000-0010V по термогигрометру Testo 608 H2 (разрешение 1 %, внесен в ГРСИ), давления

24PCD по U-образному ртутному манометру (разрешение 1 мм, ГОСТ 2405-88 «Манометры, вакуумметры, мановакуумметры, напоромеры, тягомеры и тягонапоромеры. Общие технические условия») и барометру-анероиду БАММ-1 (80 – 106 кПа, внесен в ГРСИ), потока AWM230 по ротаметрам S06/3 Nr.b4957 (0 – 15 л/мин) и S02/6 Nr.b5978 (0 – 0,5 л/мин), а также по барометру-анероиду БАММ-1 (80 – 106 кПа, разрешение 0,1 кПа, внесен в ГРСИ). Датчики калибровались не реже 1 раза в 3 сут.

По телеметрическим данным, полученным в полете КА «Бион-М1» [6], в объеме СА  $pO_2$  поддерживалась системой жизнеобеспечения на среднем уровне 160 мм рт. ст. Так как для Москвы  $pO_2$  составляет в среднем 157 мм рт. ст [7], что практически совпадает с  $pO_2$  на борту КА «Бион-М», было принято решение проводить обновление газовой среды в камере с животными путем продувки атмосферным воздухом.

Чистый воздух подавался в камеру с животными сверху. Затем поток газа из камеры после прохождения через сборник отходов (смесь опилок, купрамита и поливинилформала в соотношении 18/63/19 % по массе) поступал на фильтр поглощения паров воды (силикагель) и раздваивался. Основной объем отработанного воздуха напрямую выводился в атмосферу, а часть газовой среды поступала на анализ через фильтр вредных примесей (активированный уголь).

Проток газовой среды через все пневматические магистрали стенда создавался компрессором, расположенным на выходе из установки и работающим на разрежение.

Проток через камеру с животными поддерживался на уровне  $1,0 \pm 0,2$  л/мин.

Аналоговые сигналы с датчиков и системы OXYLET передавались на ПК через USB-АЦП L-Card E14-440. Обработка сигналов, их визуализация и хранение, а также управление газовыми потоками, работой поилки и осветителем (режим день/ночь) осуществлялись в программной среде LabView 8.5.1.

Для обеспечения круглосуточного наблюдения за животными был использован видеорегистратор с 4 видеокameraми с инфракрасной подсветкой.

#### Камера для животных

За основу был взят эксикатор лабораторный. Геометрические параметры эксикатора практически совпадают с таковыми для клетки МЛЖ-02. Форма – цилиндр. Диаметр зоны обитания животных по эскизному чертежу составляет 160 мм, а в экспериментальной камере – 150 мм, высота в обоих случаях равна 120 мм. Расположение кормовых брикетов – вертикально по диаметру в экспериментальной камере полностью совпадает с эскизным проектом.

Чистый воздух подавался сверху, а отведение отработанной газовой среды – снизу, через сборник отходов. В камере размещались 3 животных при

обеспечении свободного доступа к корму. Жидкость для поения (вода или гидрогель) животных подавалась извне из мерных сосудов. Вода поступала самоотекотом, а гидрогель подавался перистальтическим насосом порциями во внутреннюю (открытую) поилку.

Чувствительность датчиков  $O_2$  и  $CO_2$ , использованных для оценки газообмена, позволяла проводить измерения при протоке газовой среды через камеру не более чем 1,2 л/мин. Объем экспериментальной камеры равен 3,4 л. Скорость воздухообмена составляет 20 ÷ 22 объема зоны обитания животных в час, что соответствует условиям исходных данных на НА.

Таким образом, форма и объем клетки для животных, доступ к корму, организация потоков газовой среды, кратность обмена газовой среды в зоне обитания практически полностью совпадали с требованиями ИД и эскизной документацией на НА МЛЖ-02.

Используемые в дальнейшем термины «расход корма» и «расход воды/геля», подразумевают не только съеденный животными корм и выпитую воду или гель, но и ту часть этих субстанций, которая по тем или иным причинам не использовалась и уходила в отходы жизнедеятельности.

#### Расчет газообмена

Для определения газообмена до и после эксперимента подопытных мышей помещали в герметичную камеру объемом 1,5 л, которую продували чистым воздухом из баллона с постоянной скоростью 1 л/мин. Для регистрации концентрации  $O_2$  и  $CO_2$  использовали также систему измерения респираторного метаболизма лабораторных грызунов OXYLET. Скорость потока газа через камеру с животным определяли высокоточным ультразвуковым датчиком «Флоуметр 7.8» (МГГУ, Москва).

Расчет газообмена производился для подопытной группы в целом. Объем выборки для расчета газообмена в каждой выбранной точке составлял не менее 100 значений. Статистическую обработку полученных данных проводили в пакете Statistica 6.0.

Расчет дыхательного коэффициента R проводился по формуле

$$R = (FeCO_2 - FiCO_2) / (FiO_2 - FeO_2), \quad (1)$$

где  $FeO_2$ ,  $FeCO_2$  – концентрации выдыхаемых газов;  $FiO_2$ ,  $FiCO_2$  – концентрации подаваемых  $O_2$  и  $CO_2$  в камеру с животным.

Потребление  $O_2$  и выделение  $CO_2$  рассчитывалось по формулам

$$V O_2 = Vi \cdot K_{STPD} \cdot (FiO_2 - FeO_2) / (1 - (1 - R) \cdot FeO_2) \quad (2)$$

$$V CO_2 = Vi \cdot K_{STPD} \cdot (FeCO_2 - FiCO_2), \quad (3)$$

где  $Vi$  – скорость продувки камеры с животным;  $K_{STPD}$  – коэффициент приведения к стандартным условиям.

Статистическая обработка данных производилась методом дисперсионного анализа при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  [8, 9]. Выборками являлись измеренные в ходе опыта массивы значений содержания кислорода и диоксида углерода в STPD и их производное – дыхательный коэффициент. Объем выборки составлял от 100 до 600 значений показателя. Был также применен метод многомерного шкалирования, используемый для малых выборок [10] с тем же уровнем  $\alpha$ .

Для гистологических исследований образцы внутренних органов фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине. После обезвоживания образцы заливались в парафин. Окрашивание проводилось гематоксилином Карацци – эозином [11]. Изучение гистологических срезов проводили на световом микроскопе Unilux-12 (Япония) с фотофиксацией.

Поведение животных оценивалось визуально как при непосредственном наблюдении, так и по круглосуточной видеозаписи.

Микробиологические исследования проводились в соответствии с требованиями Ветеринарно-санитарных норм и требований к качеству кормов для непродуктивных животных, ГОСТ Р 55985-2014 и ГОСТ Р 55453-2013 и оценивались в соответствии с Ветеринарно-санитарными нормами и требованиями к качеству кормов для непродуктивных животных, ГОСТ В 24159-80, ГОСТ 23749-78. Исследование включало в себя отбор проб, посев и подсчет выросших колоний. Посев отобранных проб осуществлялся на 5%-ный кровяной агар, селективные среды МСА, Эндо и Сабуро. Инкубация проводилась 48 ч при 37 °С с последующим подсчетом выросших колоний микроорганизмов.

Были проведены два 30-суточных эксперимента. В каждом эксперименте животные в количестве 3 голов содержались в камере группой, а кормление осуществлялось кормовыми брикетами. В 1-м эксперименте поение животных производилось водой, во 2-м – 2%-ным гидрогелем.

#### Результаты и обсуждение

При разработке корма исходили из требований по обменной энергии (не менее 310 Ккал/г) [1], сохранности в течение 40 сут пищевых и питательных свойств и соответствия по микробиологическим показателям (ГОСТ 23749-78). С учетом особенностей конструкции научной аппаратуры корм формировался в виде брикетов. Брикетные были созданы на основе корма стандартного ПК-120 калорийностью 292 Ккал, их компоненты представлены в табл. 1. В состав корма вошли протеин, углеводы, жир, макро- и микроэлементы, витамины. Исследование корма, проведенное в ООО «Центре качества» (лицензия № 77.01.13.001. Л00066.12.12) показало его полноценность для питания животных. Корм также

Компоненты кормовых брикетов

Наименование компонентов	Содержание, % по массе
Комбикорм лабораторный стандартный ПК-120	87,7
Казеин	4,4
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,44
Лецитин	2,1
Подсолнечное масло	1,4
Мед	3,9
Сорбиновая кислота	0,3
Витамин «Биомах»*	1 таблетка

*Примечание.* \* Витамин «Биомах» имеет в своем составе комплекс витаминов группы В, витамины С, РР, Е, Р, набор микро- и макроэлементов.

успешно прошел микробиологическое тестирование на соответствие требований СанПиН 11-63, ГОСТ Р 55985-2014 и ГОСТ Р 55453-2013.

Кормовые брикеты прошли экспериментальную отработку по показателям питательной и энергетической ценности, поедаемости и усвояемости на взрослых самцах подопытных мышей исходной массой 21 ± 1,5 г. Численность контрольной и опытной групп составила по 10 голов, длительность эксперимента составила 21 сут. По окончании его животные были забиты методом цервикальной дислокации с патолого-анатомическим вскрытием для оценки состояния внутренних органов опытных. Для гистологических исследований был проведен отбор внутренних органов: печени, почек, желудка и надпочечников. Результаты морфологических исследований, патолого-анатомического вскрытия и гистологических исследований не выявили каких-либо изменений в опытной группе по сравнению с контрольной [12].

В качестве источника воды использовалась собственная вода и 2%-ный гидрогель на основе КМЦ «Акуцель» 2785. Гидрогель в сочетании с кормовыми брикетами также прошел экспериментальную отработку в лабораторных условиях. Исследования проводили на взрослых самцах подопытных мышей исходной массой 20 ± 1,8 г. Численность контрольной и опытной групп составила по 10 голов, а длительность эксперимента составила 21 сут. По окончании его животные были забиты методом цервикальной дислокации с патолого-анатомическим вскрытием для оценки состояния внутренних органов. Для гистологических исследований был проведен отбор внутренних органов: печени, почек, желудка и надпочечников. Во всех группах наблюдались изменения в почках и печени тем более выраженные, чем выше была концентрация КМЦ (1,5; 2 и 3 %). Был выбран 2%-ный гидрогель, так как его потребление в этой группе было минимальным и составило 6,9 ± 0,74 мл/сут на животное по сравнению с 2 другими – 8,2 ± 1,25 и 8,7 ± 2,01 мл соответственно. Потребление корма во всех группах было практически одинаковым, около 5,2 г на животное

в сутки. При этом в тонком кишечнике практически у всех животных определяли скопления КМЦ в виде «бус» (см. рис. 1), так как она в ЖКТ не расщепляется, организмом не усваивается и является балластным веществом [3]. На рис. 2 представлена



Рис. 1. Фотографии тонкого кишечника мышей лабораторного контроля (слева) и опытной группы, получавшей воду в виде 2%-ного геля КМЦ (справа). В тонком кишечнике отчетливо видны скопления карбоксиметилцеллюлозы в виде «бус»

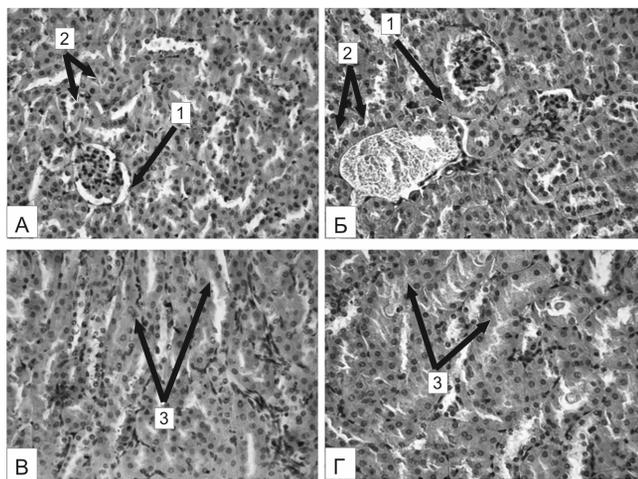


Рис. 2. Гистологическая картина почек подопытных мышей лабораторного контроля (А,В) и опытной группы, получавшей воду в виде 2%-ного геля КМЦ (Б,Г).

1 – наружная капсула почечного тельца нефрона (гломерулы); 2 – извитые канальцы нефрона; 3 - восходящие канальцы нефронов. Ув. 40

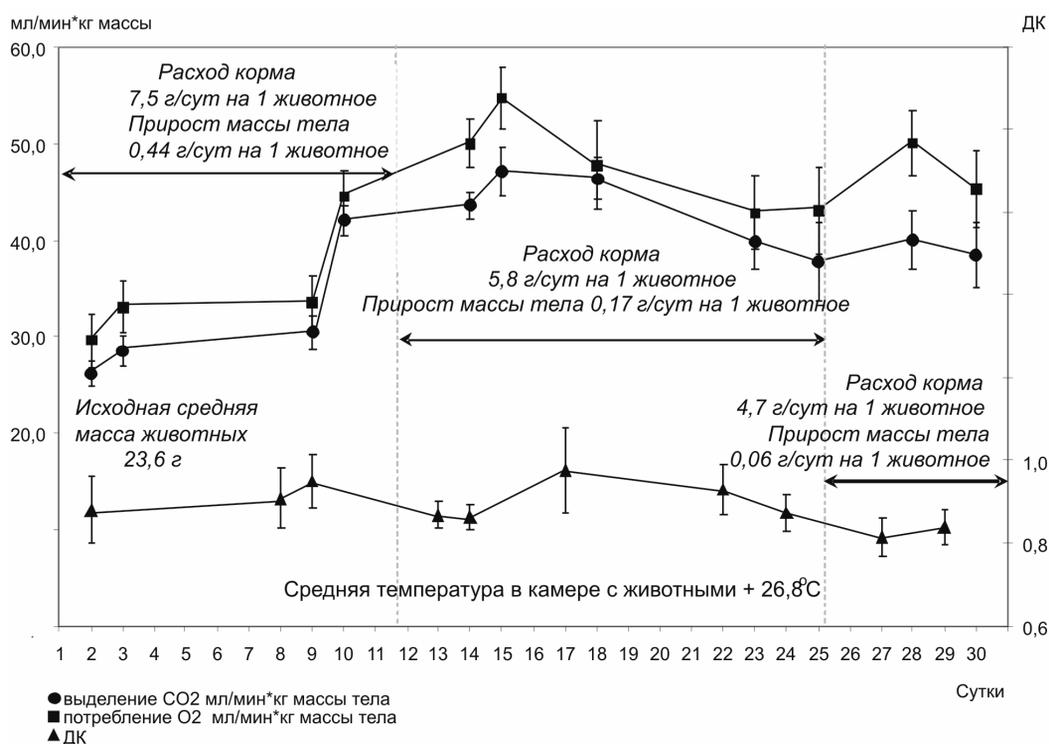


Рис. 3. Динамика газообмена и ДК подопытных животных с указанием расхода корма и прироста массы в период пребывания в экспериментальной камере при поении водой. Приведены значения  $M \pm m$

также гистологическая картина почек животных лабораторного контроля и опытной группы при использовании 2%-ного гидрогеля. Им уделили особое внимание как органу, наиболее остро реагирующему на качество и количество потребляемой воды. Было обнаружено нарастание количества гломерул с набухшими клетками эпителия наружной оболочки капсулы, вплоть до сморщивания клубочков. Клетки эпителия проксимальных канальцев были набухшими, в цитоплазме клеток фиксировалась зернистость, встречались канальцы со сгущенной щеточкой косичкой и ядрами. Отдельные сосудистые клубочки в гломерулах были вакуолизированы, либо расщеплены, или увеличены с закрытием полости. В мозговом веществе в прямых канальцах встречались базофильные «цилиндры».

Среднее потребление подопытными животными корма и гидрогеля, установленное в отработочных экспериментах, легло в основу снаряжения экспериментальной установки.

Было проведено 2 эксперимента в условиях, имитирующих основные параметры среды обитания в разрабатываемой научной аппаратуре МЛЖ-02. В 1-м эксперименте поение животных производилось водой, а во 2-м – гидрогелем.

Животные имели свободный доступ к корму и воде/гелю, их расход происходил исключительно по потребности, без ограничений. Дважды за эксперимент проводилась замена наполнителя сборника отходов.

Сводные сравнительные результаты экспериментов при содержании подопытных животных в условиях, имитирующих условия содержания в НА МЛЖ-02 при поении водой или 2%-ным гидрогелем на основе КМЦ, представлены в табл. 2.

Прирост массы тела за время эксперимента был практически одинаковым в обоих случаях. Небольшая разница в массе (около 1,4 г) животных сохранялась в течение эксперимента, а нарастание массы было одинаковым. В конце обоих экспериментов состояние животных оценивалось как хорошее – упитанность умеренная, шерстный покров гладкий, блестящий, поведение спокойное, без особенностей. По динамике массы тела, внешнему виду и поведению разницы между экспериментом с поением водой и гидрогелем не отмечали.

Расход корма при поении гидрогелем был выше на 6,2 %, чем при поении водой.

Разница в расходе воды и гидрогеля имела существенно большую величину. По объему расход жидкости при поении гидрогелем был выше на 30,8 %, а по массе – на 23,7 %. При пересчете на чистую воду в эксперименте с гидрогелем животные расходовали ее на 24,7 % больше, что заставляет предположить значимое увеличение водной нагрузки при поении гидрогелем.

Показатели газообмена (потребление O<sub>2</sub> и выделение CO<sub>2</sub>) и значение дыхательного коэффициента (ДК) до и после 30-суточного пребывания животных

Таблица 2

## Сводные сравнительные результаты экспериментов при содержании подопытных животных в условиях имитирующих условия содержания в НА МЛЖ-02 при поении водой или 2%-ным гидрогелем на основе КМЦ

Измеряемые показатели	Сутки эксперимента										Суммарно	Среднее за сутки на мышь
	0 (до)	9-е		11-е		23-и		24-е		30-е (окончание)		
Характеристики эксперимента с указанием параметров микроклимата (температура t, °C / отн. влажность ф, %)	вода	Смена сборника отходов		Смена сборника отходов		Смена сборника отходов		Смена сборника отходов				
	t°С/ф%	+27/96	+26/57	+26/78	+24/60	+27/95	+26/55	+25/72	+24/62	+26/77	+ 26,8/75	
Масса мыши, г												
	вода	24,6	28,3					31,9			+7,2	+0,24
№ 1	гель	23,9		26,8		30,2		31,8			+7,9	+0,26
	вода	17,1	23,9					25,7		26,4	+9,3	+0,31
№ 2	гель	23,6		27,6		31,4		32,3			+8,7	+0,29
	вода	27,3	29,6					32,0		32,4	+5,7	+0,17
№ 3	гель	25,7		28,6		30,2		30,4		30,4	+4,7	+0,16
	вода		7,5			--		5,8 /--		4,7	548	6,1
Корм, расход на 1 мышь г/сут	гель		3,6	8,5		5,6		4,8		4,9	581,8	6,5
	вода		7,2					6,3		6,3	458,7	4,0
Жидкость, расход на 1 мышь мл/сут	вода		77,0					102,6		40,0	600 (572 мл воды)	6,4 (6,3 мл воды)
	гель			140,0		138,5		78,7			219,6	2,4
Отходы, г	вода											
	гель											
Примечания	вода		Корм рыхлый, влажный			Корм рыхлый, влажный		Корм сухой, твердый				
	гель			Корм сухой. Мыши положили кусок корма в поилку			Корм сухой. Мыши положили кусок корма в поилку		Корм сухой, твердый. Поилка заполнена размокшими кусочками корма. Содержимое имеет резкий кислый запах брожения. Виден налет плесени			Шерстный покров животных в обоих экспериментах гладкий, блестящий. Поведение спокойное, без особенностей

Таблица 3

**Значения показателей газообмена и дыхательный коэффициент до и после 30-суточного пребывания животных при имитации условий содержания в НА МЛЖ-02 при поении водой и гидрогелем**

Эксперимент	Сутки	Выделение CO <sub>2</sub> мл/мин кг массы тела, М ± m	Потребление O <sub>2</sub> мл/мин кг массы тела, М ± m	ДК, М ± m
Поение водой	До	36,54 ± 1,46	50,00 ± 1,87	0,73 ± 0,02
	После	34,53 ± 5,44	40,86 ± 5,45	0,84 ± 0,07
Поение гидрогелем	До	41,42 ± 5,84	58,13 ± 5,23	0,71 ± 0,04
	После	47,80 ± 8,77	58,85 ± 8,30	0,81 ± 0,05

Примечание: измерения выполнены в стандартных условиях согласно п. 2.3.2.

в камере с имитацией условий содержания в НА МЛЖ-02 при поении водой и гидрогелем представлены в табл. 3. По-видимому, пребывание животных в экспериментальной камере мало сказывалось на показателях потребления кислорода и выделения диоксида углерода, хотя были заметны тенденции к их увеличению. ДК увеличивалась в обоих случаях, но между экспериментами не различалась.

Динамика газообмена подопытных животных и значения величины дыхательного коэффициента в эксперименте с поением водой представлены на рис. 3, а при поении гидрогелем на рис. 4.

При пребывании животных в камере ДК не изменялся и различия между экспериментами не

прослеживались. Сравнение ДК до и после обоих экспериментов показало его увеличение в обоих случаях без различий между экспериментами (см. табл. 3).

Динамика потребления O<sub>2</sub> и выделения CO<sub>2</sub> в каждом случае имела свои особенности. Для выявления направления предполагаемых изменений и тенденций была проведена линейная аппроксимация полной совокупности данных (до, во время и после экспериментов), представленная на рис. 5. Было сделано предположение, что в эксперименте с поением водой могло иметь место увеличение показателей потребления O<sub>2</sub> и выделения CO<sub>2</sub>. Дополнительно был проведен дисперсионный анализ при уровне

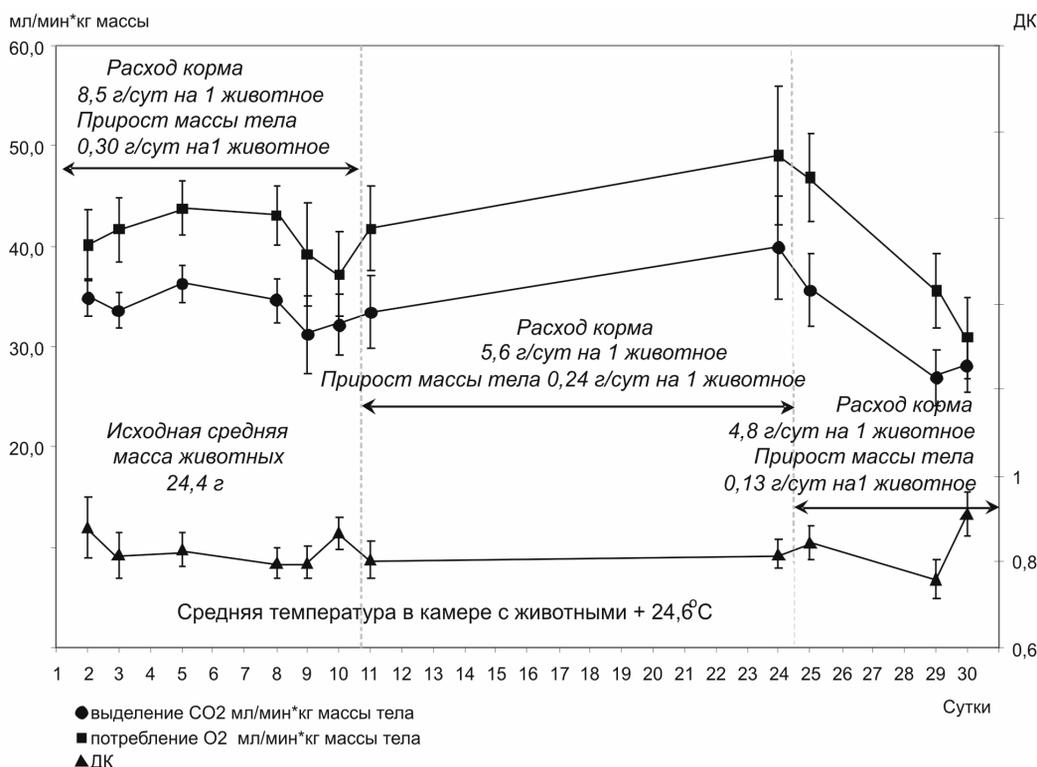


Рис. 4. Динамика газообмена и ДК подопытных животных с указанием расхода корма и прироста массы в период пребывания в экспериментальной камере при поении гидрогелем. Приведены значения М ± m

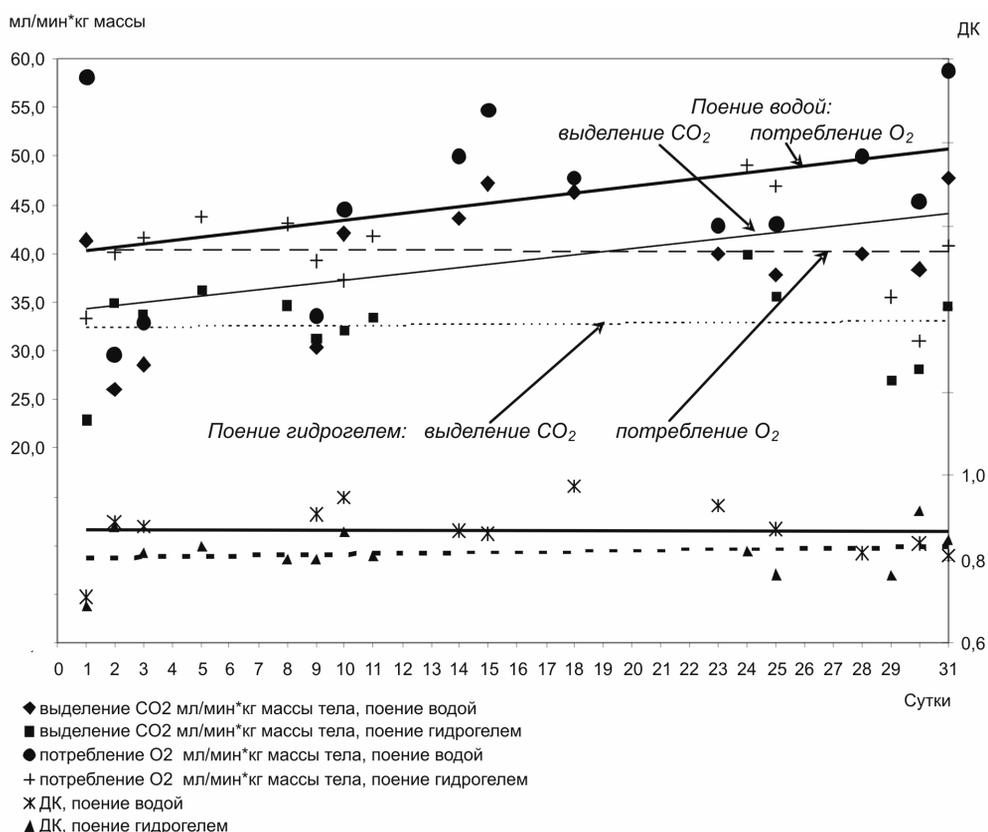


Рис. 5. Сравнительная динамика газообмена и ДК подопытных животных в период пребывания в экспериментальной камере при поении водой или гидрогелем. Линейная аппроксимация

значимости  $\alpha = 0,05$  и применен метод многомерного шкалирования с тем же уровнем  $\alpha$ .

Анализ показал, что в эксперименте с поением водой потребление O<sub>2</sub> и выделение CO<sub>2</sub> действительно имели устойчивую тенденцию к росту, причем выделение CO<sub>2</sub> нарастало быстрее. В эксперименте с поением гидрогелем потребление O<sub>2</sub> практически не менялось, а выделение CO<sub>2</sub> немного нарастало.

При сравнении полной совокупности данных (до, во время и после эксперимента) по показателям газообмена и ДК подопытных животных эксперимент с поением водой отличался от эксперимента с поением гидрогелем. Выделение CO<sub>2</sub> и ДК при поении водой были достоверно выше, чем при поении гидрогелем (для CO<sub>2</sub> по критерию Колмогорова при  $\alpha = 0,004$  и Вилкоксона при  $\alpha = 0,05$ ; для ДК по критерию Вилкоксона при  $\alpha = 0,05$ ). Потребление O<sub>2</sub> не имело различий.

Динамика микробиологической обсемененности кормовых брикетов и обстановки в экспериментальной камере представлена в табл. 4.

В эксперименте с поением водой микробиологическая обстановка в целом была спокойная.

Наблюдалось ожидаемое возрастание обсемененности на 2–3 порядка кормовых брикетов,

носика поилки с водой, стенки камеры с животными и пространства, выделенного для хранения кормовых брикетов. Прослеживалась также влияние относительной влажности. После переснаряжения сборника отходов относительная влажность падала с 90–95 % до 60–63 %, а затем постепенно опять возрастала. Вслед за уменьшением влажности снижалась и микробная обсемененность. Этот эффект хорошо заметен при сравнении значений на 24-е и 30-е сутки, когда относительная влажность выросла за 6 сут до значений 70–75 %, а не до 95 %, как за 15 сут с 9-х по 24-е сутки эксперимента. Видовой состав микрофлоры был скудным и практически ограничивался широко распространенными непатогенными грамположительными кокками и палочками.

В целом полученные показатели уровня общей микробной обсемененности кормовых брикетов в обоих экспериментах соответствовали нормам, изложенным в ГОСТ Р 55985-2014 и ГОСТ Р 55453-2013 и Ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных.

#### Выводы

1. Для проведения экспериментов по отработке режима кормления подопытных животных в

Таблица 4

Сводные данные по микробиологической обсемененности среды обитания подопытных животных в эксперименте, имитирующем условия содержания в НА МЛЖ-02. Значения приведены в КОЕ/мл (подробно см. приложения к протоколам № 2-3 и 2-5)

Место забора пробы	Поение водой, сутки отбора				Поение 2%-ным гидрогелем на основе КМЦ			
	до	9-е	24-е	30-е (после)	до	11-е	23-и	30-е (после)
Кормовой брикет снаружи	3·10 <sup>1</sup>	1·10 <sup>2</sup>	1·10 <sup>5</sup>	1·10 <sup>3</sup> (грамположительные кокки, грамположительные палочки)	1·10 <sup>1</sup>	1·10 <sup>3</sup>	1·10 <sup>3</sup>	1,0 x 10 <sup>6</sup> (грамположительные кокки), 1,0 x 10 <sup>6</sup> (грамотрицательные палочки)
Кормовой брикет внутри	1,0·10 <sup>3</sup>	—	—	—	1·10 <sup>1</sup>	—	—	—
Пространство для брикетов, стенки внутр. //внеш.	0/0	— //1·10 <sup>2</sup>	— //1·10 <sup>5</sup>	1·10 <sup>4</sup> //1·10 <sup>3</sup> (грамположительные кокки, грамположительные палочки)	0/0	1·10 <sup>2</sup> //1·10 <sup>2</sup>	1·10 <sup>5</sup> //1·10 <sup>3</sup>	1,0 x 10 <sup>3</sup> (грамположительные кокки)// 1,0 x 10 <sup>2</sup> (грамположительные бактерии рода Bacillus)
Примечания		Переснаряжение сборника отходов	Переснаряжение сборника отходов	Показатели уровня общей микробной обсемененности кормовых брикетов соответствуют нормам, изложенным в Ветеринарно-санитарных нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных, ГОСТ Р 55985-2014 и ГОСТ Р 55453-2013		Переснаряжение сборника отходов	Переснаряжение сборника отходов	Показатели уровня общей микробной обсемененности кормовых брикетов соответствуют нормам, изложенным в Ветеринарно-санитарных нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных, ГОСТ Р 55985-2014 и ГОСТ Р 55453-2013

условиях, имитирующих условия их содержания в НА МЛЖ-02, были воспроизведены основные характеристики среды обитания.

2. По динамике массы тела, внешнему виду и поведению различий между экспериментом с поением водой и гидрогелем не отмечено. В конце обоих экспериментов состояние животных оценивалось как хорошее.

3. Расход корма за 30 сут при поении водой был выше на 6,2 %, чем при поении гидрогелем.

4. В течение 30-суточного эксперимента по объему расход жидкости при поении гидрогелем был выше на 30,8 %, а по массе – на 23,7 %. При пересчете на чистую воду в эксперименте с гидрогелем животные расходовали ее на 24,7 % больше, что, по-видимому, связано со значимым увеличением водной нагрузки на организм при поении гидрогелем.

6. При сравнении полной совокупности данных (до, во время и после эксперимента) по показателям газообмена и величине ДК у подопытных животных эксперимент с поением водой отличался от эксперимента с поением гидрогелем. Выделение CO<sub>2</sub> и ДК при поении водой были достоверно выше, чем при поении гидрогелем. Потребление O<sub>2</sub> не имело различий. Сравнение ДК до и после обоих экспериментов показало его достоверное увеличение в обоих случаях без различий между экспериментами.

7. При поении подопытных животных как водой, так 2%-ным гидрогелем КМЦ показатели уровня общей микробной обсемененности кормовых брикетов и воды соответствовали нормам, изложенным в ГОСТ Р 55985-2014 и ГОСТ Р 55453-2013, Ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных.

8. С учетом уменьшения выраженности изменений во внутренних органах со снижением концентрации КМЦ 2%-ный гидрогель на основе КМЦ «Акуцель» 2785 рекомендуется заменить на 1,5%-ный гель. При этом необходимо провести дополнительные исследования.

Работа выполнена по договору № 17702361674 150000790/100/2866-15/15-16-855 от 01.07.2015 г. между ГНЦ РФ – ИМБП РАН и ФГУП ГНПРКЦ «ЦСКБ «ПРОГРЕСС».

#### Список литературы

1. Медникова Е.И., Гурьева Т.С., Дадашева О.А. и др. Пастообразный корм для экспериментов с мышами на борту автоматических космических аппаратов // Космический научный проект «Бιον-М1»: медико-биологические эксперименты и исследования / Под ред. А.И. Григорьева. М., 2016. С. 125–131.

Mednikova E.I., Gur'eva T.S., Dadasheva O.A. et al. Paste diet for mice for experiments aboard automated spacecrafts // Space scientific project «Bion-M1»: medical and biological

experiments and investigations // A.I. Grigoriev ed., Moscow, 2016. P. 125–131.

2. Андреев-Андриевский А.А., Шенкман Б.С., Попова А.С. и др. Экспериментальные исследования на мышах по программе полета биоспутника «Бион-М1» // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 1. С. 14–27.

Andreev-Andrievskiy A.A., Shenkman B.S., Popova A.S. et al. Experimental studies in mice on the flight program of the biosatellite Bion-M1 // Aerospace and Environmental Medicine 2014. Т. 48. № 1. С. 14–27.

3. Просеков А.Ю. Современные аспекты производства продуктов питания. Кемерово. 2005. С. 283.

Prosekov A.Yu. Modern aspects of food production. Kemerovo. 2005. P. 283.

4. Richard Stephenson Enza J. Gucciardi Theoretical and practical considerations in the application of whole body plethysmography to sleep research // Eur. J. Appl. Physiol. 2002. 87. P. 207–219.

5. Jesus F.D., Lixin G., Marco A. et al. Novel Indirect Calorimetry Technology to Analyze Metabolism in Individual Neonatal Rodent Pups // PLoS ONE 4(8): e6790. doi:10.1371/journal.pone.0006790, August 2009. V. 4. Issue 8.

6. Сычев В.Н., Ильин Е.А., Ярманова Е.Н. и др. Проект «БИОН-М1»: общая характеристика проекта // Космический научный проект «БИОН-М1» / Под ред. А.И. Григорьева. М., 2016. С. 58–69.

Sychev V.N., Il'in E.A., Yarmanova E.N. et al. Project «Bion-M1»: General characteristics of the project // Science project «Bion-M1» / A.I. Grigoriev ed., Moscow, 2016. P. 58–69.

7. Овчарова В.Ф. Климат и здоровье человека // Труды Междунар. симп. ВМО/ВОЗ/ЮНЕП СССР. Т. 2. Л., 1988. С. 194–196.

Ovcharova V.F. Climate and human health // Trudy Mezhdunarodnogo simpoziuma VMO/VOZ/YUNEP SSSR. Т. 2. L., 1988. S. 194–196.

8. Шеффе Г. Дисперсионный анализ. М., 1980. С. 626.

Scheffé H. The analysis of variance. Moscow, 1980. P. 626.

9. Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н. Биометрия. Л., 1982. С. 147, 166–171.

Glotov N.V., Zhivotovskij L.A., Hovanov N.V., Hromov-Borisov N.N. Biometrics 1982. P. 147, 166–171.

10. Носовский А.М. Развитие метода многомерного шкалирования применительно к практике медико-биологических исследований // Авиакосм. и экол. мед. 2002. Т. 36. № 3. С. 62–66.

Nosovskiy A.M. Development of the method of multidimensional scaling in relation to the practice of biomedical research // Aerospace and Environmental Medicine. 2002. Т. 36. № 3. P. 62–66.

11. Иванов Ю.В. Морфологические методы исследования в гигиене и токсикологии. М., 1983. С. 50–51.

Ivanov Y. V. Morphological methods of research in hygiene and toxicology. M., 1983. P. 50–51.

12. Медникова Е.И., Гурьева Т.С., Дадашева О.А. и др. Технология разработки брикетированного корма для мышей, экспонированных на борту автоматических аппаратов «БИОН-М» № 2 // Сб. Актуальные проблемы

российской космонавтики: Материалы XXXX академических чтений по космонавтике. М. 2016. С. 490.

Mednikova E.I., Gur'eva T.S., Dadasheva O.A. et al. The technology of development of briquetted feed for mice exposed on board automatic satellit «BION-M2» // Coll. Actual problems of Russian cosmonautics: Materials of XXX academic readings on cosmonautics. M. 2016. P. 490.

Поступила 06.03.2018

## INVESTIGATIONS OF CARBOXYMETHYL CELLULOSE-BASED HYDROGEL AND A SPECIAL-PURPOSE PELLETIZED FEED TO NOURISH MICE ONBOARD SPACECRAFT OF THE BION-M SERIES

Soldatov P.E., Tiurin-Kuz'min A.Yu., Shulaguin Yu.A., Gurieva T.S., Mednikova O.I., Dadasheva O.A., Krychenkov D.A., Smolenskaya T.S., Ilyin V.K., Morozova Yu.A., Nosovsky A.M., Smirnov I.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 76–85

*In the course of the BION-M space mission in 2003 the experimental animals received water and simultaneously paste-like food with 68–72 % moisture which created a substantial loading on their water metabolism. To make the diet more natural, a dry pelletized feed was developed and a dense hydrogel with a carboxymethyl cellulose (CMC) ballast was proposed as a water source.*

*Purpose of the work was to compare well-being of mice C57BL/6 consuming the new feed with water or 2 % hydrogel in the conditions analogous to the spaceflight environment. Criteria of comparison were consumption of feed, water or hydrogel, dynamics of O<sub>2</sub> uptake and CO<sub>2</sub> output, body mass, microbial content of food and chamber, and general habitus.*

*An analog of the space animal holding module with controlled environment was manufactured and used in two 30-day laboratory experiments.*

*No difference was detected in body mass and habitus of animals drinking water or hydrogel. Expenditure of feed was 6 % higher when combined with water; on the other hand, the hydrogen expenditure was 31 % higher or 25 % higher in water terms. The CO<sub>2</sub> output and the respiration coefficient were significantly higher in animals supplied with water but not hydrogel. Uptake of O<sub>2</sub> was equal.*

*The total microbial content of pelletized feed was within the normal range irrespective of whether the animals received water or hydrogel.*

*Considering that changes in visceral organs become less marked with CMC reduction, we suggest change of the hydrogel concentration from 2 % to 1.5 %.*

Key words: space experiment, mammals, diet, hydrogel.

УДК 613.693+581.1:629.788

## ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА АДАПТИВНОЙ ОПТИМИЗАЦИИ СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ВИТАМИННОЙ ОРАНЖЕРЕИ В СОСТАВЕ СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ КОСМИЧЕСКИХ ЭКИПАЖЕЙ

Беркович Ю.А., Очков О.А., Переведенцев О.В.

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

E-mail: q666666@yandex.ru

*Предложен метод адаптивной оптимизации светодиодного освещения растений для космической оранжереи. Метод основан на непрерывном автоматическом поиске оптимальных параметров освещения, соответствующих максимуму текущего значения произведения видимого фотосинтеза посева на коэффициент использования световой энергии на фотосинтез. С помощью инфракрасного газоанализатора CO<sub>2</sub> была измерена длительность переходных процессов видимого фотосинтеза посева после переключений с синего света (440 нм) на красный (660 нм) и наоборот при одинаковых значениях плотности потока фотонов (ППФ): 500 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) или 900 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с). Смена длины волны излучения приводила к существенным, но неодинаковым изменениям видимого фотосинтеза, что свидетельствовало о различных коэффициентах абсорбции света посевами. Установлено, что длительность световых переходных процессов фотосинтеза посевов при всех исследованных вариантах скачков параметров светодиодного излучения в обоих возрастах посева не превышала 90 с. С увеличением возраста растений от 15 до 25 сут, а листового индекса от 3,5 до 12,8 видимый фотосинтез посева возрастал приблизительно на 50 %, как при синем, так и при красном свете. В целом метод адаптивной оптимизации светодиодного освещения растений в космической оранжерее позволяет выявить динамический режим освещения, потребляющий наименьшее количество бортовых ресурсов на единицу получаемой съедобной биомассы.*

Ключевые слова: космическая оранжерея, адаптивная оптимизация освещения посева, светоизлучающие диоды, спектральный состав света, переходный процесс, видимый фотосинтез.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018. Т. 52. № 6. С. 86–94.

DOI: 10.21687/0233-528X-2018-52-6-86-94

В настоящее время активно прорабатывается концепция систем жизнеобеспечения (СЖО) экипажей космических аппаратов, предназначенных для реализации ближайшей задачи космонавтики – освоения Луны и окололунного пространства. По мнению ряда специалистов, в состав таких систем жизнеобеспечения будет целесообразно включить

космическую оранжерею (КО) для выращивания на борту свежей витаминной зелени [1, 2, 3]. В ряде работ была обоснована необходимость обеспечения экипажа в длительных космических полетах хорошо усвояемыми витаминами, в первую очередь витамином С (аскорбиновой кислотой) и витамином А (ретинолом) [4, 5]. В последние годы в НАСА (США) ведется доработка конфигурации оранжереи (Veggie) для выращивания листовых овощей на Международной космической станции (МКС) и оранжереи для будущей окололунной орбитальной станции Deep Space Gateway. В Китае испытывают наземный прототип космической салатной оранжереи Horn [6], а также полетный образец КО в орбитальной лаборатории «Тяньгонг-2» [7]. В России изготавливается конвейерная витаминная оранжерея «Витацикл-Т» для российского сегмента МКС. В современных проектах КО обычно применяют искусственное освещение растений на основе светодиодов (СД), обладающих рядом технических и эксплуатационных преимуществ [8, 9]. Оптимизация СД освещения посевов является сложной задачей из-за многозначности воздействия ряда параметров освещения на показатели роста и развития растений, а также из-за недостатка информации о механизмах воздействия различных параметров светового режима на эти показатели [10–12]. По этой причине до настоящего времени не разработаны универсальные математические модели, описывающие такие механизмы, что не дает возможности заранее вычислять для посевов оптимальные параметры СД освещения (спектр, интенсивность, распределение светового потока по времени и др.). Одним из путей оптимизации режима СД освещения посевов является метод построения многомерных регрессионных уравнений на основе многофакторных экспериментов [10–11, 13, 14]. В работе [11] был описан дробный 3-факторный эксперимент для выбора параметров освещения листовой капусты, обеспечивающих максимальный урожай съедобной биомассы при фиксированных затратах бортовых ресурсов в витаминной КО «Витацикл-Т». Использование в светильнике только 2 типов СД – с

белым и красным излучением – позволило, с одной стороны, избежать нарушений в морфогенезе и онтогенезе растений, часто проявляющихся при узкополосном СД-спектре освещения, с другой – редуцировать размерность пространства параметров в задаче оптимизации режима освещения. В результате были определены регрессионные зависимости биомассы урожая листовой капусты от параметров СД освещения: плотности потока фотонов (ППФ), соотношения ППФ от красных и белых СД и распределения излучения по времени (импульсный или непрерывный характер).

Следует отметить, что в описанной работе, как и в большинстве подобных работ по искусственному освещению растений, параметры светового режима оставались неизменными в течение всего периода выращивания. Вместе с тем при постоянном режиме освещения, как правило, наблюдаются существенные изменения фотосинтеза посева по мере увеличения возраста растений вследствие прироста площади листовой поверхности и изменения структуры фотосинтетического аппарата [15]. В связи с этим при выращивании растений в искусственных условиях (в фитотронах) были испытаны адаптивные системы оптимизации параметров внешней среды, учитывающие и автоматически корректирующие условия выращивания в зависимости от возрастных характеристик посева [16–18]. Например, в опытах с пшеницей было показано, что максимальный видимый фотосинтез посева на разных стадиях онтогенеза может быть достигнут при различных значениях ППФ, концентрации углекислого газа и температуры воздуха [17]. Аналогично для посева пекинской капусты (*Brassica pekinensis* (Lour) Rupr, сорт Хибинская) максимумы продуктивности и энергетической эффективности посева с увеличением возраста растений соответствовали различным значениям уровня ППФ и длительности светового периода за сутки [8]. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что оптимальные параметры светового режима в КО могут существенно изменяться с возрастом растений.

В данной работе предложен метод адаптивной оптимизации уровня ППФ и спектрального состава излучения для листовых овощных культур, выращиваемых в витаминной КО под светильником на основе белых и красных СД. Этот метод состоит в непрерывном автоматическом поиске оптимальных величин и соотношений плотности световых потоков от красных и белых СД, соответствующих максимуму функционала качества режима выращивания растений. Как известно, спектральный состав света является одним из основных экологических факторов, определяющих интенсивность и направление метаболических реакций растительного организма и как следствие биохимический состав растений [10]. Конструкция СД-светильника, позволяющего

регулировать параметры освещения растений в широких пределах, была подробно описана в работе [19]. Функционал качества режима освещения в нашем случае имеет вид  $Q(X_1, X_2, t)$ , где  $X_1$  – суммарная плотность потока фотонов от красных и белых СД;  $X_2$  – соотношение ППФ<sub>к</sub>/ППФ<sub>б</sub> от выбранных СД с излучением в красном и белом диапазонах спектра;  $t$  – возраст растений. Для витаминной оранжереи мы использовали критерий оптимизации из работы В.Л. Корбуа [16] в виде

$$\max Q(X_1, X_2, t) = Q(X_1^*, X_2^*, t) = \max \Phi^2/E, \quad (1)$$

где  $\Phi$  – текущая скорость видимого фотосинтеза (разности между фотосинтезом и дыханием растений) в посевах китайской капусты;  $E$  – текущее значение плотности светового потока, падающего на посев,  $X_1^*(t)$  и  $X_2^*(t)$  – оптимальные параметры режима освещения растений в момент  $t$ .

Очевидно, что  $\Phi/E$  – коэффициент использования световой энергии на фотосинтез, а параметры светового режима связаны соотношением

$$X_1 = \text{ППФ}_b \cdot X_2 + 1 \quad (2)$$

Математическую постановку задачи можно записать в следующем виде: найти функции  $X_1^*(t)$  и  $X_2^*(t)$ , такие, чтобы для любого возраста растений  $t$  выполнялось условие

$$\begin{aligned} Q(X_1^*, X_2^*, t) &= \max Q(X_1, X_2, t); \quad (3) \\ X_1 &\in D_1, \\ X_2 &\in D_2 \end{aligned}$$

Здесь диапазон  $D_1$ :  $100 \text{ мкмоль}/(\text{м}^2 \cdot \text{с}) \leq X_1 \leq 900 \text{ мкмоль}/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$ ;  $D_2$ :  $0 \leq X_2 \leq 1,5$ . Предел поиска оптимальных значений выбран для посевов листовых овощных культур на основе анализа данных литературы из обзора [10]. Согласно современным данным, диапазон значений ППФ, в котором наиболее выражен стимулирующий эффект света на фотосинтез и рост растений с СЗ-типом фотосинтеза, составляет от 200–250 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) до 500–900 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) и существенно зависит от листового индекса и распределения биомассы в посевах.

Задача (3) может быть решена лишь приближенно, например, путем минимизации функционала следующего вида («потери на рысканье»):

$$\frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} [Q(X_1, X_2, t) - Q(X_1^*, X_2^*, t)]^2 dt,$$

где  $(t_2 - t_1)$  – длительность вегетации;  $X_1, X_2$  и  $X_1^*, X_2^*$  – координаты найденного адаптивным

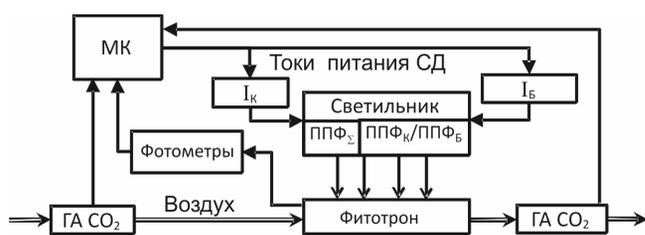


Рис. 1. Схема системы адаптивной оптимизации светодиодного освещения растений:

МК – микроконтроллер; ГА – газоанализатор; СД – светодиоды; ППФ – плотность потока фотонов: ППФ<sub>к</sub> – от СД с красным излучением; ППФ<sub>б</sub> – от СД с синим излучением; I<sub>к</sub> – ток питания СД с красным излучением; I<sub>б</sub> – ток питания СД с синим излучением

светильником и истинного максимумов функционала качества  $Q$  в пространстве параметров светового режима в момент  $t$  соответственно.

В работе [20] было показано, что при оптимизации непрерывного дифференцируемого нестационарного функционала типа  $Q(X_1, X_2, t)$  с помощью градиентных алгоритмов возможно нахождение траектории дрейфующего экстремума с точностью, пропорциональной скорости дрейфа. Для поиска экстремума можно использовать различные адаптивные алгоритмы: градиентный, с запоминанием экстремума, симплексный и др.

Схема системы адаптивной оптимизации светодиодного освещения растений в КО представлена на рис. 1.

Система включает в себя герметичный фитотрон с системой стабилизации параметров среды обитания: температуры и влажности воздуха, водного потенциала в капиллярно-пористой корнеобитаемой среде и условий минерального питания растений. Растения растут в фитотроне при круглосуточном освещении. Над посевами смонтирован светильник, построенный на базе красных и белых СД. Интерфейсная система электропитания обеспечивает автономное регулирование токов питания каждого типа СД в светильнике по программе микроконтроллера (МК). Интенсивность видимого фотосинтеза посева определяется по изменению концентрации углекислого газа в фитотроне с помощью инфракрасного газоанализатора (ГА), сигнал с которого поступает в МК. Программа в МК вычисляет первую производную по времени от концентрации углекислого газа в фитотроне, т.е. скорость ассимиляции CO<sub>2</sub> посевами, пропорциональную скорости видимого фотосинтеза посева (т.е. разности между фотосинтезом и дыханием посева), а также определяет значение критерия оптимальности  $Q$  из левой части выражения (3) в момент измерения  $\Phi$ .

В нашем случае выбран дискретный алгоритм оптимизации. В  $i$ -й момент времени фотометры

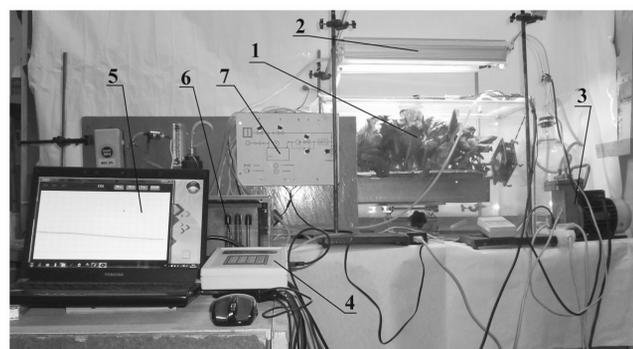


Рис. 2. Стенд для измерения фотосинтеза посевов листовой капусты при освещении светодиодным светильником с красным или синим излучением: 1 – камера с растениями; 2 – светодиодный светильник; 3 – воздуходувка; 4 – микроконтроллер; 5 – компьютер; 6 – газоанализатор; 7 – пневматическая схема

измеряют ППФ от красных и белых СД при заданных в этот момент значениях  $X_{1i}$  и  $X_{2i}$  и выдают электрические сигналы обратной связи в МК. МК сравнивает значение  $Q_i$ , получившееся в  $i$ -й момент, со значением  $Q_{i-1}$  на предыдущем ( $i-1$ )-м цикле измерений и вычисляет в соответствии с заложенным в МК алгоритмом оптимизации значения  $X_{1(i+1)}$  и  $X_{2(i+1)}$  для последующего ( $i+1$ )-го цикла измерений. Затем МК подает команду на изменение токов питания красных и белых СД таким образом, чтобы в световом потоке на выходе светильника реализовывались значения  $X_{1(i+1)}$  и  $X_{2(i+1)}$ . После каждого цикла изменения  $X_{1i}$  и  $X_{2i}$  фитотрон проветривается воздухом с повышенным содержанием CO<sub>2</sub> для восполнения ассимилированной растениями углекислоты, а затем ГА измеряет видимый фотосинтез посева при новых значениях  $X_{1(i+1)}$  и  $X_{2(i+1)}$ . Далее описанный цикл повторяется, и этот циклический процесс продолжается весь период выращивания растений.

Для правильной работы дискретного алгоритма адаптивной оптимизации необходимо, чтобы изменения скорости видимого фотосинтеза посева с помощью ГА происходили по прошествии переходных процессов фотосинтеза после каждого изменения параметров СД освещения. Мы провели экспериментальную оценку длительности переходных процессов видимого фотосинтеза в посевах листовой капусты в возрасте 15–16 и 25–26 дней при скачкообразных изменениях ППФ и длины световой волны монохроматического СД излучения в синей и красной области ФАР ( $440 \pm 10$  и  $660 \pm 10$  нм соответственно). Указанные длины волн близки к максимумам в спектре поглощения световой энергии листьями зеленого салата [21]. В опытах мы получили оценки изменения скоростей видимого фотосинтеза при скачках ППФ в светильниках с красными и синими СД от 500 до 900 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) в посевах разного возраста с

Таблица 1

## Условия выращивания растений

Температура воздуха, °С	27 ± 1
Относительная влажность воздуха, %	40 ± 7
Концентрация углекислого газа, ppm	600–700
Источник освещения	Светильник с белыми и красными СД
ППФ на уровне верхних листьев посева, мкмоль/(м <sup>2</sup> ·с)	380 ± 20
Способ минерального питания	Гидропонный
Питательный раствор	Стандартный раствор Чеснокова с микроэлементами в концентрации (700 ± 45) мг/л

различными листовыми индексами. Эти сведения были необходимы для сопоставления чувствительности посевов листовой капусты к изменениям выбранных параметров оптимизации, что позволяет обосновать длину начальных шагов в поисковых алгоритмах. Кроме того, полученные экспериментальные данные позволили проверить правильность выбора пределов и точности измерения ГА  $\text{CO}_2$ , а также длительности циклов измерения фотосинтеза посева в системе адаптивной оптимизации.

## Методика

Экспериментальные оценки длительности переходных процессов видимого фотосинтеза получали на посевах китайской капусты *Brassica chinensis* L., сорт Веснянка селекции ВНИИ селекции и семеноводства овощных культур. Растения выращивали в лабораторном помещении в продолговатых кюветах с габаритами 500 x 60 x 75 мм, заполненных волокнистым почвозаменителем марки «БИОНА-ВЗ». В кювету на равных друг от друга расстояниях высаживали по 20 семян китайской капусты. Перфорированное дно кюветы было опущено в ванну с питательным раствором на глубину 2,5 см, при этом уровень раствора в ванне поддерживался постоянным с помощью сосуда Мариотта, обеспечивая постоянный водный потенциал в корнеобитаемой зоне в пределах от -1,0 до -1,5 кПа. Над кюветой с растениями подвешивали СД светильники с красно-белым излучением (соотношение ППФ<sub>к</sub>/ППФ<sub>б</sub> составляло 1,5) и регулировали высоту подвеса по мере роста растений таким образом, чтобы плотность светового потока, круглосуточно падающего на посев, оставалась равной 380 ± 20 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с). ППФ измеряли фотометром LiCor-250 производства США. На 15-й, а затем на 25-й день от посадки семян кювету с растениями и ванну перемещали на время измерений в измерительный стенд, фотография которого дана на рис. 2. Измерительный стенд включал в себя прозрачную камеру 1 объемом 81 дм<sup>3</sup> с прозрачной, плотно закрывающейся крышкой, над которой был

подвешен светильник 2 с красными и синими СД. Внутри прозрачной камеры 1 был установлен горизонтальный вентилятор для выравнивания концентрации  $\text{CO}_2$  по объему, а также измерители температуры и влажности воздуха. Через штуцеры в боковых стенках внутренний объем камеры 1 соединялся трубопроводами с мембранной воздухоудвкой 3 и  $\text{CO}_2$ -газоанализатором 6. В опытах использовали инфракрасный ГА марки «Кедр 1А» с диапазоном измерений 1000 ppm и ошибкой измерения, не превышающей ±25 ppm. Пневматическая схема 7 с электроклапанами, ротаметром и осушителем воздуха позволяла либо подавать поток воздуха из камеры 1 на ГА с возвратом в камеру, либо продувать камеру 1 воздухом с повышенным содержанием  $\text{CO}_2$ .

Условия выращивания растений представлены в табл. 1.

Опыты проходили при переключениях режимов СД освещения над камерой 1 в последовательности, представленной в табл. 2.

На 15-й, а затем на 25-й день вегетации измеряли листовый индекс посева, а затем посев из лабораторного стенда перемещали в камеру 1 измерительного стенда и плотно закрывали ее прозрачной крышкой. СД-модули с красными и синими светодиодами устанавливали над герметичной камерой 1 таким образом, чтобы значения ППФ под прозрачной крышкой камеры 1 как для синих, так и для красных светодиодов соответствовали определенному варианту опыта.

Измерения скорости фотосинтеза посева на стенде производили следующим образом. Сначала микроконтроллер 4 включал воздухоудвку 3, и камера с растениями 1 проветривалась воздухом из комнаты с целью удаления излишней транспирационной влаги и повышения концентрации  $\text{CO}_2$  до 600 ppm. Допустим, что при этом был включен светильник синего цвета (440 нм), излучающий на посев свет при ППФ 500 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с). Процесс проветривания камеры с растениями после очередного измерения скорости понижения в ней концентрации  $\text{CO}_2$  продолжался, как правило, в течение 4–5 мин.

**Варианты изменения световых режимов**

№ варианта	ППФ, мкмоль/(м <sup>2</sup> ·с)	Длина световой волны до переключения, нм	Длина световой волны после переключения, нм
1	500	440 ± 10	660 ± 10
2	500	660 ± 10	440 ± 10
3	500	440 ± 10	660 ± 10
4	500	660 ± 10	440 ± 10
5	500	440 ± 10	660 ± 10
6	500	660 ± 10	440 ± 10
7	500	440 ± 10	660 ± 10
8	500	660 ± 10	440 ± 10
9	500	440 ± 10	660 ± 10
10	500	660 ± 10	440 ± 10
11	900	440 ± 10	660 ± 10
12	900	660 ± 10	440 ± 10
13	900	440 ± 10	660 ± 10
14	900	660 ± 10	440 ± 10
15	900	440 ± 10	660 ± 10
16	900	660 ± 10	440 ± 10
17	900	440 ± 10	660 ± 10
18	900	660 ± 10	440 ± 10
19	900	440 ± 10	660 ± 10
20	900	660 ± 10	440 ± 10

Температура воздуха в камере с растениями во время измерений находилась в пределах 26–28 °С.

После проветривания по сигналу с микроконтроллера 4 воздушные клапаны перекрывали сообщение камеры 1 с комнатой и замыкали воздухоподувку 3 через осушитель воздуха на контур с газоанализатором 6. Осушение воздуха силикагелем проводили для снижения погрешности ГА из-за влажности воздуха. Затем синий свет переключали на красный с тем же значением ППФ (вариант 1). Далее в течение 20 мин микроконтроллер 4 записывал с выхода ГА динамику концентрации CO<sub>2</sub> в камере с посевом, отражающую разность между скоростями поглощения CO<sub>2</sub> и дыхания растений в камере (видимый фотосинтез). Затем электроклапаны по команде с микроконтроллера переключали поток воздуха от воздухоподувки с контура ГА на режим проветривания камеры 1 воздухом из комнаты, которую осуществляли до получения необходимой концентрации CO<sub>2</sub> внутри камеры 1. Потом процедура повторялась для следующего варианта светового режима, который показан в табл. 2. После окончания измерений в возрасте 15–16 дней определяли площадь листовой поверхности посева, измеряя длину и ширину всех листьев у 5–6 растений

в посеве. Площадь листовой поверхности каждого растения рассчитывали по формуле

$$S = \frac{2l_1d_1}{3} + \frac{2l_2d_2}{3} + \dots + \frac{2l_nd_n}{3},$$

где l – длина листа; d – ширина листа, индексы обозначают порядковый номер листа.

Площадь листовой поверхности посева определяли, рассчитывая среднюю площадь листьев на растение и умножая ее на число растений в посеве. Затем посев из измерительного стенда перемещали снова в лабораторный стенд и дорастивали до 25-го дня при указанных условиях культивирования, после чего снова помещали в измерительный стенд для 2-й серии измерений видимого фотосинтеза и листового индекса посева в течение 25–26 дней вегетации.

Полученные в микроконтроллере координаты точек каждой кривой убывания концентрации CO<sub>2</sub> за 20 мин измерений аппроксимировались экспонентой вида

$$C(t) = Ae^{-kt} + B \tag{4}$$

Здесь  $C(t)$  – концентрация  $CO_2$  в момент  $t$ , измеренная в ppm;  $k$  – коэффициент ассимиляции углекислого газа посеvom;  $A, B$  – константы.

Уровень концентрации  $CO_2$  в конце периода измерений фотосинтеза ( $B$ ) не опускался ниже 370 ppm для всех вариантов опытов. Согласно углекислотным кривым фотосинтеза из работы [15], такое понижение не оказывало существенного влияния на скорость газообмена посевов. Для каждой кривой вида (4) определяли перепад концентраций углекислоты вида

$$\Delta C = C(t_0) - C(t_1), \quad (5)$$

где  $C(t_0)$  – концентрация  $CO_2$  в камере с посевом в начале цикла измерения фотосинтеза (после переключения параметров светового потока);  $C(t_1)$  – концентрация  $CO_2$  в камере через 120 с после начала измерения.

Видимый фотосинтез посева в ( $mgCO_2/ч$ ) рассчитывали для каждого варианта освещения по формуле

$$\Phi = 30 \Delta C m_1, \quad (6)$$

где размерность  $\Delta C$  в ppm, а  $m_1$  – масса воздуха – в мг в измерительной камере при соответствующей температуре в период измерений.

Значения  $\Phi$  для каждой группы вариантов опыта с одинаковыми изменениями режима СД освещения (по 5 повторностей) из табл. 2 затем усредняли, доверительный интервал для средних и статистическую значимость различий средних по вариантам высчитывали, пользуясь распределением Стьюдента при 5%-ном уровне значимости.

### Результаты и обсуждение

На рис. 3 показан пример записи переходного процесса видимого фотосинтеза посева с выхода ГА после переключения с синего света на красный (вариант 15 из табл. 2). Длительность переходного процесса в данном случае составила 80 с. Анализ полученного множества световых переходных процессов фотосинтеза посевов позволяет заключить, что их длительность при всех исследованных вариантах скачков параметров СД излучения в обоих возрастах посева не превышала 90 с. Дисперсия значений скорости видимого фотосинтеза, вычисленных по формуле (6), по 5 повторениям одинаковых изменений светового режима из табл. 2 не превышала 8,1 % от средних значений. Это позволяет сделать вывод о достаточной для данной задачи точности выбранного ГА.

Значения фотосинтеза посева листовой капусты в различном возрасте в зависимости от длины световой волны и ППФ, падающего на посев от СД-светильника, представлены на рис. 4 А, Б. Согласно

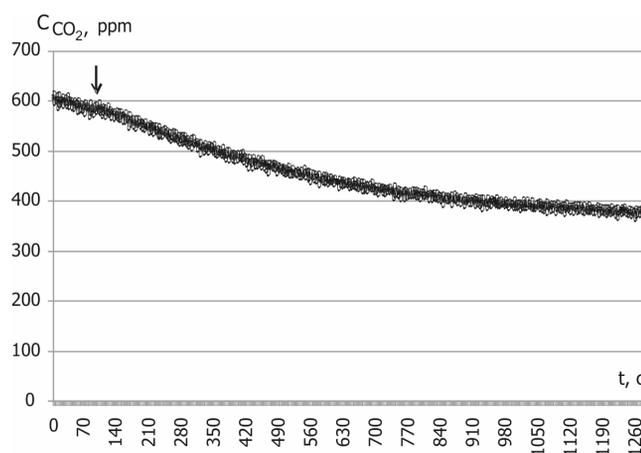


Рис. 3. Процесс снижения концентрации  $CO_2$  в измерительной камере за счет видимого фотосинтеза посева листовой капусты в возрасте 25 сут при ППФ от СД-светильника, равной  $900 \text{ мкмоль}/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$ , после переключения с синего света (440 нм) на красный (660 нм). Момент окончания переходного процесса показан стрелкой

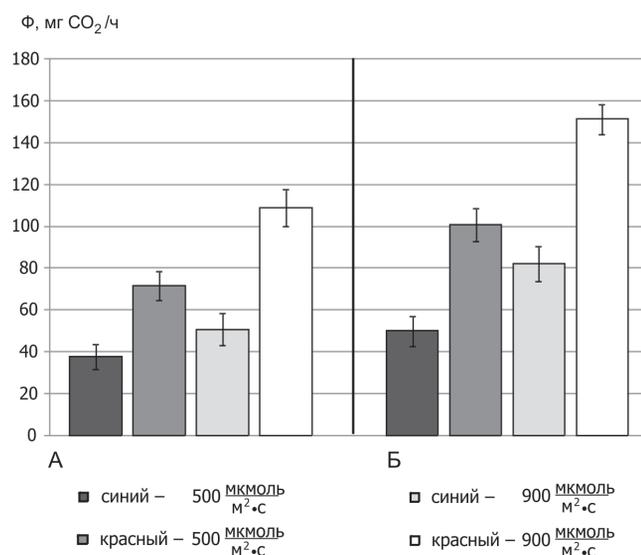


Рис. 4. Зависимость видимого фотосинтеза ( $\Phi$ ) посевов растений листовой капусты от длины световой волны и плотности потока фотонов от СД-светильника: А – в возрасте 15–16 дней (листовый индекс посева 3,5); Б – в возрасте 25–26 дней (листовый индекс посева 12,8)

полученным данным, замена монохроматического синего света (440 нм) на монохроматический красный свет (660 нм) при фиксированных значениях ППФ (500 или  $900 \text{ мкмоль}/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$ ) приводила к усилению видимого фотосинтеза, а значит, и текущей продуктивности исследуемого посева, приблизительно на 50 %. Следует отметить, что отмеченное усиление фотосинтеза посева оставалось стабильным в период интенсивного роста растений (с 15-го

по 24-й день вегетации), несмотря на почти 4-кратное увеличение листового индекса. В то же время переключение света с красного на синий даже с увеличением плотности светового потока с 500 до 900 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) всегда приводило к понижению видимого фотосинтеза как для молодого, так и для более старого и плотного посева (на 30 и на 20 % соответственно).

Обращает на себя внимание тот факт, что при одинаковой ППФ, падающего на посев, видимый фотосинтез во всех случаях был значительно выше под красным излучением, чем под синим. Принимая во внимание известные из фотобиологии законы Гротгуса и Эйнштейна, можно заключить, что в наших опытах коэффициент абсорбции посевом красного света был существенно выше, чем синего, даже при высоких значениях листового индекса. Отметим, что для менее плотного посева салата и при существенно меньших значениях падающей на посев ППФ – 150 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с), между коэффициентами абсорбции фотонов на тех же длинах волн (440 на 660 нм) ранее наблюдали лишь незначительную разницу (7–10 %) [21].

Полученные результаты продемонстрировали существенное увеличение коэффициента абсорбции света посевом по мере нарастания площади листовой поверхности. Так, при освещении растений монохроматическим синим светом интенсивность видимого фотосинтеза посева в возрасте 24 сут могла быть достигнута при почти вдвое меньшей ППФ по сравнению с этим же посевом в более молодом возрасте (рис. 4 А, Б). При неизменной длине световых волн видимый фотосинтез посева существенно увеличивался при повышении плотности падающего светового потока с 500 до 900 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) (например, в молодом посеве на 37 и на 63 % для синего и красного света соответственно). Однако при одновременном увеличении уровня ППФ и уменьшении длины световой волны эта закономерность не соблюдалась. Подобные эффекты можно объяснить, с одной стороны, сложным перераспределением световых волн различной длины внутри посева с нелинейным распределением фотосинтезирующей листовой массы по его глубине, а с другой – многообразием и сложностью изменения световых и темновых реакций фотосинтеза при изменениях спектра падающего на листья светового потока.

В целом данные, полученные нами при освещении посевов монохроматическим светом в 2 важных зонах фотосинтетической активной радиации, продемонстрировали, что зависимость показателя текущей продуктивности растений от ППФ и от длины световых волн в исследованной области световых режимов носит выраженный нелинейный и нестационарный характер. Это указывает на то, что при изменениях в более сложном красно-белом спектре СД-освещения посевов зависимости показателей

$\max\Phi(X_1, X_2, t)$ , а следовательно и  $\max Q(X_1, X_2, t)$  будут дрейфовать в пространстве всех своих независимых переменных в процессе вегетации по заранее неизвестным траекториям. Анализ полученных нами переходных процессов видимого фотосинтеза посевов показал, что дискретные шаги по координатам  $X_1$  и  $X_2$  могут производиться с частотой не менее 4–5 циклов в час, при этом измерения газообмена растений с помощью выбранной аппаратуры позволяют достоверно оценивать изменения газообмена растений всего лишь за 10–15 мин. Такая дискретность измерений позволит надежно отслеживать как суточную, так и возрастную динамику дрейфа оптимального светодиодного освещения растений для витаминной оранжереи в составе СЖО космических экипажей.

Непрерывный поиск экстремума функции (3) с помощью описанного метода адаптивной оптимизации освещения растений и соответствующего СД-светильника применительно к витаминной КО может выявить динамический режим СД-освещения растений, потребляющий наименьшее количество бортовых ресурсов на единицу получаемой съедобной биомассы. Полученную на небольшом количестве вегетативных опытов адаптивную программу оптимального режима СД освещения растений затем можно будет задавать программно для посевов на больших площадях, в том числе и в наземных фабриках растений.

Оценка эффективности описанного адаптивного метода и адаптивного СД-светильника может быть получена при экспериментальном сравнении результатов культивирования посевов растений при адаптивном и постоянном оптимальных световых режимах.

### Выводы

1. Метод адаптивной оптимизации светодиодного освещения растений в КО позволяет выявить динамический режим светодиодного освещения растений, потребляющий наименьшее количество бортовых ресурсов на единицу получаемой съедобной биомассы.

2. Разработан лабораторный образец адаптивного светодиодного светильника для определения оптимальной динамики плотности потока фотонов и спектра светодиодного излучения в процессе вегетации посевов растений.

3. Экспериментально подтверждены существенные изменения видимого фотосинтеза посева китайской капусты в зависимости от длины световой волны и плотности светового потока, падающего на посев, а также от возраста растений.

4. Оценка эффективности описанного адаптивного светильника может быть получена путем экспериментального сравнения результатов

культивирования посевов растений при адаптивном освещении и при постоянном оптимальном световом режиме.

Работа выполнена в рамках плана фундаментальных исследований по тематике РАН в ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

#### Список литературы

1. Беркович Ю.А., Синяк Ю.Е., Смолянина С.О. и др. Энергетические потребности для производства растительной пищи в длительных пилотируемых космических экспедициях // Изв. РАН. Сер. энергетика. 2009. № 1. С. 27–35.  
Berkovich Yu.A., Sinyak Yu.E., Smolyanina S.O. et al. Energy consumption for space plant food growing during long-term manned space missions // Izvestiya RAN. Energetika. 2009. № 1. P. 27–35.
2. Романов С.Ю., Железняков А.Г., Телегин А.А. и др. Системы жизнеобеспечения экипажей длительных межпланетных экспедиций // Там же. 2007. № 3. С. 57–74.  
Romanov S.Yu., Zheleznyakov A.G., Telegin A.A. et al. Life support systems for crews on long-duration interplanetary missions // Ibid. 2007. № 3. P. 57–74.
3. Massa G., Simpson M.S., Newsham G. et al. Plant atrium system for food production in NASA's Deep Space Habitat tests // 43rd International Conference on Environmental Systems. 2013. P. 3359.
4. Berkovich Yu.A., Krivobok N.M., Sinyak Yu.Ye. et al. Developing a vitamin greenhouse for the life support system of the international space station and for future interplanetary missions // Adv. Space Res. 2004. V. 34. P. 1552–1557.
5. Berkovich Yu.A., Smolyanina S.O., Krivobok N.M. et al. Vegetable production facility as a part of a closed life support system in a Russian space flight scenario // Ibid. 2009. V. 44. P. 170–176.
6. Yuming Fu, Hui Liu, Lingzhi Shao, Minjuan Wang, Berkovich Yu.A., Erokhin A.N., Hong Liu. A high-performance ground-based prototype of horn-type sequential vegetable production facility for life support system in space // Ibid. 2013. V. 52. P. 97–104.
7. Yunze Shen, Shuangsheng Guo, Pisheng Zhao et al. Research on lettuce growth technology onboard Chinese Tiangong II Spacelab // Acta Astronaut. 2018. V. 144. P. 97–102.
8. Беркович Ю.А., Кривобок Н.М., Смолянина С.О., Ерохин А.Н. Космические оранжереи: настоящее и будущее. М., 2005.  
Berkovich Yu.A., Krivobok N.M., Smolyanina S.O., Erokhin A.N. Space greenhouses: present and future. Moscow, 2005.
9. Zabel P., Bamsey M., Schubert D., Tajmar M. Review and analysis of over 40 years of space plant growth systems // Life Sciences in Space Res. 2016. V. 10. P. 1–16.
10. Berkovich Yu.A., Konvalova I.O., Smolyanina S.O. et al. LED crop illumination inside space greenhouses // REACH – Reviews in Human Space Exploration. 2017. P. 11–24.
11. Avercheva O.V., Berkovich Yu.A., Konvalova I.O. et al. Optimizing LED lighting for space plant growth unit: Joint effects of photon flux density, red to white ratios and intermittent light pulses // Life Sciences in Space Res. 2016. V. 11. P. 29–42.
12. Ouzounis T., Rosenqvist E., Ottosen C. Spectral effects of artificial light on plant physiology and secondary metabolism: a review // Hortscience. 2015. V. 50 (8). P. 1128–1135.
13. Draper N.R., Smith H. Applied regression analysis. 2014.
14. Радченко С.Г. Методология регрессионного анализа. Киев, 2011.  
Radchenko S.G. Methodology of regression analysis. Kiev, 2011.
15. Мокронос А.Т. Онтогенетический аспект фотосинтеза. М., 1981.  
Mokronosov A.T. Ontogenetic aspect of photosynthesis. Moscow, 1981.
16. Корбут В.Л. Оптимизация продуктивности растений в биотехнических системах // Проблемы оптимизации в биотехнических системах с использованием вычислительной техники. М., 1981. С. 5–32.  
Korbut V.L. Optimization of plant productivity in biological system // Problems of optimization in biotechnical systems using computer technology. Moscow, 1981. P. 5–32.
17. Беркович Ю.А. Многомерная дискретная система оптимизации фотосинтетической продуктивности растений // Там же. С. 90–116.  
Berkovich Yu.A. Multidimensional discrete system optimization of the photosynthetic efficiency of plants // Ibid. P. 90–116.
18. Гачинский Э.Е., Дроздов А.И., Черкашин М.Ю. Адаптация в непрерывных системах автоматического поиска. М., 1991.  
Gachinskiy E.E., Drozdov A.I., Cherkashin M.Yu. Adaptation in continuous automatic search systems. Moscow, 1991.
19. Коновалова И.О., Беркович Ю.А., Ерохин А.Н. и др. Оптимизация светодиодной системы освещения витаминной космической оранжереи // Авиакосм. и экол. мед. 2016. Т. 50. № 3. С. 17–22.  
Konvalova I.O., Berkovich Yu.A., Erokhin A.N. et al. Optimization of a light-emitting diode-based illumination system of a vitamin space greenhouse // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2016. V. 50. № 3. P. 17–22.
20. Попков А.Ю. Градиентные методы для нестационарных задач безусловной оптимизации // Автоматика и телемеханика. 2005. № 6. С. 38–46.  
Popkov A.Yu. Gradient methods for nonstationary problems of unconditional optimization // Avtomatika i telemekhanika. 2005. № 6. P. 38–46.
21. Joon Woo Lee, Woo Hyun Kang, Kyoung Sub Park, Jung Eek Son Spectral Dependence of electrical energy-based photosynthetic efficiency at single leaf and canopy levels in green- and red-leaf lettuces // Hortic. Environ. Biotechnol. 2017. V. 58 (2). P. 111–118.

Поступила 19.03.2018

**SUBSTANTIATION OF THE APPROACH TO ADAPTIVE OPTIMIZATION OF LIGHT-EMITTING DIODE ILLUMINATION OF CROPS IN VITAMIN GREENHOUSES WITHIN THE LIFE SUPPORT SYSTEM FOR SPACE CREWS**

**Berkovich Yu.A., Ochkov O.A., Perevedentsev O.V.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2018. V. 52. № 6. P. 86–94

*The proposed adaptive optimization of light-emitting diode illumination of crops in space greenhouses embodies the principle of continuous automatic search of illumination parameters that will be most adequate to a maximum of a current value of the product of visible crop photosynthesis by coefficient of light energy expenditure for photosynthesis.*

*An infrared CO<sub>2</sub> gas-analyzer was used to measure transient duration in visible photosynthesis after light switch from blue (440 nm) to red (660 nm) and vice versa with the photon flux density (PFD) being equally 500 μmol/(m<sup>2</sup>·s) or 900 μmol/(m<sup>2</sup>·s). The wavelength switch caused considerable though different changes in visible photosynthesis implying different values of the crop light absorption coefficient. It was established that length of the light-induced transient in crop photosynthesis did not exceed 90 s at all tested surges of LED lighting. As the crop grew from day 15 to 25 and the leaf index rose from 3.5 to 12.8, visible photosynthesis increased approximately 50 % as under the blue, so red light. By and large, this adaptive optimization of LED lighting in space greenhouses allows determination of light dynamics with minimum requirements for board resources per a unit of edible to biomass.*

Key words: space greenhouse, adaptive optimization of crop lighting, light-emitting diodes, light spectrum, transient, visible photosynthesis.

## **УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». 2018. Т. 52. №№ 1–6**

Олег Георгиевич Газенко (к 100-летию со дня рождения), № 6 (5)

Ильин Е.А., Потапов А.Н. Академик Анатолий Иванович Григорьев (к 75-летию со дня рождения), № 2 (5)

Орлов О.И., Богомолов В.В., Самарин Г.И., Сычев В.Н., Буравкова Л.Б., Ярманова Е.Н., Поляков М.В., Белаковский М.С. К 55-летию Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук, № 1 (5)

### **Обзоры**

Гущин В.И., Виноходова А.Г., Комиссарова Д.В., Белаковский М.С., Орлов О.И. Эксперименты с изоляцией: прошлое, настоящее, будущее, № 4 (5)

Ильин В.К., Кирюхина Н.В., Усанова Н.А., Соловьева З.О., Морозова Ю.А., Гегенава А.В., Поддубко С.В. Факторы микробиологического риска и обоснование подходов к обеспечению противoinфекционной безопасности экипажей межпланетных космических полетов и лунных баз, № 6 (7)

Карпенко М.П., Давыдов Д.Г., Чмыхова Е.В. Обучение экипажей в ходе длительных космических полетов как средство поддержания социализации и когнитивных способностей космонавтов, № 6 (19)

Лукичёва Н.А., Кабицкая О.Е., Васильева Г.Ю., Сычев В.Н. *Danio rerio* в качестве модели для научного исследования, № 4 (17)

Мирзоев Т.М., Шенкман Б.С. Биогенез рибосом и гипогравитационная атрофия скелетных мышц млекопитающих, № 5 (5)

Меденков А.А. О влиянии космической погоды на психофизиологию человека, № 1 (24)

Орлов О.И., Черногоров Р.В., Переведенцев О.В., Поляков А.В. Использование технологий компьютерного ассистирования для оптимизации средств оказания медицинской помощи применительно к пилотируемым межпланетным космическим полетам, № 2 (10)

Поляков А.В., Грязнов Н.А., Сенчик К.Ю., Усов В.М., Мотиенко А.И. Ассистивные возможности роботизированных систем для сердечно-легочной реанимации в условиях лунной базы, № 3 (13)

Шафиркин А.В., Бенгин В.В., Бондаренко В.А., Митрикас В.Г., Панасюк М.И., Цетлин В.В., Шуршаков В.А. Дозовые нагрузки и суммарный радиационный риск для космонавтов при длительных полетах на ОС «Мир» и Международной космической станции, № 1 (12)

Яснецов В.В., Яснецов Вик.В. Фармакологическая профилактика и терапия болезни движения у человека и животных, № 3 (5)

### **Экспериментальные и общетеоретические исследования**

Беркович Ю.А., Очков О.А., Переведенцев О.В. Обоснование метода адаптивной оптимизации светодного освещения растений для витаминной оранжереи в составе системы жизнеобеспечения космических экипажей, № 6 (86)

Благинин А.А., Синельников С.Н., Дзанкисов Р.А., Чичиков А.А. Динамика физической работоспособности человека в условиях гипобарической гипоксии с учетом его индивидуальных психологических особенностей, № 6 (50)

Богомолов В.В., Кондратенко С.Н., Поляков А.В., Ковачевич И.В., Репенкова Л.Г. Фармакокинетика верапамила и гемодинамические показатели в условиях антиортостатической гипокинезии, № 2 (42)

*Богомолов В.В., Поляков А.В., Попова И.И., Ковачевич И.В., Алферова И.В., Репенкова Л.Г.* Диагностика и лечение заболеваний стоматологического профиля в пилотируемых космических полетах на орбитальной станции «Мир» и Международной космической станции, № 5 (19)

*Буйнов Л.Г., Сорокина Л.А., Благинин А.А., Краснов А.А.* Исследование эффективности курсового применения кортексина и тренировок мышц шеи в повышении статокинетической устойчивости человека, № 4 (66)

*Глазников Л.А., Сорокина Л.А., Буйнов Л.Г., Плахов Н.Н.* Конституциональные особенности статокинетической устойчивости летного состава в условиях дальнего морского похода, № 3 (69)

*Глебова Т.М., Колотева М.И.* Сравнительный анализ переносимости перегрузок российскими космонавтами на этапе возвращения с орбиты на Землю после полетов различной продолжительности, № 6 (26)

*Гордиенко К.В., Новиков В.Е., Сервули Е.А., Носовский А.М., Васильева Г.Ю.* Детальный анализ данных центральной остеоденситометрии космонавтов участников программ «Мир» и МКС, № 6 (33)

*Гущин В.И., Кувшинова О.Л., Шалина О.С., Виноходова А.Г., Зюдфельд П. (Suedfeld P.), Джонсон Ф.Дж. (Johnson Ph.J.)* Методический подход к исследованию автобиографических представлений космонавтов, № 5 (23)

*Дадашева О.А., Гурьева Т.С., Медникова Е.И., Грушина О.А., Филатова А.В., Сычев В.Н.* Реакция половозрелых особей японского перепела на воздействие факторов космического полета, № 1 (37)

*Дадашева О.А., Гурьева Т.С., Грушина О.А., Медникова Е.И., Сычев В.Н.* Исследование влияния факторов космического полета на органы равновесия у рыб *Danio rerio*, № 4 (44)

*Дешевая Е.А., Печеркин В.Я., Василяк Л.М., Шубралова Е.В., Новикова Н.Д., Гуридов А.А., Цыганков О.С.* Выживание микроорганизмов на тестовых объектах при вакуумировании, № 2 (54)

*Ерофеева Л.М.* Морфофункциональная характеристика околоушной слюнной железы монгольских песчанок после полета на борту космического аппарата «Фотон-М3», № 4 (39)

*Ерофеева Л.М., Ильин Е.А., Шенкман Б.С.* Морфология тимуса мышей после длительного космического полета, № 1 (43)

*Жданыко И.М., Благинин А.А., Чистов С.Д., Ляшедько С.П.* Анализ авиационных происшествий по причине нарушения пространственной ориентировки и иллюзий пространственного положения за период 2009–2013 гг., № 4 (56)

*Журавлева Т.В., Ничипорук И.А., Бубеев Ю.А., Чистоходова С.А., Логинов В.И.* Психологические и метаболические особенности адаптации участников 17-суточного эксперимента «Сириус» к условиям изоляции в гермообъекте, № 6 (37)

*Захаров С.Ю., Руденко Е.А., Новикова О.Н., Баранов М.В.* Структура заболеваемости летчиков-космонавтов различных возрастных групп после завершения летной деятельности, № 3 (38)

*Иванов И.В., Желтый О.П., Ищенко П.В.* Использование метода специальных дыхательных и идеомоторных упражнений для психокоррекции адаптационных нарушений у летного состава, № 3 (54)

*Ильин В.К., Соловьева З.О., Скедина М.А., Верденская Н.В., Волкова К.В., Иванова И.А.* Выбор оптимального набора признаков и оценка качества распознавания микробных объектов по их изображениям, № 3 (73)

*Климарев С.И.* Оптимизация конструкции СВЧ-устройства для обеззараживания и нагрева водных сред системы жизнеобеспечения, № 5 (70)

*Котовская А.Р., Колотева М.И., Глебова Т.М.* Переносимость перегрузок российским космонавтом и американским астронавтом на участке спуска космического корабля «Союз» с орбиты на Землю в 340-суточном космическом полете на Международной космической станции, № 5 (13)

*Кукоба Т.Б., Новиков В.Е., Бабич Д.Р., Лысова Н.Ю., Гордиенко К.В., Фомина Е.В.* Профилактическая эффективность резистивных упражнений для костной системы космонавтов в многократных длительных космических полетах, № 5 (28)

*Лебедева-Георгиевская К.Б., Шуртакова А.К., Кохан В.С., Базян А.С., Кудрин В.С., Перевезенцев А.А., Штемберг А.С.* Влияние антиортостатического вывешивания и перегрузки на адаптацию к новой среде, двигательную активность, исследовательское поведение и обмен моноаминов в мозге мышей, № 6 (61)

*Ляхова К.Н., Иванов А.А., Молоканов А.Г., Северюхин Ю.С., Утина Д.М., Красавин Е.А.* Влияние нейропептида Семакс на показатели поведенческой исследовательской реакции и силу скелетной мускулатуры мышей, облученных протонами, № 4 (71)

*Мирзоев Т.М., Тыганов С.А., Петрова И.О., Вико Л., Шенкман Б.С.* Влияние хронической гипергравитации на скорость синтеза белка и маркеры анаболических сигнальных путей в скелетных мышцах мыши, № 6 (54)

*Митрикас В.Г.* Моделирование радиационно-защитных характеристик скафандра «Сокол», № 3 (42)

*Митрикас В.Г., Хорошева Е.Г.* Оценка индивидуальных доз космонавтов по показаниям бортовых дозиметров, № 2 (29)

*Морева Т.И., Криушев Е.С., Морева О.В., Пасекова О.Б.* Влияние «сухой» иммерсии на кровоток по яремным венам и церебральному венозному синусу по данным ультразвуковых методов исследования, № 2 (48)

*Озеров Д.С., Мухамедиева Л.Н., Баринов В.А., Сидорин Г.И.* Экспериментальное обоснование методологии ускоренного гигиенического нормирования химических веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых орбитальных станций, № 5 (62)

*Пащенко П.С., Плахов Н.Н., Буйнов Л.Г.* Оценка содержания гликогена и липидов в нейтрофильных лейкоцитах периферической крови при донозологической диагностике у летного состава, № 4 (61)

*Переведенцев О.В., Орлов О.И., Леванов В.М.* К вопросу о разработке интеллектуальных компонентов системы поддержки принятия решения для медицинского обеспечения межпланетных пилотируемых космических полетов, № 4 (24)

*Поляков А.В., Алтунин А.А., Крючков Б.И., Мотиенко А.И., Ронжин А.Л., Усов В.М.* Использование роботов-спасателей при развитии медицинских нештатных ситуаций во время внекорабельной деятельности на поверхности Луны, № 2 (34)

*Попова И.И., Орлов О.И., Ревякин Ю.Г., Богославский В.Е.* Исследование методов автоматизации получения медицинских изображений в условиях длительной изоляции, № 4 (50)

*Потапов М.Г., Васин А.В., Скедина М.А., Ковалева А.А.* Санаторно-курортный этап реабилитации космонавтов после космических полетов на МКС – современное состояние вопроса, № 4 (34)

*Семенов Д.Г., Беляков А.В.* Воздействие острой гипобарии на поведение и долговременную память крыс, № 5 (53)

*Смирнов И.А., Ильин В.К., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Солдатов П.Э., Шулагин Ю.А., Смоленская Т.С., Коршунов Д.В., Камнева А.И.* Микробный топливный элемент в орбитальном полете космического аппарата «Фотон-М4», № 5 (58)

*Солдатов П.Э., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Шулагин Ю.А., Гурьева Т.С., Медникова О.И., Дадашева О.А., Крыченков Д.А., Смоленская Т.С., Ильин В.К., Морозова Ю.А., Носовский А.М., Смирнов И.А.* Исследования гидрогеля на основе карбоксиметилцеллюлозы и специализированного брикетированного корма для содержания мышей применительно к условиям на борту космического аппарата серии Бион-М, № 6 (76)

*Степанова С.И., Карпова О.И., Нестеров В.Ф., Галичий В.А., Королёва М.В.* Режим труда и отдыха российского космонавта в 340-суточном полете на Международной космической станции, № 2 (24)

*Степанова С.И., Королёва М.В., Нестеров В.Ф., Галичий В.А., Карпова О.И.* Полетный мониторинг режима труда и отдыха космонавтов: ретроспективный анализ данных и информационные возможности, № 3 (48)

*Счастливец Д.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А.* Особенности ЭЭГ-реакции человека в условиях гипербарической искусственной газовой среды, № 1 (48)

*Текуцкая Е.Е., Барышев М.Г., Ильченко Г.П.* Генерация активных форм кислорода под влиянием СВЧ-излучения и их генотоксическое действие, № 1 (56)

*Трифонов С.В., Ушакова С.А., Тихомиров А.А.* Принципы организации физико-химического контроля состава атмосферы в условиях замкнутой экосистемы, № 1 (68)

*Усанова Н.А., Морозова Ю.А., Носовский А.М., Ильин В.К.* Опыт использования аутопробиотиков на основе энтерококков и лактобацилл в экспериментах с длительной изоляцией и в условиях «сухой» иммерсии, № 5 (34)

*Уськов К.В., Фомина Е.В.* Сравнительный анализ эффективности средств профилактики негативного влияния сниженного уровня двигательной активности на физическую работоспособность человека в эксперименте с 520-суточной изоляцией, № 5 (39)

*Файхтингер Е.Л.* Организация общения изолированного международного экипажа с внешними абонентами для оптимизации психологической поддержки, № 4 (28)

*Фомина Е.В., Лысова Н.Ю.* Регрессионная модель как основа индивидуального подхода к построению системы профилактики неблагоприятного влияния невесомости, № 2 (16)

*Чунтул А.В., Козловский А.П.* Светоимпульсная стимуляция в системе коррекции состояния авиационных специалистов, № 5 (47)

*Шешегов П.М., Зинкин В.Н., Сливина Л.П.* Авиационный шум как ведущий фактор, влияющий на заболеваемость и профессиональные риски у инженерно-авиационного состава, № 3 (62)

*Юсупова А.К., Швед Д.М., Гуцин В.И., Суполкина Н.С., Чекалина А.И.* Предварительные результаты космического эксперимента «Контент», № 3 (28)

*Якубец Д.А., Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б.* Экспрессия генов паракринных медиаторов мезенхимальных стромальных клеток на ранних этапах моделирования эффектов микрогравитации, № 6 (45)

*Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В.* ГАМК-ергический компонент в действии вестибулопротекторов на уровне гиппокампа крыс, № 6 (70)

*Яснецов В.В., Мотин В.Г., Яснецов Вик.В., Карсанова С.К., Иванов Ю.В., Чельная Н.А.* Исследование антиамнестического действия новых производных 3-гидроксипиридина у животных, № 1 (62)

## **Водолазная медицина**

*Семенцов В.Н., Иванов И.В.* Водолазная аксидентология как актуальное направление водолазного дела и водолазной медицины, № 2 (60)

### **Спортивная медицина**

*Пастухова И.В., Сафонов Л.В., Машковский Е.В.* Сравнительный анализ показателей работоспособности лыжников-гонщиков с поражением опорно-двигательного аппарата в многолетнем периоде наблюдений, № 2 (69)

**Правила для авторов, № 1 (74)**

## Авторский указатель

- Алтунин А.А., № 2 (34)  
 Алферова И.В., № 5 (19)  
 Бабич Д.Р., № 5 (28)  
 Базян А.С., № 6 (61)  
 Баранов М.В., № 3 (38)  
 Баринов В.А., № 5 (62)  
 Барышев М.Г., № 1 (56)  
 Белаковский М.С., № 1 (5), № 4 (5)  
 Беляков А.В., № 5 (53)  
 Бенгин В.В., № 1 (12)  
 Беркович Ю.А., № 6 (86)  
 Благинин А.А., № 4 (56), № 4 (66)  
 Богомолов В.В., № 1 (5), № 2 (42), № 5 (19)  
 Богославский В.Е., № 4 (50)  
 Бондаренко В.А., № 1 (12)  
 Бубеев Ю.А., № 1 (48), № 6 (37)  
 Буйнов Л.Г., № 3 (69), № 4 (66), № 4 (61)  
 Буравкова Л.Б., № 1 (5), № 6 (45)  
 Васильева Г.Ю., № 4 (17), № 6 (33)  
 Василяк Л.М., № 2 (65)  
 Васин А.В., № 4 (34)  
 Верденская Н.В., № 3 (73)  
 Вико Л., № 6 (54)  
 Виноходова А.Г., № 4 (5), № 5 (23)  
 Волкова К.В., № 3 (73)  
 Галичий В.А., № 2 (24), № 3 (48)  
 Гегенава А.В., № 6 (7)  
 Глазников Л.А., № 3 (69)  
 Глебова Т.М., № 5 (13), № 6 (26)  
 Гордиенко К.В., № 5 (28), № 6 (33)  
 Грушина О.А., № 1 (37), № 4 (44)  
 Грязнов Н.А., № 3 (13)  
 Гуридов А.А., № 2 (65)  
 Гурьева Т.С., № 1 (37), № 4 (44), № 6 (76)  
 Гущин В.И., № 3 (28), № 4 (5), № 5 (23)  
 Давыдов Д.Г., № 6 (19)  
 Дадашева О.А., № 1 (37), № 4 (44), № 6 (76)  
 Дешева Е.А., № 2 (54)  
 Джонсон Ф.Дж. (Johnson Ph.J.), № 5 (23)  
 Дзанкисов Р.А., № 6 (50)  
 Ерофеева Л.М., № 1 (43), № 4 (39)  
 Жданько И.М., № 4 (56)  
 Желтый О.П., № 3 (54)  
 Журавлева Т.В., № 6 (37)  
 Захаров С.Ю., № 3 (38)  
 Зинкин В.Н., № 3 (62)  
 Зюдфелд П. (Suedfeld P.), № 5 (23)  
 Иванов А.А., № 4 (71)  
 Иванов И.В., № 2 (60), № 3 (54)  
 Иванов Ю.В., № 1 (62)  
 Иванова И.А., № 3 (73)  
 Ильин В.К., № 3 (73), № 5 (58), № 5 (34),  
 № 6 (7), № 6 (76)  
 Ильин Е.А., № 1 (43), № 2 (5)  
 Ильченко Г.П., № 1 (56)  
 Ищенко П.В., № 3 (54)  
 Кабицкая О.Е., № 4 (17)  
 Камнева А.И., № 5 (58)  
 Карпенко М.П., № 6 (19)  
 Карпова О.И., № 2 (24), № 3 (48)  
 Карсанова С.К., № 1 (62), № 6 (70)  
 Кирюхина Н.В., № 6 (7)  
 Климарев С.И., № 5 (70)  
 Ковалева А.А., № 4 (34)  
 Ковачевич И.В., № 2 (42), № 5 (19)  
 Козловский А.П., № 5 (47)  
 Колотева М.И., № 5 (13), № 6 (26)  
 Комиссарова Д.В., № 4 (5)  
 Кондратенко С.Н., № 2 (42)  
 Королёва М.В., № 2 (24), № 3 (48)  
 Коршунов Д.В., № 5 (58)  
 Котовская А.Р., № 5 (13)  
 Котровская Т.И., № 1 (48)  
 Кохан В.С., № 6 (61)  
 Красавин Е.А., № 4 (71)  
 Краснов А.А., № 4 (66)  
 Криушев Е.С., № 2 (48)  
 Крыченков Д.А., № 6 (76)  
 Крючков Б.И., № 2 (34)  
 Кувшинова О.Л., № 5 (23)  
 Кудрин В.С., № 6 (61)  
 Кукоба Т.Б., № 5 (28)  
 Лебедева-Георгиевская К.Б., № 6 (61)  
 Леванов В.М., № 4 (24)  
 Логинов В.И., № 6 (37)  
 Лукичёва Н.А., № 4 (17)  
 Лысова Н.Ю., № 5 (28), № 2 (16)  
 Ляхова К.Н., № 4 (71)  
 Ляшедько С.П., № 4 (56)  
 Машковский Е.В., № 2 (69)  
 Меденков А.А., № 1 (24)  
 Медникова Е.И., № 1 (37), № 4 (44)  
 Медникова О.И., № 6 (76)  
 Мирзоев Т.М., № 5 (5), № 6 (54)  
 Митрикас В.Г., № 1 (12), № 2 (29), № 3 (42)  
 Молоканов А.Г., № 4 (71)  
 Морева О.В., № 2 (48)  
 Морева Т.И., № 2 (48)  
 Морозова Ю.А., № 5 (34), № 6 (7), № 6 (76)  
 Мотиенко А.И., № 2 (34), № 3 (13)  
 Мотин В.Г., № 1 (62)  
 Мухамедиева Л.Н., № 5 (62)  
 Нестеров В.Ф., № 2 (24), № 3 (48)  
 Ничипорук И.А., № 6 (37)  
 Новиков В.Е., № 5 (28)  
 Новиков В.Е., № 6 (33)  
 Новикова Н.Д., № 2 (65)  
 Новикова О.Н., № 3 (38)  
 Носовский А.М., № 5 (34), № 6 (33), № 6 (76)  
 Озеров Д.С., № 5 (62)

- Орлов О.И., № 1 (5), № 2 (10), № 4 (5),  
№ 4 (24), № 4 (50)  
Очков О.А., № 6 (86)  
Панасюк М.И., № 1 (12)  
Пасекова О.Б., № 2 (48)  
Пастухова И.В., № 2 (69)  
Пашенко П.С., № 4 (61)  
Переведенцев О.В., № 2 (10), № 4 (24),  
№ 6 (86)  
Перевезенцев А.А., № 6 (61)  
Петрова И.О., № 6 (54)  
Печеркин В.Я., № 2 (65)  
Плахов Н.Н., № 4 (61), № 3 (69)  
Поддубко С.В., № 6 (7)  
Поляков А.В., № 2 (34), № 2 (42), № 2 (10),  
№ 3 (13), № 5 (19)  
Поляков М.В., № 1 (5)  
Попова И.И., № 4 (50), № 5 (19)  
Потапов А.Н., № 2 (5)  
Потапов М.Г., № 4 (34)  
Ратушный А.Ю., № 6 (45)  
Ревякин Ю.Г., № 4 (50)  
Репенкова Л.Г., № 2 (42), № 5 (19)  
Ронжин А.Л., № 2 (34)  
Руденко Е.А., № 3 (38)  
Самарин Г.И., № 1 (5)  
Сафонов Л.В., № 2 (69)  
Северюхин Ю.С., № 4 (71)  
Семенов Д.Г., № 5 (53)  
Семенцов В.Н., № 2 (60)  
Сенчик К.Ю., № 3 (13)  
Сервули Е.А., № 6 (33)  
Сидорин Г.И., № 5 (62)  
Синельников С.Н., № 6 (50)  
Скедина М.А., № 3 (73), № 4 (34)  
Сливина Л.П., № 3 (62)  
Смирнов И.А., № 5 (58)  
Смирнов И.А., № 6 (76)  
Смоленская Т.С., № 5 (58), № 6 (76)  
Солдатов П.Э., № 5 (58), № 6 (76)  
Соловьева З.О., № 3 (73), № 6 (7)  
Сорокина Л.А., № 3 (69), № 4 (66)  
Степанова С.И., № 2 (24), № 3 (48)  
Суполкина Н.С., № 3 (28)  
Счастливец Д.В., № 1 (48)  
Сычев В.Н., № 1 (5), № 1 (37), № 4 (17),  
№ 4 (44)  
Текуцкая Е.Е., № 1 (56)  
Тихомиров А.А., № 1 (68)  
Трифонов С.В., № 1 (68)  
Тыганов С.А., № 6 (54)  
Тюрин-Кузьмин А.Ю., № 5 (58), № 6 (76)  
Усанова Н.А., № 5 (34), № 6 (7)  
Усов В.М., № 2 (34), № 3 (13)  
Уськов К.В., № 5 (39)  
Утина Д.М., № 4 (71)  
Ушакова С.А., № 1 (68)  
Файхтингер Е.Л., № 4 (28)  
Филатова А.В., № 1 (37)  
Фомина Е.В., № 5 (28), № 2 (16), № 5 (39)  
Хорошева Е.Г., № 2 (29)  
Цетлин В.В., № 1 (12)  
Цыганков О.С., № 2 (65)  
Чекалина А.И., № 3 (28)  
Чельная Н.А., № 1 (62)  
Черногоров Р.В., № 2 (10)  
Чистов С.Д., № 4 (56)  
Чистоходова С.А., № 6 (37)  
Чичиков А.А., № 6 (50)  
Чмыхова Е.В., № 6 (19)  
Чунтул А.В., № 5 (47)  
Шалина О.С., № 5 (23)  
Шафиркин А.В., № 1 (12)  
Швед Д.М., № 3 (28)  
Шенкман Б.С., № 1 (43), № 5 (5), № 6 (54)  
Шешегов П.М., № 3 (62)  
Штемберг А.С., № 6 (61)  
Шубралова Е.В., № 2 (65)  
Шулагин Ю.А., № 5 (58), № 6 (76)  
Шуртакова А.К., № 6 (61)  
Шуршаков В.А., № 1 (12)  
Юсупова А.К., № 3 (28)  
Якубец Д.А., № 6 (45)  
Ярманова Е.Н., № 1 (5)  
Яснецов В.В., № 1 (62)  
Яснецов В.В., № 1 (62), № 3 (5) № 6 (70)  
Яснецов Вик.В., № 1 (62), № 3 (5), № 6 (70)

---

Редколлегия журнала сердечно поздравляет  
с юбилейными датами сотрудников ИМБП:

*Анохину Лидию Дмитриевну*

*Берсеневу Азалию Павловну*

*Виноградову Лидию Алексеевну*

*Галичия Виктора Алексеевича*

*Гурьеву Тамару Сергеевну*

*Микоса Константина Николаевича*

*Митрикаса Виктора Георгиевича*

*Назарова Николая Михайловича*

*Смирнова Игоря Алексеевича*

*Чиркова Алексея Федоровича*

*Шенкмана Бориса Стивовича*

*Халанцева Олега Анатольевича*

*Шишкину Татьяну Николаевну*

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!