

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
Жданыко И.М., д.м.н.
Козловская И.Б., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Котовская А.Р., д.м.н., профессор
Никольский Е.Е., д.м.н., профессор, академик РАН
Островский М.А., д.б.н., профессор, академик РАН
Розанов А.Ю., д.г.-м.н., профессор, академик РАН
Рубин А.Б., д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН
Залуцкий И.В., д.б.н., профессор, член-корреспондент НАНБ (Беларусь)
Крышталь О.А., д.б.н., профессор, академик НАНУ (Украина)
Макашев Е.К., д.б.н., профессор, член-корреспондент АНРК (Казахстан)
Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)
Gharib C., Ph.D., professor (France)
Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

2019 Т. 53 № 2

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, 2019
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2019

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
Полные тексты статей доступны в базе данных РИНЦ (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
Секретарь: Муромцева Т.С., тел.: 8 (499) 195-65-12, эл. почта: arhiv@imbp.ru

Сдано в набор 05.04.2019
Подписано в печать 22.04.2019
Формат 60 × 84 1/8
Гарнитура Tahoma
Печать офсетная
Усл. печ. л. 11,85
Тираж 180 экз
Заказ № ...

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

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Леванов В.М., Переведенцев О.В., Орлов О.И., Черногоров Р.В. Внекорабельная деятельность на поверхности Луны в условиях длительных экспедиций: предварительная оценка дополнительных рисков для здоровья и роль телемедицинских систем в их минимизации

5

Levanov V.M., Perevedentsev O.V., Orlov O.I., Chernogorov R.V. Extra-vehicular activity on the lunar surface during long expeditions: a preliminary assessment of additional health risks and the role telemedicina systems to minimize them

Котровская Т.И., Бубеев Ю.А., Счастливцева Д.В. Влияние ксенона на посттравматические следы памяти

13

Kotrovskaya T.I., Bubeev Yu.A., Schastlivtseva D.V. Xenon effect on posttraumatic trace memories

Шенкман Б.С., Козловская И.Б. Физиологические основы низкочастотной электростимуляции мышц, перспективного средства профилактики саркопении и гипогравитационной атрофии

21

Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B. Physiological basis of the low-frequency electromyostimulation, the promising countermeasure against sarcopenia and hypogravity-induced muscle atrophy

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Степанова С.И., Королёва М.В., Нестеров В.Ф., Суполкина Н.С., Галичий В.А., Карпова О.И. Оценки режима труда и отдыха российских членов экипажей Международной космической станции 40/41–53/54 по данным полетного мониторинга

29

Stepanova S.I., Koroleva M.V., Nesterov V.F., Supolkina N.S., Galichiy V.A., Karpova O.I. Evaluations of the work–rest schedule of the Russian members of International space station crews 40/41–53/54 based on the flight monitoring data

Пономарев С.А., Шульгина С.М., Калинин С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Орлова К.Д., Кутько О.В., Садова А.А. Состояние системы сигнальных образраспознающих рецепторов семейства Toll-like-моноцитов и гранулоцитов человека во время 21-суточной «сухой» иммерсии без средств профилактики

36

Ponomarev S.A., Shulguina S.M., Kalinin S.A., Antropova E.N., Rykova M.P., Orlova K.D., Kutko O.V., Sadova A.A. Condition of the system of recognition and signaling Toll-like receptors of human monocytes and granulocytes during 21-day dry immersion without countermeasures

Шмарина Г.В., Ершова Е.С., Вейко Н.Н., Пономарев С.А., Кутько О.В., Садова А.А., Беккер А.А., Умрюхин П.Е., Костюк С.В. Активность ДНКазы I крови, концентрация внеклеточной ДНК и уровень 8-оксо-дезоксигуанозина в геномной ДНК как маркеры стресса при гиподинамией и депривации сна

43

Shmarina G.V., Ershova E.S., Veiko N.N., Ponomarev S.A., Kutko O.V., Sadova A.A., Bekker A.A., Umryukhin P.E., Kostyuk S.V. Blood DNase I activity, cell-free DNA concentrations and 8-oxo-deoxyguanosine content in genomic DNA samples as stress markers in hypodynamia and sleep deprivation

Лебедева С.А., Швед Д.М., Гущин В.И. Предварительные результаты изучения функционального состояния человека-оператора методом анализа акустических характеристик речи в условиях воздействия моделируемых факторов космического полета

50

Lebedeva S.A., Shved D.M., Gushchin V.I. Preliminary results of studying the functional state of human operator using acoustic analysis of speech in spaceflight simulated environment

- Еськов К.Н. Влияние гендерного фактора на качество групповой взаимозависимой операторской деятельности в эксперименте с непродолжительной камерной изоляцией **57** Es'kov K.N. Effect of the gender factor on the quality of group interdependent operator activities a short-term chamber isolation
- Иванова С.М., Лабетская О.И., Анисимов Н.А., Максимов Г.В., Паршина Е.Ю., Юсипович А.И. Морфобioхимические показатели эритроцитов и состояние гемопорфиринов гемоглобина у обследуемых в динамике кратковременной изоляции в гермообъеме **62** Ivanova S.M., Labetskaya O.I., Anisimov N.A., Maksimov G.V., Parshina E.Yu., Yusipovich A.I. Erythrocyte morphobiochemical indices and hemoglobin hemoporphyrins in test-subjects in the course of a short-term chamber isolation
- Суполкина Н.С., Юсупова А.К., Швед Д.М., Чекалина А.И., Саранцев С.В., Гущин В.И., Файхтингер Е.Л. Коммуникативное поведение экипажа при общении с Центром управления в эксперименте SIRIUS-17 **68** Supolkina N.S., Yusupova A.K., Shved D.M., Chekalina A.I., Sarantsev S.V., Gushchin V.I., Feichtinger E.L. Communicative behavior of the crew during contacts with the Mission control center in experiment Sirius-17
- Белова С.П., Мочалова Е.П., Шенкман Б.С., Немировская Т.Л. Роль HDAC1 в регуляции экспрессии ключевых E3-убиквитинлигаз при функциональной разгрузке m. soleus крыс **74** Belova S.P., Mochalova E.P., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L. Role of HDAC1 in regulation of key E3-ubiquitin ligase expression under functional unloading of rat's m. soleus
- Усик М.А., Бирюков Н.С., Жданкина Ю.С., Огнева И.В. Организация цитоскелета в яичниках мышей после 23-суточного антиортостатического вывешивания **79** Usik M.A., Biryukov N.S., Zhdankina Yu.S., Ogneva I.V. Organization of mice ovary cytoskeleton after 23-day head-down suspension
- Беркович Ю.А., Очков О.А., Переведенцев О.В., Буряк А.А. Выбор алгоритмов адаптивной оптимизации фотосинтеза растений для космических оранжерей **85** Berkovich Yu.A., Ochkov O.A., Perevedentsev O.V., Buryak A.A. Selection of algorithms for adaptive optimization of plant photosynthesis in space greenhouses
- Кузьмина А.Ю., Катаман Е.А. Виды ограничений в действии медицинских сертификатов и отметок в медицинских заключениях пилотов гражданской авиации **93** Kuzmina A.Yu., Kataman E.A. Types of limitations for validity of commercial pilot medical certificate and records in medical reports

Методики

Methods

- Алёхин М.Д., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Методики анализа паттернов дыхания при бесконтактном мониторинге психофизиологических состояний операторов эргатических систем **99** Alekhin M.D., Bogomolov A.V., Kukushkin Yu.A. Methods for analysis of respiratory patterns during non-contact monitoring of psychophysiological states of ergatic systems operators

ОБЗОРЫ

УДК 615.035.1

ВНЕКОРАБЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НА ПОВЕРХНОСТИ ЛУНЫ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНЫХ ЭКСПЕДИЦИЙ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РОЛЬ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ В ИХ МИНИМИЗАЦИИ

Леванов В.М.^{1, 2}, Переведенцев О.В.¹, Орлов О.И.¹, Черногоров Р.В.¹

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

²Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, г. Нижний Новгород

E-mail: chernogorov_rv@mail.ru

Перспективными планами освоения Луны предусматривается выполнение пилотируемых полетов на окололунную орбиту, посадку на ее поверхность, строительство напланетных баз.

В настоящее время накоплен значительный опыт внекорабельной деятельности (ВКД) на низкой околоземной орбите (НОО) экипажей советских, российских, американских, китайских космических кораблей и орбитальных станций, включая Международную космическую станцию, а также работ на поверхности Луны и на трассе полета «Луна – Земля» астронавтов США по программе «Аполлон». В научной литературе достаточно подробно проанализированы особенности жизнедеятельности и работы космонавтов и астронавтов в открытом космосе, рассмотрены медико-биологические аспекты ВКД, различные нештатные ситуации.

Во время перспективных длительных лунных экспедиций условия работы экипажей вне герметических объемов будут существенно отличаться от тех, с которыми сталкиваются космонавты в открытом космосе. Освоение поверхности Луны требует разработки дополнительного комплекса медицинских, профилактических, организационных и технологических мероприятий, в том числе на современном этапе реализации программы.

В данной статье на основе анализа доступной литературы рассмотрены потенциальные риски для здоровья космонавтов при проведении работ на поверхности Луны с учетом известных и предполагаемых факторов физического, техногенного, химического, психологического и медико-биологического характера, а также возможные пути их предотвращения или минимизации. Для медицинского обеспечения ВКД на поверхности Луны целесообразно создание интеллектуальной телемедицинской системы, позволяющей повысить автономность принятия и реализации решений по предотвращению развития и купированию различных медицинских ситуаций для сохранения здоровья и жизни членов лунных экспедиций.

Ключевые слова: внекорабельная деятельность, лунные экспедиции, поверхность Луны, риски для здоровья,

система медицинского обеспечения, интеллектуальная телемедицинская система.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 5–12.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-5-12

Целью работы было рассмотрение специфических рисков для здоровья при проведении внекорабельной деятельности на поверхности Луны в сравнении с работой в открытом космосе на низкой околоземной орбите и определение основных направлений их снижения путем использования информационных и телемедицинских технологий.

Термином «внекорабельная деятельность» (ВКД) обозначается сфера деятельности человека в открытом космическом пространстве: работы, выполняемые космонавтами на наружной поверхности космических объектов, в негерметичных отсеках, а в будущем – на поверхности иных планет и их спутников. ВКД определяется как реализация функциональных возможностей космонавта в скафандре за бортом космического объекта в рамках технологического процесса, включая его цели, средства и результаты [1].

ВКД является наиболее сложным, сопряженным с высокими рисками различной природы видом деятельности экипажей космических аппаратов (КА) при выполнении космических полетов (КП) [2].

В настоящее время ВКД используется в орбитальных полетах для проведения ремонтных работ, замены вышедших из строя узлов и агрегатов, наладочных операций, монтажа крупногабаритных конструкций, постановки научных экспериментов и испытаний новой космической техники [3, 4].

При осуществлении ВКД космонавт находится под воздействием повышенного потока космического излучения, который в иных условиях КП во многом снижается за счет защитных свойств оболочки КА. Условия работы в открытом безопорном пространстве требуют высоких энергозатрат для

выполнения работ, создают риски потери контакта с космическим аппаратом, что требует постоянной фиксации к элементам его поверхности, в свою очередь это приводит к повышенному психоэмоциональному напряжению, общему и локальному мышечному утомлению, микротравмам кожи рук, а работа в непосредственной близости от элементов конструкции и оборудования, установленного на внешней поверхности станции, порождает риск повреждения скафандра [5, 6].

Гипобарическая атмосфера скафандра с повышенным содержанием кислорода несет риски возникновения высотной декомпрессионной болезни в связи с переходами космонавта в помещения с различными характеристиками газовой среды и давления. К этому необходимо добавить техногенные риски в системах жизнеобеспечения, связи, связанные с отказами оборудования, возможными потерями инструментов и различных деталей при выполнении работ в беспорядочном пространстве [4, 7–9].

Все 225 космонавтов и астронавтов разных стран, совершивших ВКД на момент подготовки данной статьи, суммарно провели в открытом космосе около 180 сут, в основном от 4 до 7 ч за один выход [10].

В 1969–1972 гг. ВКД с выходом на лунную поверхность осуществили 12 американских астронавтов программы «Аполлон» с общим временем пребывания экипажей посадочных модулей из 2 человек непосредственно на поверхности Луны 81 ч, т.е. в среднем – 13,5 часа на 1 члена экипажа, а в полете «Аполлона-17» – по 22,1 часа [11, 12].

При сравнении этих данных обращает внимание, что если в орбитальных полетах доля ВКД составляет менее 1 % от общего бюджета времени КП, то при лунных экспедициях она заняла более 25 % общего времени пребывания на Луне (80,5 из 300,2 часа).

Ряд исследователей предполагают, что время ВКД для каждого участника напланетной экспедиции будет составлять около 24 ч в неделю, т.е. около 15 % общего бюджета времени экспедиции [7]. Можно предположить, что продолжительность выходов будет стремиться к максимально возможной по техническим и физиологическим ресурсам, т.е. приближаться к 8 ч, а с учетом использования луноходов и времени пребывания в их гипобарической атмосфере – до суток и более.

Изменится сама парадигма ВКД – если на низкой околоземной орбите (НОО) это важная, но достаточно эпизодическая деятельность, связанная с регламентными, ремонтными работами, монтажом оборудования, установкой приборов, сменой образцов, то на Луне исследования поверхности, строительные работы, работы на внешнем оборудовании (буровое, строительное, транспортное), с научными приборами (включая, например, астрономические наблюдения)

являются основными задачами и содержанием экспедиций. ВКД, по сути, превратится в подобие регулярных смен при вахтовом режиме работы.

С учетом небольшого экипажа (2–4 человека), приоритетного значения работ на поверхности, большого объема и разнообразия работ (разведка, строительство, развитие инфраструктуры комплекса, научные эксперименты, обслуживание оборудования и т.д.) продолжительность и частота ВКД, по-видимому, будет максимально возможной и лимитироваться только циклом подготовки скафандров, режимом труда и отдыха при интенсивной физической нагрузке и объемом иных необходимых работ внутри гермообъемов базы.

При проведении работ на лунной поверхности к дополнительным рискам, по сравнению с орбитальными полетами, включая ВКД на НОО, относятся:

- влияние повышенной космической радиации, обусловленная пребыванием за пределами радиационных поясов (галактические и солнечные космические лучи, радиационный фон лунного грунта);

- отсутствие магнитного поля Земли;

- гипогравитация (примерно в 6 раз ниже земной);

- нефизиологическая продолжительность лунных суток;

- особенности рельефа (пересеченная местность со скалами, кратерами, крутыми склонами, осыпями, камнями, трещинами и т.д.), возможность обвалов, падения камней, резкая смена условий освещенности, температурного режима;

- особенности лунного грунта как опорной поверхности при выполнении работ, «пешем» передвижении в скафандрах и перемещении на транспортных средствах;

- недостаточная изученность свойств лунной пыли как составляющей лунного грунта и возможного токсического и аллергенного воздействия пыли на организм человека при попадании в обитаемый гермообъем или в скафандр, а также ее влияние на исправность и срок службы скафандров, оборудования, в том числе медицинского, транспортных средств, средств связи, инструментов и т.д.;

- повышенная по сравнению с орбитальными полетами психологическая нагрузка на экипаж, потенциальная опасность стрессовых ситуаций, обусловленная напряженной, жестко регламентированной деятельностью и длительным пребыванием в скафандре, сопровождающейся повышенной опасностью вследствие совокупности естественных и техногенных факторов [9];

- значительное число выходов, их продолжительность, высокая частота, что суммарно можно обозначить, как значительное время пребывания вне напланетного комплекса на поверхности Луны (в скафандре) и при поездках в обитаемых луноходах;

- возможные нарушения среды обитания при недостаточно эффективной работе систем жизнеобеспечения, включая отклонения от нормы параметров газовой среды и микроклимата, превышение допустимых концентраций вредных токсических веществ в атмосфере, влияние гипобарической и гипероксической среды, повышение уровня микробной обсемененности покровных тканей человека и материала скафандра;

- интенсивная физическая нагрузка при работе в скафандре на поверхности Луны как вследствие условий передвижения по лунному грунту, так и в связи с выполнением различных работ, требующих высокой нагруженности различных групп мышц;

- возможность травм и воздействия различных физических и химических факторов во время многократных ВКД на ее поверхности;

- возможность техногенных инцидентов в виде отказов оборудования, техники при ВКД, включая скафандр и транспортное средство;

- ограниченность ресурсов, в том числе технических, медицинских, ресурсов жизнеобеспечения, продуктов питания, запасов воды и т.п.;

- значительная удаленность части ВКД от основной напланетной инфраструктуры;

- возможные периоды отсутствия связи с Центром управления полетами (ЦУП),

- невозможность экстренного возвращения на Землю в случае нештатных ситуаций.

В существующей системе медицинского обеспечения ВКД при орбитальных полетах данные медицинской телеметрии регистрируются и передаются в ЦУП, где осуществляется их анализ специалистами медицинской группы. Параллельно мониторируются данные телеметрии системы жизнеобеспечения скафандра.

В лунных экспедициях можно представить ряд ситуаций, при которых телемедицинских средств поддержки ЦУПа может оказаться недостаточно.

К ним относятся, например:

- проведение ВКД при отсутствии прямой радиовидимости (ввиду сложного рельефа – в скалистой местности, в кратерах, расщелинах и т.д.) и в зонах отсутствия связи через спутники-ретрансляторы;

- потеря связи (неисправность приемно-передающей аппаратуры скафандра);

- «человеческий фактор» – несвоевременное реагирование оператора вследствие усталости, снижения внимания, высокой информационной нагрузки;

- сверхбыстрое развитие критической ситуации.

При проведении работ на удалении от напланетной базы, медицинские риски существенно возрастают из-за самой удаленности, невозможности быстрого возвращения, возможных перебоев связи, трудно прогнозируемых техногенных инцидентов, связанных с возникновением неисправностей

транспортного средства, инструментов, оборудования, в том числе систем жизнеобеспечения скафандра и лунохода, потери ориентации, сходов с маршрута, проблем, связанных с «рельефными» рисками, описанными выше, нарушений циклограмм операций и общего времени ВКД.

Указанные факторы и риски должны быть отражены при проектировании перспективных телемедицинских средств сбора и обработки медицинской информации членов экипажа. Большинство из описанных ситуаций отражает уровень автономности, которая будет возрастать по мере совершения все более дальних космических полетов относительно НОО.

Поэтому принципиальными отличиями медицинского обеспечения при ВКД на поверхности Луны, по-видимому, будут:

- возможность гибкого перераспределения функций между различными операторами в зависимости от ситуации и условий связи;

- дополнительные, по сравнению с ВКД на НОО, регистрируемые параметры, обусловленные отличиями условий ВКД на поверхности Луны и видами выполняемых работ;

- объединение данных о функциональном состоянии космонавта, выполняющего ВКД, и данных функционирования автономной системы жизнеобеспечения (АСЖО) скафандра, и их интегральная оценка;

- интеллектуальный анализ данных, включая как события (текущие значения параметров), так и тренды (тенденции изменений параметров и их сочетаний);

- использование персональной медицинской информации из базы данных, включающей результаты медосмотров, тренировок, предыдущих полетов;

- возможность автономного анализа и оценки состояния космонавта в носимом блоке с применением как изначально заданных алгоритмов, так и технологий искусственного интеллекта (рис. 1).

Для обеспечения возможности одновременного мониторинга нескольких участников ВКД, находящихся в различных условиях (на поверхности Луны, в лунной базе, в луноходе и т.п.), требуется использование системы поддержки принятия решений (СППР), которая бы в автоматическом режиме обеспечивала контроль и реакцию на угрозы здоровью космонавтов. Однако вопрос, где должна размещаться эта СППР, не так тривиален, как это считается до сих пор. При размещении ее в ЦУП, она окажется бесполезной при нарушении связи с космонавтом. Подобные проблемы будут возникать и при размещении ее на лунной базе, в луноходе и т.п.

В настоящее время оптимальным представляется применение технологии «fog computing», так называемых туманных вычислений, в рамках которой вычислительные мощности перераспределяются среди всех участников вычислительной сети [13,

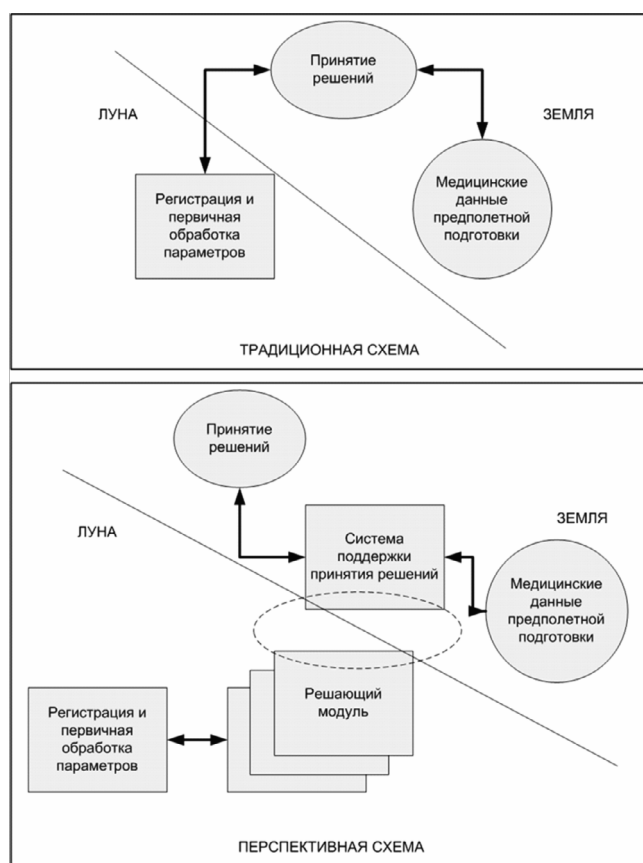


Рис. 1. Сопоставление блок-схем телемедицинской поддержки ВКД

14]. Часть СППР будет перенесена непосредственно в скафандр космонавта в виде решающих модулей, часть будет размещена в лунной базе или окололунной орбитальной станции, часть – в ЦУП.

В зависимости от условий связи контроль и мониторинг медицинских данных будет осуществляться не только наземной группой ЦУП, но и космонавтами (операторами), находящимися в окололунной орбитальной станции либо во взлетно-посадочном модуле, напланетной базе, в луноходе, и информацию необходимо будет распределять по сети между всеми участниками. Следует отметить, что распределение функций и дублирование регистрации параметров применялось еще при первых выходах в открытый космос [15].

Космонавт, осуществляющий ВКД, должен быть по возможности связан со всеми участниками системы контроля. На каждом этапе ВКД определяются приоритеты диспетчеризации за одним из звеньев, но при изменении ситуации (например, сбоях связи) они должны гибко меняться в автоматическом режиме, а при полном отсутствии связи функции контроля, анализа и оценки медицинских данных должен полностью выполнять автономный носимый блок космонавта.

Необходимо также учитывать, что при увеличении частоты и длительности ВКД также возрастает и нагрузка на операторов ЦУП, в результате чего могут возникать ошибки, например, пропуск события или позднее выявление тренда. Это также можно квалифицировать как медицинский риск, минимизация которого возможна за счет автоматизированной интеллектуальной обработки информации.

Очевидно, что основной набор параметров жизнедеятельности и соответственно регистрирующих их датчиков, при ВКД останется неизменным – это параметры электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела, мониторинг энерготрат.

Однако помимо регистрации традиционных параметров, представляется целесообразным добавить датчики, позволяющие регистрировать двигательную активность – акселерометры, гироскопы, датчики давления и т.п., что связано с высокой статической и динамической нагрузкой на мышечный аппарат из-за изменений кинематики движения космонавта на поверхности Луны вследствие самой гипогравитации, составляющей 0,16 земной, смещения центра тяжести космонавта из-за конструкции скафандра, недостаточного сцепления подошв с грунтом, что определяет позу и способ передвижения, вносит ограничения при передвижении по склонам и другим неровностям рельефа. По крайней мере, эти параметры полезно измерять в первых экспедициях, что позволит уточнить требования к скафандрам и оборудованию, разработать рекомендации по технологиям выполнения рабочих операций при ВКД и т.д.

Высокие физические нагрузки, особенно при повторных длительных выходах на поверхность, могут приводить к нарастанию общей усталости, уменьшению функциональных резервов организма, развитию различных острых патологических состояний. В связи с этим возможно дополнение существующего набора методами донозологической диагностики, оценки адаптации организма, например, основанными на анализе вариабельности ритма сердца [16].

Данные, получаемые во время ВКД, могут быть разделены на 2 блока: для оперативного анализа и для отсроченного анализа и пополнения базы данных (что подразумевает введение их непрерывной записи во время ВКД с последующим экспортом в базу данных ЦУП). Следует отметить, что необходимые сведения из этой базы данных будут передаваться в электронную медицинскую карту космонавта и храниться в ней в течение установленных законодательством сроков.

Для комплексного интеллектуального анализа целесообразно объединить эти данные с информационными потоками, поступающими с АСЖО скафандра, включая контроль текущих параметров

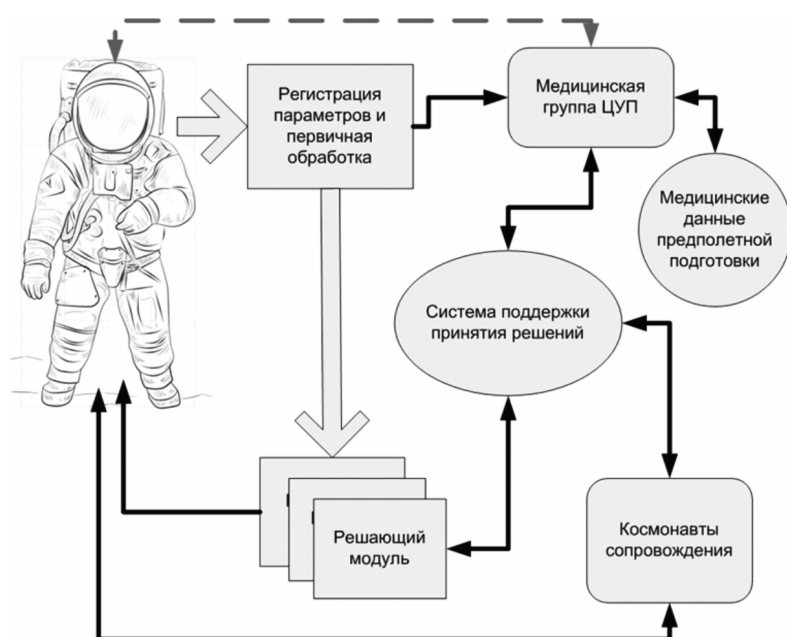


Рис. 2. Организационно-техническая модель ИТМС при обеспечении ВКД

(газовой среды, давления, температуры) и контроль остатков ресурсов АСЖО. Это позволит более объективно видеть изменения ситуации, понимать ее причины, расширит возможности оперативного принятия решений по парированию неблагоприятных для состояния космонавта изменений.

Медицинское сопровождение должно осуществляться с применением интеллектуальных телемедицинских технологий, принципы которых более подробно рассмотрены в работе [17]. Интеллектуальная обработка данных подразумевает анализ не только событий, но и тенденций изменения параметров (трендов), сигнализирующих о нарастании рисков вреда здоровью космонавта, включая эндогенные (уровень энерготрат, состояние организма по регистрируемым параметрам) и экзогенные факторы (параметры АСЖО, характер работ).

Интеллектуальному анализу могут также подлежать различные характеристики, регистрируемые по аудио- и видеоканалам: особенности речи, характер докладов, движений, темп выполнения рабочих операций и т.д.

В процессе интеллектуального анализа данные, получаемые в режиме реального времени во время ВКД, будут анализироваться не только по жестко заданным алгоритмам, но и сравниваться с персональными данными космонавта, типичными параметрами организма, типами реакций на различные виды нагрузок, полученными во время предполетных осмотров, тренировок, в предыдущих КП и эпизодах ВКД, а также при обследованиях в условиях лунной базы между ВКД. Персональные медицинские данные

будут заноситься в специальную базу данных, которая будет функционировать в ЦУП, а во время конкретного выхода на поверхность должна быть доступна всем его операторам (рис. 2).

Таким образом, основу предлагаемой телемедицинской системы будет составлять «интеллектуальный» контур, позволяющий обрабатывать информацию в режиме реального времени и выдавать рекомендации как специалистам ЦУПа, так и сопровождающим выход космонавтам-операторам, а также непосредственно космонавту, осуществляющему ВКД. Его наличие позволит повысить автономность и безопасность космонавтов во время работ на поверхности Луны.

Перспективная интеллектуальная телемедицинская система (ИТМС) помимо существующих блоков регистрации и телекоммуникаций будет дополнительно иметь модули обработки информации и решающий модуль. Для того чтобы система могла успешно работать и при сбоях связи в скафандр космонавта должны

быть интегрированы модули обработки, решающие модули и компоненты СППР.

Модули регистрации и обработки информации предназначены для фильтрации и нормирования сигналов, восстановления данных и выполнения других рутинных операций с поступающей информацией в реальном времени. Поток данных от этих модулей будут поступать как в медицинскую группу ЦУП, так и космонавтам, входящим в состав экспедиции.

При выявлении состояний (событий или трендов), представляющих опасность для здоровья космонавтов, и на основании медицинских данных, полученных во время предполетной подготовки, эти специалисты вносят коррективы в режим работы. По-прежнему, если оператор любого уровня обнаруживает ситуацию, угрожающую здоровью космонавта во время ВКД, он в соответствии с регламентом связывается с ним и корректирует его действия.

Решающие модули являются компонентами СППР. В их задачи входит выявление ситуации и трендов, сигнализирующих о возрастании рисков вреда здоровью космонавта. Их создание и функционирование будет основано на методах машинного обучения [18, 19], технологиях искусственного интеллекта [20], общей модели распределения функций управления между человеком в космосе, «машиной» и рекомендациями наземных служб [21], пациент-центрированной телемедицины [22, 23].

Контроль выхода параметра за допустимые границы и выявление трендов являются простейшими алгоритмами контроля. Однако дополнение этих

алгоритмов методами нечеткой логики позволит сделать их более гибкими и адаптивными к реальным ситуациям ВКД. Работа с комбинациями параметров позволит обнаруживать ошибки, возникающие при регистрации данных, а также выявлять более сложные факты. Одним из инструментов для этого являются искусственные нейронные сети [19, 20].

Если в результате работы решающих модулей выявляются признаки возрастания рисков, решающий модуль должен оповестить медицинскую группу ЦУП и космонавтов на лунной базе. Если в течение заданного времени никакой реакции не последует, решающий модуль может принять решение проинформировать о возрастании риска непосредственно космонавта, проводящего работы на поверхности Луны.

В перспективе в решающий модуль могут быть интегрированы системы активного медикаментозного и немедикаментозного воздействия на организм (например, при травмах, баротравмах, болевом шоке, резких колебаниях артериального давления, гипертермии и т.д.), однако на данном этапе это представляет отдельную сложную инженерную и медицинскую задачу.

Выводы

1. Медицинское обеспечение ВКД при лунных экспедициях является проблемой, требующей решения комплекса технических, телекоммуникационных, медицинских и организационных вопросов.

2. ВКД в условиях Луны сопровождается рисками для здоровья, часть которых является специфическими, включая радиацию, гипомagnetизм, гипогравитацию, физические и химические свойства лунного грунта, особенности рельефа поверхности, а также обусловленные частотой и продолжительностью ВКД, характером работ, удаленностью ВКД от базы и длительностью возвращения на Землю в критических ситуациях.

3. Вследствие проведения ВКД на различном расстоянии от лунной базы, включая значительное удаление от основной инфраструктуры, необходимо изменение схемы медицинского обеспечения внекорабельной деятельности по сравнению с ВКД на НОО, с применением автономных компонентов.

4. Принципиальным является переход на концепцию интеллектуальной телемедицинской системы, основанную на гибких алгоритмах машинной диагностики, самообучения и выработке рекомендаций с учетом как оперативной информации, получаемой во время ВКД, так и персональных медицинских данных космонавтов.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН, раздел 65.1.

Список литературы

1. Цыганков О.С. Пятидесятилетие внекорабельной деятельности // Косм. техника и технологии. 2015. № 1 (8). С. 3–16.
Tsygankov O.S. Fiftieth anniversary of extravehicular activity // Kosmicheskaya tekhnika i tekhnologii. 2015. № 1 (8). С. 3–16.
2. Цыганков О.С. Трудовая деятельность в беспорочном пространстве // Полет. 2012. № 3. С. 3–12.
Tsygankov O.S. Labor activity in unsupported space // Polet. 2012. № 3. Р. 3–12.
3. Бабайцев А.В., Бабайцев Д.В. Анализ эффективности внекорабельной деятельности на Российском сегменте Международной космической станции и пути ее повышения // Изв. Тульского государственного университета. Технические науки. 2017. № 12-2. С. 66–77.
Babaytsev A.V., Babaytsev D.V. Analysis of effectiveness of extravehicular activity on the Russian segment of the International space station and ways of its improvement // Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskie nauki. 2017. № 12-2. Р. 66–77.
4. Катунцев В.П., Осипов Ю.Ю., Филипенков С.Н. и др. Российский опыт медицинского обеспечения внекорабельной деятельности космонавтов, проведенной с борта Международной космической станции в 2001–2015 гг. // Медицина экстремальных состояний. 2016. №1 (55). С. 8–18.
Katuntsev V.P., Osipov Yu.Yu., Filipenkov S.N. et al. Russian experience in medical support of extravehicular activity of cosmonauts carried out from the International space station in 2001–2015 // Meditsina ekstremal'nykh sostoyaniy. 2016. №1 (55). Р. 8–18.
5. Григорьев А.И., Осипов Ю.Ю., Самарин Г.И. Медицинское обеспечение внекорабельной деятельности космонавтов // Вестн. Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 85. № 4. С. 291–298.
Grigoriev A.I., Osipov Yu.Yu., Samarin G.I. Medical support of extravehicular activity of cosmonauts // Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2015. V. 85. № 4. Р. 291–298.
6. Степанова С.И., Катунцев В.П., Осипов Ю.Ю., Галичий В.А. Частота сердечных сокращений и энерготраты при выполнении внекорабельной деятельности в разное время суток // Авиакосм. и экол. мед. 2013. Т. 47. № 2. С. 9–13.
Stepanova S.I., Katuntsev V.P., Osipov Yu.Yu., Galichiy V.A. Heart rate and energy expenditures while performing extravehicular activity at various times of the day // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2013. V. 47. № 2. Р. 9–13.
7. Уйба В.В., Ушаков И.Б., Сапечский А.О. Медико-биологические риски, связанные с выполнением дальних космических полетов // Медицина экстремальных состояний. 2017. № 1. С. 43–64.
Uyba V.V., Ushakov I.B., Sapetskiy A.O. Medical and biological risks associated with the implementation of long-range space flights // Meditsina ekstremal'nykh sostoyaniy. 2017. № 1. Р. 43–64.

8. Barer A.S. EVA medical problems // *Acta Astronaut.* 1991. V. 23. P. 187–193.
9. Богдасhevский Р.Б., Соловьёв А.Я., Соловьёва И.Б. Психологический анализ внекорабельной деятельности и подготовки космонавтов к работам в открытом космосе // *Вестн. Международной Академии проблем человека в авиации и космонавтике.* 2013. № 1 (42). [Электронный ресурс] URL: http://www.hpvestnik.ru/index.php?razdel=state_5 (дата обращения: 02.12.2018).
- Bogdashinsky R.B., Soloviev A.Ya., Solovieva I.B. Psychological analysis of extravehicular activity and cosmonaut training for work in outer space // *Vestnik Mezhdunarodnoy Akademii problem cheloveka v aviatsii i kosmonavtike.* 2013. № 1 (42). [Electronic resource] URL: http://www.hpvestnik.ru/index.php?razdel=state_5 (application date: 02.12.2018).
10. Сайт «Эпизоды космонавтики» [Электронный ресурс]. URL: [<http://epizodsspace.airbase.ru/statistika/statvkd.html>] (дата обращения: 02.12.2018).
- The website «Ehpizody kosmonavtiki» [Electronic resource]. URL: [<http://epizodsspace.airbase.ru/statistika/statvkd.html>] (application date: 02.12.2018).
11. Johnston R.S., Dietlein L.F., Berry Ch.A. Biomedical results of Apollo. NASA. Washington, D.C., 1975.
12. Schmitt H.H. Return to the Moon: exploration, enterprise, and energy in the human settlement of space. Springer, 2006.
13. Проферансов Д.Ю., Сафонова И.Е. К вопросу о туманных вычислениях и интернете вещей // *Образовательные ресурсы и технологии.* 2017. № 4 (21). С. 30–39.
- Proferansov D.Yu., Safonova I.E. On the issue of foggy computing and the Internet of things // *Obrazovatel'nye resursy i tekhnologii.* 2017. № 4 (21). P. 30–39.
14. Дворников А.А. Туманные вычисления и беспроводные сенсорные сети // *Науч.-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых специалистов НИУ ВШЭ. Материалы конференции.* М., 2014. С. 52–54.
- Dvornikov A.A. Foggy computing and wireless sensor networks // *Scientific and technical conference of students, postgraduates and young specialists of HSE. Proc. of conference.* Moscow, 2014. P. 52–54.
15. Какурин Л.И., Егоров А.Д., Зеренин А.Т., Баевский Р.М. Медицинский контроль и прогнозирование состояния космонавтов во время полетов // *Космические полеты на кораблях «Союз».* М., 1976. С. 117–161.
- Kakurin L.I., Egorov A.D., Zelenin A.T., Baevsky R.M. Medical monitoring and forecasting the state of the astronauts during flights // *Space flights on «Soyuz» spacecraft.* Moscow, 1976. P. 117–161.
16. Методы и приборы космической кардиологии на борту Международной космической станции: Монография / Р.М. Баевский, О.И. Орлов, ред. М., 2016.
- Methods and devices of space cardiology onboard the International space station: Monograph / R.M. Baevsky, O.I. Orlov, eds. Moscow, 2016.
17. Григорьев А.И., Орлов О.И., Потапов А.Н. Концепция разработки системы телемедицинского обеспечения марсианской экспедиции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2005. Т. 39. № 4. С. 19–24.
- Grigoriev A.I., Orlov O.I., Potapov A.N. The concept of developing a system of telemedicine support for the Martian expedition // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2005. V. 39. № 4. P. 19–24.
18. Duda R.O., Hart P.E., Stork D.H. Pattern classification. 2nd ed. Wiley Interscience. 2000.
19. Переведенцев О.В., Орлов О.И., Леванов В.М. К вопросу о разработке интеллектуальных компонентов системы принятия решения для медицинского обеспечения межпланетных пилотируемых космических полетов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2018. Т. 52. № 4. С. 24–27.
- Perevedentsev O.V., Orlov O.I., Levantov V.M. On the development of intelligent components of the decision-making system for medical support of interplanetary manned space flights // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2018. V. 52. № 4. P. 24–27.
20. Гусев А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения // *Врач и информационные технологии.* 2017. № 3. С. 92–105.
- Gusev A.V. Perspectives of neural networks and deep machine learning in creating solutions for health care // *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2017. № 3. P. 92–105.
21. Калери А.Ю., Тюрин М.В. Антропоцентрический подход к процессу принятия автономных решений экипажем пилотируемого космического корабля // *Пилотируемые полеты в космос.* 2013. № 4 (9). С. 36–41.
- Kaleri A.Yu., Tyurin M.V. Anthropocentric approach to the process of Autonomous decision-making by the crew of a manned spacecraft // *Pilotiruemye polety v kosmos.* 2013. № 4 (9). P. 36–41.
22. Владимирский А.В., Лебедев Г.С. Телемедицина: Руководство. М., 2018.
- Vladimirsky A.V., Lebedev G.S. Telemedicine: Guide. Moscow, 2018.
23. Кудряшов Ю.Ю., Атьков О.Ю., Касимов О.В. Телемедицинская профилактика. Реабилитация и управление здоровьем: проблемы и решения // *Врач и информационные технологии.* 2016. № 2. С. 73–80.
- Kudryashov Yu.Yu., At'kov O.Yu., Kasimov O.V. Telemedicine prevention. Rehabilitation and health management: problems and solutions // *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2016. № 2. P. 73–80.

Поступила 05.03.2019

EXTRAVEHICULAR ACTIVITY ON THE LUNAR SURFACE DURING LONG EXPEDITIONS: A PRELIMINARY ASSESSMENT OF ADDITIONAL HEALTH RISKS AND THE ROLE TELEMEDICINE SYSTEMS TO MINIMIZE THEM

Levanov V.M., Perevedentsev O.V., Orlov O.I., Chernogorov R.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 5–12

The perspective plans of development of the Moon is stipulated pilot flights on circumlunar orbit and on its surface, including construction of planetary bases.

For years of a space age the mankind has saved up significant experience extravehicular activity (EVA) in a low circumterrestrial orbit of crews of the Soviet, Russian, American, Chinese spacecrafts and orbital stations, including International space station, and also works on surfaces of the Moon and on a line of flight «Moon – Earth» of USA astronauts under program «Apollo». In the scientific literature features of ability to live and work of cosmonauts and astronauts in a free space, including medical and biologic aspects EVA, including various supernumerary situations, and their influence on health are analyzed enough in details.

However during perspective long lunar expeditions of a condition and kinds of crews works outside of hermetic volumes will differ essentially from work in a free space onboard orbital stations as well as short-term outputs on a surface of the Moon in the flights which have been carried out in 60–70s of XX century, that objectively demands development of an additional complex of medical, preventive and technological actions, including at the present stage of realization of the program.

Authors of the article on the basis of the accessible literature analysis investigated potential risks for health at EVA and have made attempt to determine and systematize additional risks during work on a surface of the Moon in view of known and prospective factors physical, technical-origin, chemical, psychological, medical and biologic character, and also a direction of work on their prevention or minimization.

The special attention in system of medical maintenance EVA on a surface of the Moon is given to the intellectual telemedical systems, allowing to expand autonomy of acceptance and realization of decisions on prevention of development and Indemnification various medical situations and directed on preservation of health and life of lunar expeditions members.

Key words: extravehicular activity, lunar expeditions, a surface of the Moon, risks for health, system of medical maintenance, intellectual telemedical system.

УДК 612.821+159.953.34

ВЛИЯНИЕ КСЕНОНА НА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ СЛЕДЫ ПАМЯТИ

Котровская Т.И., Бубеев Ю.А., Счастливец Д.В.

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

E-mail: kotrovskia@imbp.ru

Представлено теоретико-экспериментальное исследование возможных механизмов воздействия ксенона на посттравматические следы памяти при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР). Применение авторами ингаляции ксенона при коррекции невротических расстройств, связанных со стрессом, у лиц опасных профессий продемонстрировало значительное снижение у них уровня тревоги. Понимание нейрофизиологических механизмов действия ксенона позволит увеличить эффективность лечения пациентов с ПТСР путем усиления эндогенных механизмов головного мозга, направленных на избавление от страха. Многие аспекты психотерапевтических методов лечения людей, которые широко используются в терапии ПТСР, фобий, панических и других тревожных расстройств, основаны на моделях формирования и устранения страха у грызунов, поскольку нейронные схемы, лежащие в основе реакции страха, чрезвычайно хорошо сохраняются среди видов млекопитающих. Выявленные в экспериментах на животных физиологические механизмы и нейронные схемы действия ксенона продемонстрировали как его прямое анксиолитическое, противотревожное действие, обусловленное усилением тормозных процессов и регуляцией нейрональной возбудимости нервной системы, так и опосредованное (подобное анксиолитическому) через механизмы памяти. Однако определение того, какие процессы памяти – реконсолидация и/или интеграция – запускаются после повторной ее активации во время процедур ингаляции ксенона, требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, тревожные расстройства, посттравматические следы памяти, процедуры ингаляции ксенона, реконсолидация, интеграция памяти, нейронные схемы страха, возбуждающие глутаматные NMDA-рецепторы, тормозные ГАМК-рецепторы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 13–20.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-13-20

Постоянный стресс напряженной профессиональной деятельности и критические инциденты, сопровождающиеся опасностью для жизни, массовыми человеческими жертвами и значительными материальными потерями, приводят к развитию дезадаптационных состояний у лиц опасных

профессий. При формировании системной реакции организма на такой стресс устанавливается прочная аффективная связь между пережитой в прошлом травматической ситуацией, связанной с неудачами и серьезным ущербом для самооценки, и постоянно возобновляющимися ситуациями, напоминающими об этом. Эмоционально-аффективный комплекс индивидом не осознается. Дезадаптивные поведенческие реакции зачастую отсрочены и могут провоцироваться стимулами, ассоциативно связанными с пережитой травматической ситуацией, но возможна и парадоксальная манифестация в спокойной обстановке, например, в госпитале и в санатории, под влиянием «ассоциаций по контрасту». Сложившиеся таким образом ассоциативные связи со временем только укрепляются. Психологическая коррекционная работа с пациентами, имеющими подобные расстройства, требует больших усилий и времени. Традиционным и достаточно эффективным подходом для коррекции негативных изменений психики личности является совмещение фармакотерапии и психотерапевтического воздействия, однако в силу разных причин у пациентов отмечается резистентность к проводимой терапии. Кроме того, у определенного числа лиц после перенесенного стресса, вызвавшего психотравму, формируется посттравматический синдром (ПТСР). Типичными признаками ПТСР считаются повторяющиеся переживания травмирующего события в навязчивых воспоминаниях, мыслях или кошмарах на фоне перевозбуждения, бессонницы и др. С этими симптомами часто связаны тревожность и депрессия, и не редкостью являются идеи самоубийства [1]. Исследования прогноза течения ПТСР свидетельствовали о том, что полное выздоровление наблюдалось у 30 %, стертые симптомы оставались у 40 %, средней степени тяжести расстройства сохранялись у 20 %, ухудшение наступало у 10 % пациентов [2].

В течение последних лет в ГНЦ РФ – ИМБП РАН проводились исследования по применению метода ингаляции ксенона для коррекции невротических, связанных со стрессом расстройств у лиц опасных профессий (летчиков, сотрудников силовых ведомств) [3, 4]. ГНЦ РФ – ИМБП РАН в 2010 г. Федеральной службой по надзору в сфере

здравоохранения и социального развития было выдано разрешение на применение новой медицинской технологии «Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки КсеМед». Показанием к использованию медицинской технологии является коррекция эмоциональных, поведенческих и вегетативных стресс-индуцированных расстройств. В клиническом санатории «Барвиха» в сотрудничестве с ГНЦ РФ – ИМБП РАН в течение последних 7 лет осуществлялись процедуры ингаляций ксенона у лиц разных возрастных категорий (20–90 лет) для лечения различного рода заболеваний, в частности тревожного профиля, значительный рост которых отмечается в последние годы. В результате исследований было показано, что из 3 измеренных показателей: уровня тревоги (по клинической шкале тревоги Гамильтона), интенсивности эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия пациентов (по Гиссенскому опроснику) и уровня депрессии (по опроснику депрессии Бека) – курс процедур ингаляции ксенона наиболее эффективно снижал именно уровень тревоги.

Обоснование возможности переноса результатов фундаментальных нейробиологических исследований механизмов действия ксенона в клинику ПТСР

Многие аспекты психотерапевтических методов лечения людей, которые широко используются в терапии ПТСР, панических расстройств, фобий и других тревожных расстройств, тесно связаны с моделями формирования и устранения страха у грызунов, поскольку нейронные схемы, лежащие в основе реакции страха, чрезвычайно хорошо сохраняются среди видов млекопитающих. Страх – адаптивный ответ на травматические события. В неугрожающих ситуациях происходит постепенное исчезновение воспоминаний о страхе, а неспособность погасить эти воспоминания составляют два ключевых симптома, связанных со страхом расстройств, таких, как фобия и ПТСР [5]. Ключевыми областями мозга, вовлеченными в формирование страха, являются гиппокамп, миндалина и префронтальная кора (ПФК) [6, 7]. Миндалины получают сенсорную информацию от окружающей среды и служат «центром» для отбора мотивов травматического опыта, она также связана с областями мозга, которые активируют множество последующих поведенческих реакций / симптомов страха [8, 9]. Гиппокамп имеет решающее значение для регулирования страха, обусловленного контекстом (окружающей обстановкой во время травматического события), и, как и ПФК, он также значительно модулирует активность миндалины [10].

В миндалине, гиппокампе и коре больших полушарий отмечается наибольшая плотность NMDA

(N-methyl-D-aspartate)-рецепторов, которым отводится особая роль в регуляции нейрональной возбудимости, синаптической пластичности и которые вовлечены в острые и хронические неврологические расстройства, психические заболевания [11].

Изучение биофизических механизмов действия ксенона показало, что последний способен ингибировать глутаматергическую передачу, значительно модулируя процессы нейрональной возбудимости и синаптической пластичности [12]. Обнаружено, что биологическое действие ксенона обусловлено в основном ограничением чрезмерной стимуляции NMDA глутаматных рецепторов в условиях эксцитотоксического стресса, более того, известно, что ксенон конкурирует с глицином, коагонистом активации NMDA-рецептора [13–16].

Анализ применения ксенона в медицине и результатов исследования его биологических эффектов *in vitro* и *in vivo* позволил предложить схему основных механизмов, лежащих в основе нейропротекторных свойств ксенона. Описан алгоритм блокировки ксеноном увеличения цитоплазматической концентрации кальция (из-за чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов), которая приводит к гибели клеток различными путями. Ксенон ингибирует эти каскады путем конкурентного связывания с глициновым сайтом рецепторов NMDA [17]. Также ксенон снижает NMDA-опосредованный синаптический ток и пластичность нейронов в базалатеральной миндалине и области CA1 гиппокампа [18, 19]. Был продемонстрирован нейропротекторный эффект ксенона, заключающийся в уменьшении ранних последствий нейронального повреждения головного мозга и микроглиального воспаления при моделировании субарахноидального кровоизлияния *in vivo*. Важно, что у животных, получавших ингаляции ксенона, наблюдалось менее выраженное невральное повреждение некоторых областей гиппокампа и меньшее количество клеток микроглии по сравнению с контрольной группой [20].

Весьма значимым с точки зрения экстраполяции результатов фундаментальных исследований в клинику ПТСР явилось изучение рецепторных механизмов блокады нембуталом возбуждающих глутаматных NMDA-рецепторов и стимуляции тормозных ГАМК-рецепторов медазепамом в условиях нахождения крысы в атмосфере на основе инертных газов. В этих экспериментах было показано, что нейтральные газы, в особенности ксенон, уменьшают потребление кислорода организмом животного за счет действия на NMDA и ГАМК-рецепторы и имеют такие же рецепторные механизмы блокады NMDA глутаматных рецепторов, как нембутал и стимуляции тормозных ГАМК-рецепторов, как медазепам. Таким образом, физиологический эффект ксенона заключался в том, что он ослаблял NMDA-рецепторное возбуждение и усиливал

ГАМК-ергическое торможение в нервной системе [21].

Исходя из вышеуказанного, можно предположить, что анксиолитический, антитревожный эффект ксенона может быть обусловлен усилением тормозных процессов в нервной системе и регуляцией ее нейрональной возбудимости.

NMDA-рецепторы играют важную роль в процессах обучения и памяти [22], следовательно, еще одним механизмом антитревожного эффекта ксенона может быть его влияние на процессы памяти.

Коллектив исследователей госпиталя McLean, крупнейшего психиатрического учреждения Гарвардской медицинской школы, Massachusetts [23] на модели ПТСР у грызунов изучил влияние ксенона на явление памяти, известное как реконсолидация – активный процесс, необходимый для восстановления и стабилизации первоначального следа активированной памяти. У самцов крыс вырабатывали условный эмоциональный отклик на контекст (экспериментальную камеру) и условный стимул (тон), а безусловным стимулом был удар электрического тока по лапкам. Выраженность реакции страха оценивали как процент замираний (frizing). Результаты показали, что применение ксенона сразу после реактивации памяти животного о пережитом страхе значительно уменьшало количество замираний (frizing), т.е. снижало уровень страха спустя 48, 96 ч и 18 дней. Ксенон никак не влиял на реакцию животных, если его применение было отложено на 2 ч после реактивации памяти о страхе либо реактивация памяти отсутствовала.

Известно, что некоторые химические агенты, ингибирующие реконсолидацию памяти о страхе у животных, имеют весьма ограниченное клиническое применение, поскольку плохо переносятся людьми: они либо токсичны (например, ингибиторы синтеза белка), либо вызывают нежелательные побочные эффекты. Ксенон в этом плане обладает неоспоримыми преимуществами, поскольку, как показали многочисленные клинические испытания, процедуры ингаляции ксенона отличаются превосходными профилями безопасности и отсутствием побочных эффектов у людей [24].

Как было указано выше, нейронные схемы, лежащие в основе выработки реакции страха, у млекопитающих филогенетически практически не меняются [5] и процесс реконсолидации памяти о страхе также «эволюционно сохраняется» [25, 26]. При трансляции результатов фундаментальных исследований в терапию расстройств, связанных со страхом, понимание того, как усвоенные страхи уменьшаются, может быть даже более ценным, чем знание, как они приобретаются [27]. Изучение на модели угашения страха у животных функций взаимосвязанных областей мозга – миндалины и вентрамедиальной префронтальной коры (вмПФК) – показало, что

миндалины важна как для приобретения, так и для исчезновения условного страха. Активация вмПФК в первую очередь связана с обучением угашению страха, а также с сохранением памяти об этом обучении. Полученные результаты свидетельствуют, что механизмы обучения уменьшению и стиранию страха также эволюционно сохраняются у разных видов.

Исследователями Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН установлено, что феномены реконсолидации и угашения являются базовыми нейронными механизмами, которые могут быть обнаружены у любых животных с достаточно развитой нервной системой, независимо от конкретной архитектуры мозга [28]. Теоретический анализ поведения и ответов идентифицированных нейронов, образующих нейронную сеть пищевого и оборонительного поведения виноградной улитки *Helix*, показал, что реактивация памяти может приводить как к реконсолидации (сохранению памяти), так и к угашению (ослаблению имеющегося памятного следа или формированию конкурирующей памяти). В работе подчеркивается, что реконсолидация и угашение следа памяти представляют собой эволюционно консервативные явления, которые наблюдаются у большинства позвоночных и многих беспозвоночных животных.

Модуляция изученных нейронных схем формирования и исчезновения страха у животных представляет собой перспективные пути терапевтического вмешательства в лечение расстройств, связанных со страхом у людей, благодаря чему цель современной психиатрии – усиление эндогенных механизмов головного мозга, направленных на избавление от страха, становится более достижимой [5].

Пути действия ксенона на травматические следы памяти: модуляция процесса реконсолидации и/или интеграция в виде нового атрибута в первичную память информации о веществе

Общее представление о процессах памяти, которого придерживаются последние 50 лет, состоит в том, что вскоре после образования память находится в активном состоянии и является лабильной и восприимчивой к разрушению амнестическими агентами, такими, как ингибиторы синтеза белка, электросудорожный шок, гипотермия, гипертермия и пр. Процесс перехода кратковременной памяти в долгосрочную обусловлен химическими и структурными изменениями в соответствующих нервных образованиях. Этот факт получил название «консолидация» памяти.

Дестабилизация сохраненной памяти (после ее активации) требует восстановления стабильности памяти в процессе, называемом «реконсолидация». Функция реконсолидации после повторной активации долговременной памяти осуществляется с участием процессов, подобных тем, что характерны

для процесса консолидации, включая синтез белка *de novo*, и занимает, по разным данным, от нескольких часов до нескольких суток. Это время называют «окном реконсолидации» [29].

Реконсолидация была описана в мельчайших деталях, охватывающих все уровни анализа: от молекулярных, клеточных и физиологических до поведенческих и нейронных схем для большого количества видов животного мира. Доказательства обновления памяти путем реконсолидации приведены коллективом ученых из Университета Бирмингема (Великобритания), Университета Макгилла (Канада) и Института мозга Фридмана (США) [30] на основе обзора 139 работ на эту тему. На сегодняшний день феномен реконсолидационного обновления памяти подтверждается результатами исследований, которые охватывают изучение различных систем памяти (моторных, эпизодических, эмоциональных, пространственных); валентностей (отрицательных, положительных и нейтральных); видов животного мира (мышей, крыс и человека); этапов развития (подросткового возраста и взрослой жизни); а также клинических симптомов (аддикций и тревоги). Реконсолидация остается предметом интенсивных исследований не только для базового понимания организации долговременной памяти, но, в частности, для потенциального применения при психиатрических состояниях, в которых персистентные неадаптивные воспоминания являются основной характеристикой.

Однако несмотря на огромное количество данных, подтверждающих феномен реконсолидации, эта точка зрения не является общепринятой. Например, показано, что для возврата нарушенной памяти достаточно восстановить функциональное состояние организма, существовавшее при формировании первоначального следа памяти [31], что было предложено как альтернативное объяснение зависимой от реактивации памяти амнезии. Кроме представления, что дестабилизация памяти после ее активации требует восстановления стабильности памяти в процессе, называемом «реконсолидация», существует точка зрения, что воспоминания постоянно изменяются [32], что любая новая информация, передаваемая при активной памяти, может стать новым атрибутом начальной памяти, а степень интеграции информации в память зависит от значимости самой информации.

Например, при изучении, может ли экспериментальная амнезия быть результатом сбоя извлечения из памяти, связанного с изменением внутреннего состояния [31], показано, что ингибитор синтеза белка циклогексимид (Cyclo), вводимый периферическими инъекциями после обучения или реактивации долговременной памяти, индуцирует зависящую от времени ретроградную амнезию. Тот же эффект был получен, когда Cyclo вводился после

реактивации памяти центрально – в желудочки мозга или внутрь гиппокампа. Парадоксальным являлось то, что во всех случаях обнаружили, что амнезия ослаблялась, когда напоминанием (*reminder*) перед тестированием сохранности памяти было введение самого амнестического препарата. Это указывает на то, что амнезия не тождественна неспособности памяти сохранять информацию о событии. Аналогичная зависимость от времени амнезия и такое же восстановление памяти были получены при введении LiCl, воздействие которого не влияет на синтез белка, а создает новые ассоциации (обусловленный аверсивный вкус).

Согласно гипотезе консолидации/реконсолидации, недавно приобретенные или повторно активированные воспоминания постепенно трансформируются из первоначально лабильного состояния в стабильную форму через протеин-зависимый процесс [33–35]. Препятствие этому процессу должно привести к необратимому ухудшению формирования долговременной памяти. Но, это утверждение оспаривается приведением следующих доказательств.

1. *Амнезия не является потерей информации.* Ухудшение памяти, вызванное ингибитором синтеза белка, может быть устранено его же повторным введением (!) во время теста на воспроизведение памяти. Это указывает на то, что амнезия, возникающая из-за ингибиторов синтеза белка, которые, как считается, прерывают процессы консолидации/реконсолидации, не основана на потере вновь сформированных или повторно активированных воспоминаний. Успешное использование амнестических агентов в качестве напоминания (*reminder*) неоднократно демонстрировалось для методов воздействия, таких, как электросудорожный шок, гипотермия, гипертермия и даже ингибирование синтеза белка [36]. Хотя в большинстве из этих исследований амнестическое воздействие производилось сразу после начального обучения, аналогичные результаты были также получены и после реактивации памяти [37]. Как правило, эти результаты, свидетельствующие о восстановлении памяти, были истолкованы как выявление случаев зависимости от состояния, вызванного амнестическими агентами, хотя препараты были введены после тренировки (или реактивации), тогда как в традиционных исследованиях зависимости от состояния препарат вводят перед обучением. Некоторые авторы высказывали предположение, что сама память не была потеряна, а амнезия возникала из-за проблем с извлечением, связанным с разным состоянием животного при обучении и тестировании [38]. О случаях зависимости от внутримозгового введения лекарственного средства (объем которого много меньше периферийно вводимого) также сообщалось ранее, что свидетельствует о том, что даже очень небольшое количество лекарственного средства,

передаваемого в мозг, может индуцировать особое внутреннее состояние, влияющее на процессы извлечения из памяти [39, 40].

2. *Новые воспоминания могут быть упрочены и поддерживаться без синтеза белка de novo.* Было показано, что создание новых или поддержание реактивированных воспоминаний не требовало синтеза белка de novo, а также, что ингибирование синтеза белка не является необходимой основой для амнезий, что подтверждалось данными литературы [41, 42].

3. *Интеграция памяти.* Хотя приведенные выше результаты не поддерживают гипотезу консолидации/реконсолидации, но они согласуются с гипотезой извлечения (реактивации) памяти – когда прежние воспоминания возвращаются, то становятся лабильными, поэтому полученная новая информация может модифицировать и обновить исходную память. Важно отметить, что лабильность памяти не обязательно означает ее нестойкость, а скорее пластичность. Когда память восприимчива, появление новой информации может быть интегрировано в активную память и стать ее новым атрибутом, ее частью. Пластичность активированных воспоминаний позволяет интегрировать в исходную память новые атрибуты (признаки, свойства), например, функциональное состояние организма в целом и отдельных его органов, а также информацию о препарате не только при периферийном, но и центральном введении [31].

Интеграция памяти может учитывать и другие случаи ее нарушения, а не только те, которые относятся к амнезийным методам воздействия. Например, интегрироваться в память могут также помехи, которые возникают, когда какое-либо повторное воздействие происходит после реактивации памяти о первом. Такое явление наблюдается у животных и людей для двигательных, а также случайных воспоминаний.

Гипотеза интеграции объединяет большинство предшествующих гипотез функционирования памяти и дает более обоснованную интерпретацию результатов, полученных с помощью искусственной амнезии, а также тех данных, которые никогда не были убедительно объяснены с помощью гипотезы консолидации/реконсолидации [43, 44]. Интеграция новой информации в память, когда она находится в активном состоянии, неоднократно упоминалась в связи с исследованиями процессов обновления памяти [45–47]. Следовательно, информацию, поступающую при активной памяти, больше не требуется разделять на две категории: 1) на ту, что служит для обновления памяти, и 2) на ту, что нарушает память. Интеграция предполагает, что любая новая информация, передаваемая при активной памяти, может стать новым атрибутом начальной памяти и в зависимости от ее значимости конкурировать

с другими свойствами исходной памяти во время извлечения.

Понимание физиологического механизма влияния ксенона на травматические следы памяти позволит разработать эффективный методологический подход к коррекции ПТСР и других расстройств, зависящих от приобретенного страха. Для выявления физиологического механизма(ов) действия ксенона при обусловленных страхом(ми) невротических расстройствах следует провести исследования в условиях, когда: 1) каждая процедура курса ингаляции ксенона предваряется напоминанием (reminder) о травматическом событии; 2) проводится курс процедур ингаляции ксенона без специальной активации памяти о травматическом событии; 3) угашение травматического следа памяти проводится с помощью поведенческих методик с использованием медиаресурсов после напоминания (reminder) о травматическом событии [48–50].

Выводы

1. Усиление тормозных процессов и регуляция нейрональной возбудимости в нервной системе путем ослабления ксеноном NMDA-рецепторного возбуждения и увеличения ГАМК-ергического торможения может являться механизмом анксиолитического, противотревожного действия ингаляций ксенона при коррекции ПТСР.

2. Опосредованный (подобный анксиолитическому) эффект действия ксенона может реализоваться путем его влияния на процессы памяти посредством модуляции реконсолидации и/или интеграции в первоначальную память информации о самом веществе и о функциональном состоянии организма, вызываемом ингаляциями ксенона, и приводить к эффективной редукции характерных для ПТСР навязчивых воспоминаний.

3. Поскольку нейронные схемы, лежащие в основе реакции страха, эволюционно устойчивы, а феномены реконсолидации и угашения являются базовыми нейронными механизмами, существует возможность переноса в клинику ПТСР результатов проведенных на животных фундаментальных нейробиологических исследований механизмов действия ксенона на посттравматические следы памяти.

Работа выполнена в рамках базовой тематики РАН № 63.2 «Исследование интегративных процессов в центральной нервной системе, закономерностей поведения и деятельности человека в условиях автономности и под влиянием других экстремальных факторов среды» и программы фундаментальных научных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий» 42 П.

Список литературы

1. International statistical classification of diseases and related health problems. The 10th Revision. Fifth edition. 2016. V. 1. Ch. V. World Health Organization Press. Geneva.
2. Шевчук И.А., Богомолов А.А. Опыт проведения психофизиологического сопровождения участников боевых действий на территории Чеченской Республики // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2004. № 5. С. 15–19.
3. Shevchuk I.A., Bogomolov A.A. Experience in conducting psycho-physiological support of participants in hostilities in the territory of the Chechen Republic // Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2004. № 5. P. 15–19.
4. Игошина Т.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А. и др. Применение ингаляции субнаркологических доз ксенона в санаторном лечении посттравматических стрессовых расстройств // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 5. С. 58–63.
5. Igoshina T.V., Kotrovskaya T.I., Bubeev Yu.A. et al. The use of inhalation subnarcotic doses of xenon in the sanatorium treatment of post-traumatic stress disorders // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 5. P. 58–63.
6. Бубеев Ю.А., Игошина Т.В., Котровская Т.И. Коррекция связанных со стрессом расстройств у лиц опасных профессий в условиях клинического санатория // Экстремальная деятельность человека. 2016. № 3 (40). С. 25–30.
7. Bubeev Yu.A., Igoshina T.V., Kotrovskaya T.I. Correction of stress-related disorders in people of hazardous occupations in a clinical sanatorium // Ekstremal'naya deyatel'nost' cheloveka. 2016. № 3 (40). P. 25–30.
8. Morrison F.G., Ressler K.J. From the neurobiology of extinction to improved clinical treatments // Depress Anxiety. 2014. V. 31. № 4. P. 279–290.
9. Myers K.M., Davis M. Mechanisms of fear extinction // Mol. Psychiatry. 2007. V. 12. № 2. P. 120–150.
10. Mahan A.L., Ressler K.J. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder // Trends Neurosci. 2012. V. 35. P. 24–35.
11. Ciochi S., Herry C., Grenier F. et al. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits // Nature. 2010. V. 468. P. 277–282.
12. Haubensak W., Kunwar P.S., Cai H. et al. Genetic dissection of an amygdala microcircuit that gates conditioned fear // Ibid. P. 270–276.
13. Knight D.C., Smith C.N., Cheng D.T. et al. Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning // Cogn. Affect Behav. Neurosci. 2004. V. 4. P. 317–325.
14. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб., 2000.
15. Bespalov A.Yu., Zvartau E.E. Neuropsychopharmacology NMDA-receptor antagonists. St. Petersburg, 2000.
16. Booker R.D., Sum A.K. Biophysical changes induced by xenon on phospholipid bilayers // Biochem. Biophys. Acta. 2013. V. 1828 (5). P. 1347–1356.
17. Lavour J., Le Nogue D., Lemaire M. et al. The noble gas xenon provides protection and trophic stimulation to midbrain dopamine neurons // J. Neurochem. 2017. V. 142 (1). P. 14–28.
18. Harris K., Armstrong S.P., Campos-Pires R. et al. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site // Anesthesiol. 2013. V. 119. № 5. P. 1137–1148.
19. Banks P., Franks N.P., Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia // Ibid. 2010. V. 112. P. 614–622.
20. Dickinson R., Peterson B.K., Bank P. et al. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane // Ibid. 2007. V. 107. P. 756–767.
21. Esencan E., Yuksel S., Tosun Yu. B. et al. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia // Med. Gas Research. 2013. V. 3. P. 4–15.
22. Hasenader R., Kratzer S., Kochs E. et al. Xenon reduces N-methyl-D-aspartate and α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor-mediated synaptic transmission in the amygdala // Anesthesiol. 2008. V. 109. P. 998–1006.
23. Kratzer S., Mattusch C., Kochs E. et al. Xenon attenuates hippocampal long-term potentiation by diminishing synaptic currents and extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptor currents // Anesthesiol. 2012. V. 116. P. 673–682.
24. Trial M., Veldeman M., Coburn R. et al. Xenon reduces neuronal hippocampal damage and alters the pattern of microglial activation after experimental subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled animal // Front. Neurol. 2017. V. 27. № 8. P. 511.
25. Ананьев В.Н. Рецепторные механизмы действия нейтральных газов на поглощение кислорода организмом // Фундамент. исследования. 2013. № 11. С. 11–16.
26. Anan'ev V.N. Receptor mechanisms of action of neutral gases on the absorption of oxygen by the body // Fundamental'nye issledovaniya. 2013. № 11. P. 11–16.
27. Lee J.L., Milton A.L., Everitt B.J. Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation // J. Neurosci. 2006. V. 26. P. 10051–10056.
28. Meloni E.G., Gillis T.E., Manoukian J., Kaufman M.J. Xenon impairs reconsolidation of fear memories in a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD) // PLoS ONE. 2014. Aug. V. 9. Iss. 8.
29. Reichelt A.C., Lee J.L.C. Memory reconsolidation in aversive and appetitive settings // Front Behav. Neurosci. 2013. V. 7. P. 1–18.
30. Maren S., Phan K.L., Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology // Nat. Rev. Neurosci. 2013. V. 14. P. 417–428.

26. Van Elzaker M.B., Dahlgren M.K., Davis F.C. et al. From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. V. 113. P. 3–18.
27. Phelps E.A., Delgado M.R., Nearing K.I., LeDoux J.E. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC // *Neuron*. 2004. V. 43. P. 897–905.
28. Зюзина А.Б., Балабан П.М. Угашение и реконсолидация памяти // *Журнал высшей нервной деятельности*. 2015. Т. 65. № 5. С. 564–576.
- Zyuzina A.B., Balaban P.M. Memory extinction and reconsolidation // *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2015. V. 65. № 5. P. 564–576.
29. Nader K., Schafe G.E., LeDoux J.E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval // *Nature*. 2000. V. 40. P. 6722–6726.
30. Lee J.L.C., Nader K., Schiller D. An update on memory reconsolidation updating // *Trends in Cognitive Sci.* 2017. July. V. 21. № 7. P. 531–545.
31. Gisquet-Verrier P., Lynch J.F., Cutolo P. et al. Integration of new information with active memory accounts for retrograde amnesia: a challenge to the consolidation/reconsolidation hypothesis? // *The J. of Neurosci.* 2015. August. V. 35 (33). P. 11623–11633.
32. McKenzie S., Eichenbaum H. Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? // *Neuron*. 2011. V. 71. № 2. P. 224–233.
33. Nader K. Memory traces unbound // *Trends Neurosci.* 2003. V. 26. P. 65–72.
34. Dudai Y., Eisenberg M. Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis // *Neuron*. 2004. V. 44. P. 93–100.
35. Alberini C.M. The role of protein synthesis during the labile phases of memory: revisiting the skepticism // *Neurobiol. Learn Mem.* 2008. V. 89. P. 234–246.
36. Millin P., Newman E. A comparison of the effects of state and nonstate reminder treatment on morphine state-dependency cycloheximide-induced retrograde amnesia // *J. Behav. Neurosci. Res.* 2008. V. 6. P. 6–14.
37. Briggs J.F., Olson B.P. Reexposure to the amnesic agent alleviates cycloheximide-induced retrograde amnesia for reactivated and extinction memories // *Learn. Mem.* 2013. V. 20. P. 285–288.
38. Millin P.M., Moody E.W., Riccio D.C. Interpretations of retrograde amnesia: old problems redux // *Nature Rev. Neurosci.* 2001. V. 2. P. 68–70.
39. Jamali-Raeufy N., Nasehi M., Ebrahimi-Ghiri M., Zarrindast M.R. Cross state-dependency of learning between WIN55, 212-2 and scopolamine in rat dorsal hippocampus // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 491. P. 227–231.
40. Rossato J.I., Kohler C.A., Radiske A. et al. State-dependent effect of dopamine D1/D5 receptors inactivation on memory destabilization and reconsolidation // *Behav. Brain Res.* 2015. V. 285. P. 194–199.
41. Ryan T.J., Roy D.S., Pignatelli M. et al. Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia // *Sci.* 2015. V. 348. P. 1007–1013.
42. Riccio D.C., Millin P.M., Bogart A.R. Reconsolidation: a brief history, a retrieval view, and some recent issues // *Learn Mem.* 2006. V. 13. P. 536–544.
43. Nader K., Einarsson E.O. Memory reconsolidation: an update // *Ann. of the New York Academy of Sciences*. 2010. V. 1191 (1). P. 27–41.
44. Lee J.L.C. Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content // *Front Behav. Neurosci.* 2010. V. 4 (168). P. 1–10.
45. Gisquet-Verrier P., Riccio D.C. Memory reactivation effects independent of reconsolidation // *Learn. Mem.* 2012. V. 19. P. 401–409.
46. De Oliveira Alvares L., Crestani A.P., Cassini L.F. et al. Reactivation enables memory updating, precision-keeping and strengthening: exploring the possible biological roles of reconsolidation // *Neurosci.* 2013. V. 244. P. 42–48.
47. Schlichting M.L., Preston A.R. Memory integration: neural mechanisms and implications for behavior // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2015. V. 1. P. 1–8.
48. Hon T., Das R.K., Kamboj S.K. The effects of cognitive reappraisal following retrieval-procedures designed to destabilize alcohol memories in high-risk drinkers // *Psychopharmacol.* 2016. V. 233. P. 851–861.
49. Telch M.J., York J., Lancaster C.L., Monfils M.H. Use of a brief fear memory reactivation procedure for enhancing exposure therapy // *Clin. Psychol. Sci.* 2017. V. 5. P. 367–378.
50. Bjorkstrand J., Agren T., Ahs F. et al. Think twice, it's all right: long lasting effects of disrupted reconsolidation on brain and behavior in human long-term fear // *Behav. Brain Res.* 2017. V. 324. P. 125–129.

Поступила 29.10.2018

XENON EFFECT ON POSTTRAUMATIC TRACE MEMORIES

Kotrovskaya T.I., Bubeev Yu.A., Schastlivtseva D.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 13–20

The article reports a general theoretic and experimental study of plausible mechanisms xenon abates trauma memories in posttraumatic stress disorders (PTSD). Earlier the authors demonstrated that inhalation of xenon reduced reliably the level of anxiety in people of stressful occupations. Penetration into the neurophysiological mechanisms of xenon will improve treatment of PTSD patients by mobilizing the endogenous fear-control circuits. Many aspects of therapies broadly used for patients with PTSD, phobia, panic and other anxiety disorders are an outcome of rodent experiments with fear conditioning and elimination, as neural circuits

responsible for stress reactions are very much alike among mammals. The experimental studies of xenon effects and neural circuits showed both the direct anxiolytic effect due to control of inhibition processes and excitability of nervous system neurons, and also mediated effect (similar to anxiolytic) on memory mechanisms. However, whether memory reconsolidation and/or integration are triggered

after repeated activation by xenon inhalation invites further investigation.

Key words: posttraumatic stress disorders, anxiety disorders, posttraumatic trace memories, xenon inhalation procedure, reconsolidation, memory integration, fear neural circuits, exciting glutamate NMDA-receptors, inhibitory GABA-receptors.

УДК 612.821

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ, ПЕРСПЕКТИВНОГО СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ САРКОПЕНИИ И ГИПОГРАВИТАЦИОННОЙ АТРОФИИ

Шенкман Б.С., Козловская И.Б.

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

E-mail: shenkman@imbp.ru

Наряду с другими средствами реабилитации и тренировки в спорте, клинической и космической медицине, важное место занимают методы электромиостимуляции. Во многих лабораториях мира проводится разработка новых режимов и аппаратных средств электростимуляции скелетных мышц, исследуются физиологические эффекты электромиостимуляции. В клинике с целью подготовки мышечной ткани к кардиомиопластическим операциям, коррекции состояния парализованной мышцы, реабилитации при гипокинетическом синдроме обычно применяется низкочастотная, низкоинтенсивная стимуляция в хроническом режиме.

Данный обзор посвящен изучению физиологических основ (механизмов действия) хронической низкочастотной стимуляции. В начале 70-х годов XX в. была разработана и интенсивно исследовалась модель низкочастотной хронической электростимуляции мышц лабораторных животных. Было установлено, что такая стимуляция приводит к повышению работоспособности мышц, устойчивости к утомлению, повышению активности окислительных ферментов и других структурно-метаболических маркеров, а также устойчивой трансформации мышечных волокон в сторону медленного фенотипа. Аналогичные данные были получены и в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Низкочастотная стимуляция оказывала благоприятное действие на атрофированную бездействующую мышцу. В обзоре рассматриваются преимущества и недостатки низкочастотной электромиостимуляции применительно к задачам реабилитации детренированной мышцы.

Ключевые слова: скелетная мышца, низкочастотная стимуляция, мышечные волокна, типы мышечных волокон, медленные и быстрые изоформы тяжелых цепей миозина, устойчивость к утомлению, сила мышц.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 21–28.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-21-28

При обсуждении физиологических основ хронической низкочастотной стимуляции представляется необходимым учитывать особенности тканевой организации скелетной мышцы млекопитающих как многокомпонентной системы. Скелетные мышцы

образованы волокнами разного типа – «быстрыми» и «медленными», располагающимися мозаичным образом и различающимися функциональными свойствами. «Медленные» волокна отличаются высокой степенью устойчивости к утомлению и большой продолжительностью сокращения, но пониженной максимальной силой и скоростью сокращения. «Быстрые» волокна обладают высокой скоростью и силой сокращения, но высокой утомляемостью. В последние десятилетия стало известно, что все эти свойства определяются преобладанием той или иной изоформы тяжелых цепей миозина (ТЦМ), т.е. миозиновым фенотипом. Экспрессия специфических изоформ миозина определяется подконтрольностью «быстрому» или «медленному» типу мотонейронов. По мнению ряда авторов, контроль мотонейрона за фенотипом волокна осуществляется через устойчивый характер импульсации. Так, частота импульсации «медленных» мотонейронов 10–15 Гц, «быстрых» – 40–50 Гц [1, 2]. Именно этот факт и позволил предположить, что частота импульсации и соответственно паттерн сократительной активности мышечных волокон определяют их миозиновый фенотип и другие свойства [3]. Это предположение послужило толчком к развитию экспериментальной модели низкочастотной хронической стимуляции мышц, которая в свою очередь стала основой для разработки соответствующих реабилитационно-тренировочных средств и методов.

Фундаментальные исследования эффектов низкочастотной стимуляции мышц

Исследования эффектов низкочастотной электростимуляции ведутся уже более 50 лет. Исследователи используют хроническую низкочастотную стимуляцию в качестве инструмента для анализа механизмов мышечной пластичности в условиях длительной постоянной повышенной сократительной активности.

Уже в 70-х годах XX в. в опытах на крысах и кроликах было обнаружено значительное повышение работоспособности мышц после даже весьма коротких периодов хронической низкочастотной

электростимуляции. Так, у кролика после 10 мин ритмических вызванных сокращений с частотой 4 Гц изометрическое напряжение *m. tibialis anterior* снижалось у контрольных животных на 75 % и только на 55 % уже после 4 сут при низкочастотной стимуляции. У животных, в результате 28-дневной стимуляции это снижение составляло всего лишь 23 % [4]. Такое увеличение работоспособности связывали главным образом с повышением окислительного потенциала стимулируемой мышцы, т.е. максимальной способности к энергопродукции путем окислительного фосфорилирования. И действительно, через 28 сут низкочастотной – (10 Гц) стимуляции в *m. tibialis anterior* кролика – этой быстрой преимущественно гликолитической мышце – наблюдали значительное повышение активности сукцинатдегидрогеназы и содержания митохондрий [5, 6]. Изменения метаболизма, свидетельствовавшие о том, что в энергообеспечении работающей мышцы после длительной стимуляции доминирующими становятся окислительные процессы.

Среди феноменов, выявленных уже в первых исследованиях эффектов хронической низкочастотной стимуляции, необходимо отметить рост уровня капилляризации мышц, начало которого предшествует заметному увеличению активности окислительных ферментов [7]. Рост капилляров сопровождался увеличением синтеза мРНК фактора роста сосудистого эндотелия в стимулируемой мышце [8]. При этих же сроках стимуляции Eggington и Hudlicka [9] обнаружили временное увеличение базального уровня мышечного кровотока, которое они связывают с инициацией капиллярного роста.

Уже в первых исследованиях эффектов хронической электростимуляции было показано снижение максимальной мышечной силы и уменьшение размеров мышечных волокон [10, 11]. Не исключено, что эти изменения в ходе стимуляции могут быть обусловлены адаптивным уменьшением диффузионного расстояния для кислорода при хроническом повышении кислородного запроса [12].

Одним из следствий хронической низкочастотной стимуляции является трансформация мышечных волокон. При 28-суточной низкочастотной стимуляции *m. tibialis anterior* и *m. extensor digitorum longus* кролика наблюдается значительное уменьшение доли волокон преобладающего в мышцах-флексорах II гликолитического типа, и увеличение доли волокон I медленного и IIA быстрого окислительного-гликолитического типа [13].

Видимую трансформацию волокон можно связать, как минимум, с двумя процессами: с избирательной гибелью волокон II типа с последующей регенерацией волокон IIA и I типов или с изменением характера синтеза соответствующих изоформ миозина в тех же самых волокнах. Очевидно в экспериментах на кролике проявляются оба процесса [14,

15]. Так, в ходе стимуляции удалось зарегистрировать не только некротические изменения волокон быстрого типа, но и активацию регенераторных клеток-сателлитов с последующим возникновением молодых волокон медленного типа. В то же время, при хронической электростимуляции флексоров голени у крыс трансформация волокон была связана преимущественно с изменением синтеза соответствующих изоформ миозина [16].

Хроническое повышение тонической активности быстрой мышцы в ходе низкочастотной стимуляции приводит к изменениям характеристик моторных синапсов. Так, в *m. extensor digitorum longus* крысы 35-дневная стимуляция привела к многократному снижению уровня молекулярных форм ацетилхолинэстеразы практически до уровня, характерного для медленной *m. soleus* [17].

В ряде публикаций сообщается об изменениях параметров системы электромеханического сопряжения. Показано, что хроническая низкочастотная стимуляция приводит к трансформации белков, контролирующих освобождение и обратное поглощение кальция мембранами саркоплазматического ретикула [18, 19]. Ультраструктурные исследования показывают при хронической низкочастотной стимуляции также уменьшение объема саркоплазматического ретикула [20].

В экспериментах с низкочастотной хронической электростимуляцией было выявлено значительное (до 3 раз) повышение концентрации внутриклеточного кальция [21, 22], сопровождающееся существенным нарастанием деструктивных процессов в мышечных волокнах (следствием чего, например, является увеличение проницаемости мышечных мембран для ферментативных макромолекул).

Уже в 70-х годах XX в. в литературе обсуждалась роль частотного кодирования в процессе глубокого изменения мышечных свойств в ходе хронической стимуляции [23]. В связи с этим в ряде работ сопоставляли эффекты хронической низко- и высокочастотной стимуляции в экспериментах на лабораторных грызунах. В этих исследованиях обнаружено, что хроническая стимуляция *m. tibialis anterior* и *m. extensor digitorum longus* с частотой 40 Гц с той же силой раздражения и количеством импульсов, что и при низкочастотной стимуляции, также приводит к повышению работоспособности мышцы при серии изометрических сокращений, к повышению степени капилляризации и активности окислительных ферментов, к синтезу более медленных форм молекул миозина [7, 5, 24]. Эти изменения развиваются не столь быстро, как при низкочастотной стимуляции, но к 28-м суткам воздействия достигают значительного уровня. Авторы цитируемых работ отмечают, что при активации большинства двигательных единиц данной мышцы развитие описанных изменений зависит скорее от общего количества подаваемых

импульсов, чем от их частотных характеристик. Повышение содержания IIX изоформ тяжелых цепей миозина в *m. gastrocnemius* крысы при электростимуляции с преодолением максимального груза также не зависело от частоты стимуляции (20 или 100 Гц) [25]. Как видно из содержания этого раздела, многие аспекты даже фундаментальных исследований эффектов хронической электростимуляции продиктованы соображениями, связанными с возможным прикладным использованием данного воздействия. Чрезвычайно важным при этом оказывается вопрос об обратимости основных эффектов стимуляции.

Исследования английских авторов показывают, что у кролика уже через 3–4 нед после 6-недельной низкочастотной стимуляции *m. tibialis anterior*, мышца демонстрирует быстрые сократительные свойства, характерные для ее нормального состояния. В этот же период доля волокон I медленного типа уменьшается почти до исходной величины, а через 9 нед после окончания стимуляции площадь поперечного сечения волокон увеличивается до исходных значений [26, 27].

Обобщая весь огромный массив данных по исследованию эффектов хронической низкочастотной стимуляции, доктор Pette, один из лидеров этого направления, анализирует возможные пусковые механизмы глубоких структурно-функциональных сдвигов, развивающихся в условиях хронической стимуляции. По его мнению, одним из таких пусковых факторов может быть изменение соотношения макроэргических фосфатов, в частности, пониженная концентрация АТФ и повышенная концентрация АДФ в стимулируемой мышце [28, 29]. Эта гипотеза подкрепляется данными серии наших исследований эффектов применения на фоне гравитационной разгрузки конкурентного ингибитора креатинфосфокиназы β -гуанидинпропионовой кислоты [30, 31]. В относительно недавнем исследовании Putman et al. [32], было показано, что на фоне хронической низкочастотной электростимуляции применение креатина, сдвигающего баланс макроэргических соединений в сторону накопления АТФ, предотвращает трансформацию миозинового фенотипа в сторону большей экспрессии медленной изоформы миозина [32].

Однако большинство авторов в последние годы считают основным механизмом, лежащим в основе трансформации мышечных волокон при хронической низкочастотной электростимуляции накопление ионов кальция с последующей активацией кальций-кальмодулинзависимой фосфатазы кальцинейрина, дефосфорилированием и транслокацией в мышечные ядра сигнального посредника NFATc1, непосредственно активирующего промотор гена медленной изоформы тяжелых цепей миозина (подробно механизм описан в обзоре [2]).

Эффекты низкочастотной электромиостимуляции в исследованиях с участием человека

Исследования этих эффектов в экспериментах с участием человека имеют не столь давнюю историю. По данным ряда авторов, после курса низкочастотной электростимуляции у здоровых испытуемых наблюдается повышение локальной работоспособности мышц. Так, Scott et al. (1985) [33] обнаружили после курса хронической низкочастотной (8–10 Гц) стимуляции *m. tibialis anterior* в тесте с электрически вызванной серией тетанических сокращений значимое повышение работоспособности: если до электростимуляционной тренировки после 2–3 мин тетануса наблюдалось значимое падение изометрической силы, то после курса стимуляции это падение было достоверно менее выраженным.

Эффекты 6 нед низкочастотной низкоинтенсивной электростимуляционной тренировки мышц-разгибателей в коленном суставе исследовали, оценивая устойчивость к утомлению в тесте с 25 последовательными изометрическими сокращениями [34]. После тренировки у всех испытуемых устойчивость к утомлению была значительно выше. При этом максимальные силовые показатели в результате электростимуляционной тренировки существенно не изменялись. После 4 нед воздействия устойчивость к утомлению выходила на плато и более не изменялась [35].

В целом, исследования влияния электромиостимуляционной тренировки на функциональные параметры скелетных мышц здоровых людей показывали, что:

- низкочастотная электромиостимуляция не вызывает значимых изменений максимальной или вызванной силы локомоторных разгибателей в коленном суставе, а также сгибателей (*m. tibialis anterior*);
- все авторы отмечают после электромиостимуляции токами низкой частоты значительное увеличение устойчивости к утомлению при использовании локальных тестов с вызванной и произвольной сериями изометрических сокращений, при этом указанный показатель демонстрирует динамику с выходом на плато после 4 нед воздействия.

Большинство авторов полагают, что в основе повышения локальной выносливости мышц после низкочастотной электромиостимуляционной тренировки лежит комплекс структурно-метаболических изменений, аналогичный тому, который обнаруживают при хронической низкочастотной стимуляции у животных.

Так, после 6-недельной хронической низкочастотной стимуляции разгибателей в коленном суставе (ежедневная продолжительность которой достигала 8 ч), как у мужчин, так и у женщин было обнаружено достоверное увеличение активности ферментов цикла Кребса, электронно-транспортной цепи митохондрий и ферментов β -окисления

жирных кислот на 15–30 % [36]. При этом было обнаружено также увеличение количества капилляров на одно быстрое мышечное волокно и процентное содержание волокон IIA типа. Однако в отличие от данных, полученных в экспериментах на лабораторных грызунах, в исследованиях на человеке канадские авторы не обнаружили увеличения процента волокон I медленного окислительного типа, а также уровня их капилляризации. После 4 и 8 нед низкочастотной стимуляции было проведено исследование динамики изменений структурно-метаболических параметров волокон *m. vastus lateralis* [34]. Согласно полученным данным, активность ферментов, определяющих окислительные возможности мышечных волокон, после 4 нед стимуляции выходит на плато и далее не повышается (как и устойчивость мышц к утомлению).

В работе Nuhr et al. (2003) [37] описан эксперимент с 6-недельной стимуляцией флексоров и экстензоров бедра током частотой 15 Гц. При этом авторы наблюдали у добровольцев 20–25%-ное повышение аэробной работоспособности. В латеральной головке четырехглавой мышцы бедра добровольцев увеличивалась активность окислительных ферментов. Результаты электрофоретического исследования медленных и быстрых изоформ тяжелых цепей миозина показали достоверное увеличение доли медленной изоформы и уменьшение содержания изоформы IId/x (характерной для быстрых гликолитических волокон).

В исследовании с участием 19 молодых добровольцев мужского пола низкочастотная стимуляция четырехглавой мышцы бедра (15 Гц) проводилась в течение 4,5 нед по 6 ч в день. Был обнаружен достоверный прирост доли волокон, реагирующих с антителами против медленного миозина. Электроstimуляция приводила к снижению максимальной произвольной силы и площади поперечного сечения мышцы. В одной из групп стимуляцию проводили на фоне растяжения мышцы. В этой группе не было обнаружено снижения силы, а площадь поперечного сечения мышцы и размеры быстрых мышечных волокон достоверно увеличивались [38].

Очевидно, что структурно-метаболические эффекты низкочастотной электромиостимуляционной тренировки здоровых людей изучены в настоящее время недостаточно. Можно лишь уверенно утверждать, что такая тренировка приводит к увеличению окислительных возможностей мышц, их капилляризации и не всегда способствует увеличению размеров мышечных волокон. Тем не менее, несмотря на явно недостаточную изученность эффектов хронической низкочастотной электромиостимуляции у человека, полученные данные позволили надеяться на получение благоприятных результатов при использовании этого метода в клинических условиях.

Хроническая низкочастотная электростимуляция детренированной мышцы

В последние годы получение новых фундаментальных данных о негативных эффектах детренированности/инактивации на структуру, функцию и метаболизм скелетных мышц инициировало разработку новых средств электромиостимуляции для профилактики детренированности, параличей и т.п. Так, в экспериментах на животных и человеке показано, что инактивация/гипокинезия приводит не только к уменьшению размеров мышечных волокон, но и к изменению экспрессии тяжелых цепей миозина (от медленных к быстрым изоформам), не только сказывается на силе мышц, но и приводит к резкому снижению их жесткости, связываемому с глубокими изменениями характера рекрутирования двигательных единиц (инактивацией медленных ДЕ) при выполнении тонических движений [39, 40]. Эти и другие данные позволили предположить, что применение низкочастотных режимов стимуляции, поддерживающих паттерн активности, характерный для медленных двигательных единиц даст возможность избежать развития глубокой атрофии мышечных волокон медленного типа, трансформации изоформ миозина, уменьшить проявления атонии и в значительной степени предотвратить снижение физической работоспособности человека в условиях ограничения мышечной активности.

В 70-е годы XX в. в Советском Союзе проводились исследования эффектов электростимуляции на фоне длительной постельной гипокинезии. Так, в двух сериях исследований оценивали эффективность электростимуляционной тренировки с помощью аппарата «Тонус-2» [41, 42]. В первой серии в ходе 49-суточной гипокинезии в 2 группах испытуемых, каждая по 4 человека, применялись 2 различных режима электромиостимуляции, а испытуемые третьей, контрольной группы находились в условиях гипокинезии без дополнительных воздействий. У испытуемых контрольной группы в *m. soleus* было обнаружено достоверное снижение площади поперечного сечения мышечных волокон всех типов. У добровольцев, применявших электромиостимуляционную тренировку, размер мышечных волокон не менялся или возрастал. Электронно-микроскопические данные свидетельствовали о глубоких деструктивных изменениях миофибриллярного аппарата, локальном лизисе миофибрилл, утолщении и деструкции Z-полоски. При использовании электромиостимуляции были обнаружены мозаичность миофибрилл и митохондрий, появление большого числа рибосом и глыбок гликогена. Эти изменения сказывались и на размерах мышц в целом: при измерении обхвата голени было обнаружено 13%-ное снижение в контрольной группе и лишь 5–7%-ное уменьшение у испытуемых, применявших электромиостимуляционную тренировку.

Статическая выносливость в контрольной группе снизилась на 10 %, а при использовании стимуляции повысилась на 52 и 36 %. В то же время, динамическая выносливость в велоэргометрической пробе снизилась примерно в одинаковой степени у испытуемых всех 3 групп.

Попытка оценить возможности низкочастотной электромиостимуляции для профилактики изменений, развивающихся в скелетной мышце в условиях двигательной разгрузки, была предпринята коллективом французских авторов в экспериментах на крысах в условиях антиортостатического вывешивания, традиционной модели гравитационной разгрузки [43, 44]. В течение 10 дней вывешивания крыс применяли 2 способа хронической стимуляции *n. tibialis*: низкочастотный – 200 импульсов стимуляции с частотой 20 Гц каждые 30 с и высокочастотный – 60 импульсов с частотой 100 Гц каждую минуту. Результаты исследований сократительных свойств одиночных волокон *m. soleus* показали, что эволюция сократительных характеристик в быструю сторону, характерная для антиортостатического вывешивания, частично предотвращалась при использовании низкочастотного паттерна электростимуляции и усиливалась при использовании высокочастотного режима. Однако ни один из примененных режимов стимуляции не способствовал предотвращению наблюдавшегося при вывешивании снижения максимального напряжения волокон и их диаметра. Низкочастотная стимуляция частично предотвращала трансформацию медленных волокон в быстрые, однако не способствовала у вывешенных животных поддержанию массы мышц, размеров мышечных волокон, максимальной силы мышц. Авторы заключают, что постоянная мышечная активность не является основным фактором поддержания размеров мышечных волокон в условиях разгрузки, и что только сократительная активность при наличии внешнего сопротивления, создающего мышечное напряжение, позволяет предотвратить атрофические изменения мышечных волокон. Аналогичные данные были получены в более позднем исследовании с 14-суточным вывешиванием крыс и определением ряда маркеров внутриклеточных сигнальных путей. При снижении экспрессии медленных изоформ миозина характерное для этой модели инактивации камбаловидной мышцы выявлено не было [45].

Вместе с тем, хроническая электростимуляция с частотой 10 Гц 8 ч в день у вывешенных крыс после 21 дня экспозиции привела к достоверно менее выраженной потере массы *m. soleus* и менее глубокому снижению максимального изометрического напряжения, чем у животных, вывешенных без применения электромиостимуляции. Стимуляция также успешно предотвращала снижение поперечной жесткости мышцы, но не оказывала существенно-го действия на временные показатели мышечного

сокращения [46]. Противоречия между результатами, полученными в двух французских лабораториях, могут быть связаны как со способом стимуляции (непрямая или прямая), так и с продолжительностью эксперимента (10 или 21 день). Кроме того, в эксперименте Canon et al., в отличие от непрерывной стимуляции в экспериментах Лилльской группы, стимуляция проводилась ежедневно по 8 ч с перерывом на ночь.

Аналогичные данные были недавно получены исследователями при ежедневной низкочастотной электростимуляции вывешенных животных в повторном режиме. Она позволила частично предотвратить развитие атрофических изменений в камбаловидной мышце [47, 48]. Не исключено, что для предотвращения атрофических изменений необходимо включение путей анаболической сигнализации в мышце, что требует периодического снижения мышечной активности [49].

Таким образом, эксперименты на крысах показали, что низкочастотная стимуляция позволяет предотвратить или ингибировать развитие ряда существенных изменений, характерных для детренированной мышцы.

В представленном обзоре обсуждены некоторые как теоретические, так и практические аспекты хронической электростимуляции скелетных мышц человека и животных. Низкочастотная мышечная стимуляция является несомненно эффективным и хорошо изученным способом, позволяющим при относительно коротких сроках воздействия вызвать глубокие изменения в стимулируемых мышцах. Эти изменения, в основе которых лежат фундаментальные сдвиги в процессах экспрессии генов, контролирующих синтез основных мышечных сократительных и регуляторных белков, можно в целом описать как изменения от «быстрого» к «медленному» фенотипу скелетных мышц. Функциональным проявлением такого перехода является несомненное значительное увеличение мышечной работоспособности, т.е. способности поддерживать определенный уровень мышечного напряжения в течение длительного времени. Увеличение мышечной работоспособности при воздействии хронической электромиостимуляции открывает возможности для ее использования в самых разных областях клинической и прикладной медицины. Не исключено, что в ряде случаев проявлений гипокинетического синдрома применение мышечной стимуляции окажется весьма эффективным.

Использование хронической электромиостимуляции во многих случаях приводит не только к изменению местных характеристик стимулируемой мышцы, но и к глубоким системным изменениям. Эти эффекты, очевидно, нельзя считать достаточно изученными, однако в ряде клинических случаев они играют весьма положительную роль.

Многие авторы из числа цитированных в данном обзоре отмечают, что ряд следствий применения низкочастотной хронической электромиостимуляции нельзя считать однозначно благоприятными. В ряду этих следствий уменьшение размеров мышечных волокон и снижение силовых возможностей мышц, снижение скоростных характеристик. В некоторых работах обсуждается применение некоторых компенсаторных приемов, позволяющих поддерживать силовые и скоростные характеристики стимулируемых мышц на фоне значительного увеличения их работоспособности. Среди этих приемов, эффективность которых требует дальнейших исследований, растяжение стимулируемой мышцы, модуляция частотных характеристик стимуляции и другие.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (RFMEFI61317X0074).

Список литературы

1. Schiaffino S., Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles // *Physiol. Rev.* 2011. V. 91. P. 1447–1531.
2. Shenkman B.S. From slow to fast: hypogravity-induced remodeling of muscle fiber myosin phenotype // *Acta Naturae*. 2016. V. 8. № 4 (31). P. 47–59.
3. Pette D., Vrbová G. The contribution of neuromuscular stimulation in elucidating muscle plasticity revisited // *Eur. J. Transl. Myol.* 2017. V. 27. № 1. P. 33–39.
4. Hudlicka O., Brown M., Cotter M. et al. The effect of low-frequency electrical stimulation of fast muscles on their blood flow, metabolism and ability to withstand fatigue // *Pflugers. Arch.* 1977. V. 369. № 2. P. 141–149.
5. Hudlicka O., Aitman T., Heilig A. et al. Effects of different patterns of long-term stimulation on blood flow, fuel uptake and enzyme activities type in rabbit fast muscles // *Ibid.* 1984. V. 402. № 3. P. 306–311.
6. Salmons S., Gale D.R., Sreter F.A. Ultrastructural aspects of the transformation of muscle fiber type by long-term stimulation: changes in Z discs and mitochondria // *J. Anat.* 1978. V. 127. № 1. P. 17–31.
7. Hudlicka O., Dodd L., Renkin E.M., Gray S.D. Early changes in fiber profile and capillary density in long-term stimulated muscle // *Am. J. Physiol.* 1982. V. 243. № 4. P. 528–535.
8. Skorjanc D., Jaschinski F., Heine G., Pette D. Sequential increased in capillarization and mitochondrial enzymes in low-frequency-stimulated rabbit muscle // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 43. P. 810–818.
9. Egginton S., Hudlicka O. Early changes in performance, blood flow and capillary fine structure in rat fast muscle induced by electrical stimulation // *J. Physiol.* 1999. V. 515. P. 265–275.
10. Pette D., Vrbova G. What does chronical electrical stimulation teach us about muscle plasticity? // *Muscle & Nerve*. 1999. V. 22. № 6. P. 666–677.
11. Gordon T., Tyreman N., Rafuse V.F., Munsos J.B. Fast-to-slow conversion following chronic low-frequency activation of medial gastrocnemius muscle in cats. I. Muscle and motor unit properties // *J. Neuro-physiol.* 1997. V. 77. P. 2585–2604.
12. Немировская Т.Л., Шенкман Б.С. Является ли гипоксия стимулом для структурно-метаболических изменений в скелетной мышце? // *Физиология человека*. 1997. № 1. Т. 23. С. 123–130.
13. Nemirovskaya T.L., Shenkman B.S. Is hypoxia a stimulus for structural-metabolic changes in skeletal muscle? // *Fiziologiya cheloveka*. 1997. № 1. V. 23. P. 123–130.
14. Hudlicka O., Tyler K.R., Shihari T. et al. Effects of different patterns of long-term stimulation on contractile properties and myosin light chains in rabbit fast muscles // *Pflugers. Arch.* 1982. V. 393. № 3. P. 164–170.
15. Schuler M., Pette D. Fiber transformation and replacement in low-frequency stimulated rabbit fast-twitch muscle // *Cell Tissue Res.* 1996. V. 285. № 2. P. 297–303.
16. Pette D. Fiber transformation and replacement in chronically stimulated muscle // *J. Heart Lung Transplant.* 1992. V. 11. № 5. P. 299–305.
17. Delp M.D., Pette D. Morphological changes during fiber type transitions in low-frequency-stimulated rat fast-twitch muscle // *Cell Tissue Res.* 1994. V. 277. № 2. P. 363–371.
18. Sketelj J., Leisner E., Golhsch B. et al. Specific impulse patterns regulate acetylcholinesterase activity in skeletal muscles of rats and rabbits // *J. Neurosci. Res.* 1997. V. 479. № 1. P. 49–57.
19. Hicks A., Ohlendieck K., Gopel O., Pette D. Early functional and biochemical adaptation to low-frequency stimulation of rabbit fast-twitch muscle // *Am. J. Physiol.* 1997. V. 273. № 42. P. 297–305.
20. Ohlendieck K., Fromming G.R., Murray B.E. et al. Effects of chronic low-frequency stimulation on Ca²⁺-regulatory membrane proteins in rabbit fast muscle // *Pflugers. Arch.* 1999. V. 438. № 5. P. 700–708.
21. Eisenberg B.R., Salmons S. The reorganization of subcellular structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. A stereological study // *Cell Tissue Res.* 1981. V. 220. № 3. P. 449–471.
22. Gissel H. Ca²⁺ accumulation and cell damage in skeletal muscle during low frequency stimulation // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. V.83. № 3. P. 175–180.
23. Carroll S., Nicotera P., Pette D. Calcium transients in single fibers of low-frequency stimulated fast-twitch muscle of rat // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. (Cell Physiol. № 46). P. 1122–1129.
24. Salmons S., Sreter F.A. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type // *Nature*. 1976. V. 263 № 5572. P. 30–34.
25. Hudlicka O., Tyler K.R. The effect of long-term high-frequency electrical stimulation of fast muscles on capillary density and fiber type in rabbit fast muscles // *J. Physiol.* 1984. V. 353. P. 435–445.
26. Caiozzo V.J., Baker M.J., Baldwin K.M. Modulation of myosin isoform expression by mechanical loading: role of

stimulation frequency // J. Appl. Physiol. 1997. V. 82. № 1. P. 211–218.

26. Eisenberg B.R., Brown J.M., Salmons S. Restoration of fast muscle characteristics following cessation of chronic stimulation. The ultrastructure of slow-to-fast transformation // Cell Tissue Res. 1984. V. 238. № 2. P. 221–230.

27. Brown J.M., Henriksson J., Salmons S. Restoration of fast muscle characteristics following cessation of chronic stimulation: physiological, histochemical and metabolic changes during of slow-to-fast transformation // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1989. V. 235. № 1281. P. 321–346.

28. Pette D., Dusterhoft S. Altered gene expression in fast-twitch muscle induced by chronic low-frequency stimulation // Am. J. Physiol. 1992. V.31. P. 333–338.

29. Conjard A., Peuker H., Pette D. Energy state and myosin heavy chain isoform in single fibers of normal and transforming rabbit muscles // Pflugers. Arch. 1998. V. 436. № 6. P. 962–969.

30. Nemirovskaya T.L., Shenkman B.S., Mayevsky E., Grishina E. What is the trigger mechanism for changes of the oxidative potential in skeletal muscle? // J. Gravitat. Physiol. 1998. V. 5. № 1. P. 81–82

31. Наследов Г.А., Немировская Т.Л., Арутюнян Р.С. и др. β-гуанидинпропионовая кислота предотвращает снижение работоспособности и активности митохондриальных ферментов мышц при гравитационной разгрузке у крыс // Докл. Акад. Наук. 1998. Т. 363. № 1. С. 126–129.

Nasledov G.A., Nemirovskaya T.L., Arutyunyan R.S. et al. β-guanidine propionic acid counteracts capacity and activity decrease of mitochondrial enzymes in muscles under conditions of gravitational unloading in rats // Doklady Akademii Nauk. 1998. V. 363. № 1. P. 126–129.

32. Putman C.T., Gallo M., Martins K.J.B. et al. Creatine loading elevates the intracellular phosphorylation potential and alters adaptive responses of rat fast-twitch muscle to chronic low-frequency stimulation // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2015. V. 40. P. 671–682.

33. Scott O.M., Vbrova G., Hyde S.A., Dubowitz V. Responses of muscles of patients with Duchenne muscular dystrophy to chronic electrical stimulation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1986. V. 49. № 12. P. 1427–1434.

34. Theriault R., Boulay M.R., Theriault G., Simoneau J.A. Electrical stimulation-induced changes in performance and fiber type proportion of human knee extensor muscle // Eur. J. Appl. Physiol. 1996. V. 74. № 4. P. 311–317.

35. Theriault R., Theriault G., Simoneau J.A. Human skeletal muscle adaptation in response to chronic low-frequency electrical stimulation // J. Appl. Physiol. 1994. V. 77. № 4. P. 1885–1889.

36. Gauthier J.M., Theriault R., Theriault G. et al. Electrical stimulation-induced changes in skeletal muscle enzymes of men and women // Med. Sci. Sports Exerc. 1992. V. 24. № 11. P. 1252–1256.

37. Nuhr M., Crevenna R., Gohlsch B. et al. Functional and biochemical properties of chronically stimulated human skeletal muscle // Eur. J. Appl. Physiol. 2003. V. 89. P. 202–208.

38. Шенкман Б.С., Любаева Е.В., Попов Д.В. и др. Хронические эффекты низкочастотной электромиостимуляции разгибателей коленного сустава на фоне их статического пассивного растяжения у человека // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 1. С. 84–92.

Shenkman B.S., Lyubaeva E.V., Popov D.V. et al. Effects of chronic low-frequency electrical stimulation of human knee extensor muscles exposed to static passive stretching // Fiziologiya cheloveka. 2006. V. 32. № 1. P. 84–92.

39. Baldwin K.M., Haddad F. The Evolution of skeletal muscle plasticity in response to physical activity and inactivity // Muscle and Exercise Physiol. 2019. P. 347–377.

40. Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B. Cellular responses of human postural muscle to dry immersion // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 187.

41. Черепахин М.А., Какулин Л.И., Ильина-Какуева Е.И., Федоренко Г.Т. Оценка эффективности мышечной электростимуляции в предотвращении гипокинетических расстройств у человека // Косм. биол. и мед. 1975. Т. 2. С. 64–68.

Cherepakhin M.A., Kakurin L.I., Ilyina-Kakueva E.I., Fedorenko G.T. Assessment of effectiveness of muscle electrostimulation to prevent hypokinesia-induced disorders in man // Kosmicheskaya biologiya i meditsina. 1975. V. 2. P. 64–68.

42. Ильина-Какуева Е.И., Португалов В.В., Кривенкова Н.П. и др. Влияние физических упражнений и электростимуляции на метаболизм и структуру камбаловидной мышцы голени у мужчин в гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1979. Т. 13. № 2. С. 35–38.

Ilyina-Kakueva E.I., Portugalov V.V., Krivenkova N.P. et al. Effect of exercise and electrostimulation on the metabolism and structure of the soleus muscle in the bed rested men // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1979. V. 13. № 2. P. 35–38.

43. Furby A., Mounier Y., Stevens L. et al. Effect of chronic stimulation on rat soleus skinned fibers during hindlimb suspension // Muscle & Nerve. 1993. V. 16. P. 720–726.

44. Leterme D., Falempin M. Compensatory effects of chronic electrostimulation on unweighted rat soleus muscle // Pflugers. Arch. 1994. V. 426. P. 155–160.

45. Dupont E., Cieniewski-Bernard C., Bastide B., Stevens L. Electrostimulation during hindlimb unloading modulates PI3K-AKT downstream targets without preventing soleus atrophy and restores slow phenotype through ERK // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 300. P. 408–417.

46. Canon F., Goubel F., Guezennec C.Y. Effects of chronic low frequency stimulation on contractile elastic properties of hindlimb suspended rat soleus muscle // Eur. J. Appl. Physiol. 1998. V. 77. № 1–2. P. 118–124.

47. Guo B.S., Cheung K.K., Yeung S.S. et al. Electrical stimulation influences satellite cell proliferation and apoptosis in unloading-induced muscle atrophy in mice // PLoS ONE. 2012. V. 7. № 1.

48. Zhang B.T., Yeung S.S., Liu Y. et al. The effects of low frequency electrical stimulation on satellite cell activity in

rat skeletal muscle during hindlimb suspension // BMC Cell Biology. 2010. V. 11. № 87.

49. Rennie M.J. Why muscle stops building when it's working // J. Physiol. 2005. V. 569. № 1. P. 3.

Поступила 28.03.2019

PHYSIOLOGICAL BASIS OF THE LOW-FREQUENCY ELECTROMYOSTIMULATION, THE PROMISING COUNTERMEASURE AGAINST SARCOPENIA AND HYPOGRAVITY-INDUCED MUSCLE ATROPHY

Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 21–28

Along with the other rehabilitation and exercise training means in sports, clinical and space medicine the electromyostimulation (EMS) plays the very important role. Many advanced laboratories all over the world are involved

in the development of the new regimes and devices for the electrical stimulation of the skeletal muscles and in the studies of the physiological EMS effects.

In clinic they usually use the low-frequency low-intensity chronic stimulation for the preparation of the muscle for cardiomyoplastic surgeries, paralyzed muscle correction and rehabilitation of disused muscle.

The present literature survey is dedicated to the physiological basis (mechanisms of action) of chronic low-frequency electrostimulation. As early as from the 70ties of the last century the model of the low-frequency electromyostimulation of rodent muscles was elaborated and widely studied. As a result of the numerous studies it was established that such stimulation led to the increase of the muscle work capacity, fatigue resistance, elevated oxidative enzyme activities and the other structural and metabolic markers and steady fast-to-slow fiber type transformation. The similar data were obtained during the studies of the healthy volunteers. The low-frequency stimulation exerted the beneficial effects on the atrophied disused muscle. In the review we observe the advantages and disadvantages of the chronic low-frequency electromyostimulation as relevant to deconditioned muscle rehabilitation.

Key words: skeletal muscle, low-frequency stimulation, muscle fibers, muscle fiber types, slow And fast isoforms of myosin heavy chains, fatigue resistance, muscle force.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 613.693+331.43/45

ОЦЕНКИ РЕЖИМА ТРУДА И ОТДЫХА РОССИЙСКИХ ЧЛЕНОВ ЭКИПАЖЕЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОСМИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ 40/41–53/54 ПО ДАННЫМ ПОЛЕТНОГО МОНИТОРИНГА

Степанова С.И., Королёва М.В., Нестеров В.Ф., Суполкина Н.С., Галичий В.А., Карпова О.И.

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

E-mail: ssi@imbp.ru

Представлены результаты ретроспективного (послеполетного) анализа режима труда и отдыха (РТО) российских космонавтов – участников экспедиций МКС-40/41–53/54. Полеты были распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли экспедиции с участием 3 космонавтов (МКС-40/41–49/50), во 2-ю группу – экспедиции с участием 2 космонавтов (МКС-50/51–53/54).

В полетах 1-й группы признаками напряженности РТО были отмечены 62 % полетных недель, в полетах 2-й группы – 94 % полетных недель.

Во всех рассмотренных экспедициях РТО космонавтов характеризовался сверхнормативными рабочими нагрузками. Объем сверхнормативной операционной занятости 1 космонавта в полетах 1-й группы составил в среднем 25 мин в сут, или 3 ч в нед. В полетах 2-й группы эти показатели составили соответственно 1 ч 51 мин и 13 ч, что в 4 раза выше, чем в 1-й группе.

В ходе полетов отмечались сдвиги периода сна как по-, так и против часовой стрелки. Величина сдвига варьировалась от 30 мин до 12 ч. Продолжительность сна составляла, как правило, 6–7 ч, что, по мнению большинства космонавтов, было достаточно для нормального отдыха и восстановления сил.

Ключевые слова: режим труда и отдыха, сверхнормативная операционная занятость, сдвиги сна.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 29–35.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-29-35

Режим труда и отдыха (РТО) российских членов экипажей МКС находится под пристальным вниманием медицинских специалистов, принимающих участие в обеспечении пилотируемых космических полетов (КП). В их числе находятся эксперты Группы медицинского обеспечения московского Центра управления полетами, осуществляющие ежедневный мониторинг РТО космонавтов. В процессе мониторинга регистрируют: объем плановой и дополнительной к плану (сверхплановой) рабочей нагрузки; отклонения от штатного распорядка сна–бодрствования (сдвиги сна). Полученные данные обобщаются

в виде недельных заключений, содержащих указанную информацию, а также общую оценку напряженности РТО. Факторами, формирующими напряженность РТО, являются повышенные рабочие нагрузки и нарушения режима сна. Используются 4 градации уровня напряженности. В тех случаях, когда признаки напряженности РТО регистрируются на протяжении всей полетной недели, дается оценка «напряженный РТО». Если напряженностью отмечены 3–4 дня рабочей недели, РТО получает оценку «частично напряженный». В случае, если признаки напряженности встречаются 1–2 раза в нед на фоне штатного распорядка труда и отдыха, РТО оценивается как «штатный с элементами напряженности». И наконец, при отсутствии каких-либо проявлений напряженности РТО характеризуется как «штатный».

Целью данной работы был ретроспективный (послеполетный) анализ особенностей РТО российских членов экипажей МКС, принимавших участие в экспедициях 40/41–53/54.

Методика

Рассматриваемые полеты были распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли экспедиции МКС-40/41–49/50, во 2-ю группу – экспедиции МКС-50/51–53/54. В каждом полете 1-й группы принимали участие 3 российских космонавта, полеты 2-й группы совершались с участием 2 космонавтов, что, как ожидалось, могло найти отражение в особенностях РТО российских членов экипажей, и прежде всего в их операционной занятости. Раньше уже наблюдали влияние численности экипажа на объем рабочей нагрузки [1].

Применительно к каждой полетной группе выяснили количественное распределение оценок уровня напряженности в абсолютном выражении и в процентах к общему числу полетных недель, зарегистрированных в каждой из 2 групп. Это дало возможность сравнить полеты обеих групп по показателю напряженности РТО.

Таблица 1

**Частота встречаемости различных оценок напряженности РТО
российских членов экипажей МКС-40/41–53/54
(в абсолютном выражении и в % к общему числу полетных недель)**

Экспедиции	Общее число полетных недель	Оценки РТО			
		Напряженный	Частично напряженный	Штатный с элементами напряженности	Штатный
40/41–49/50	109	2 (2 %)	13 (12 %)	52 (48 %)	42 (39 %)
50/51–53/54	36	7 (19 %)	6 (17 %)	21 (58 %)	2 (6 %)

Далее, применительно к каждому полету, рассчитали суммарный объем плановой и сверхплановой работы (выраженный в единицах времени – часах и минутах), выполненной каждым членом экипажа за весь полет. Одновременно рассчитали предельно допустимый объем нормативной нагрузки за полет, исходя из того, что нормативный показатель не должен быть выше 6,5 ч в рабочий день и не более 1 ч – в выходной день. Затем из первого показателя вычли второй, в результате чего получили общий объем сверхнормативной работы, выполненной каждым членом экипажа в процессе полета. Отсюда нетрудно было вычислить средние значения ежесуточной и еженедельной сверхнормативной занятости каждого космонавта.

Пытаясь понять механизмы формирования сверхнормативной занятости, точнее, выяснить, с какими работами она связана – плановыми или дополнительными (сверхплановыми), может быть, с перегруженностью космонавтов в рабочие дни, а может быть, в выходные, – использовали корреляционный анализ данных. Для этого сопоставляли, с одной стороны, ряды индивидуальных значений сверхнормативной нагрузки и, с другой стороны, ряды индивидуальных значений плановой и сверхплановой занятости как в среднем за неделю, так и отдельно по рабочим и выходным дням. При этом данные, полученные в полетах с участием 3 космонавтов (1-я группа) и с участием 2 космонавтов (2-я группа), анализировали самостоятельно.

Всего было рассмотрено 13 полетов из 14 (за исключением экспедиции МКС-48/49, продолжавшейся только 1 нед).

Результаты и обсуждение

Результаты оценки напряженности РТО представлены в табл. 1. Судя по этим данным, в полетах с участием 3 российских космонавтов напряженностью были отмечены в общей сложности 62 % всех полетных недель. В полетах с участием 2 космонавтов суммарный показатель напряженности составил 94 % от общего числа полетных недель, а штатный РТО встречался в 6,5 раза реже, чем в полетах 1-й группы.

Одним из проявлений напряженности РТО были сверхнормативные рабочие нагрузки. Напомним, что в соответствии с требованиями полетной документации ежесуточный объем операционной занятости (работ с системами и полезной нагрузкой) 1 космонавта на борту МКС, как правило, не должен превышать 6,5 ч, а еженедельный – 34, 5 ч (32,5 ч в рабочие дни и 2 ч в выходные). К сожалению, эти нормативы в рассматриваемых полетах чаще всего не соблюдались. В полетах 1-й группы расчетная величина ежесуточного объема сверхнормативной нагрузки 1 космонавта в среднем составила 25 мин, или почти 3 ч в нед. Эти показатели были близки к тем, что наблюдались ранее в полетах 26/27–39/40 (31 мин в сут и 3 ч 36 мин в нед) [2]. В полетах 2-й группы средняя величина ежесуточного объема сверхнормативной операционной занятости составила примерно 2 ч (точнее, 1 ч 51 мин), а средне-недельная величина – 13 ч (точнее, 12 ч 57 мин). Очевидно, после перехода к полетам с 2 российскими участниками показатели сверхнормативной операционной занятости 1 члена экипажа в среднем выросли в 4 раза.

На рис. 1 представлены индивидуальные значения объема сверхнормативной занятости в 1-й группе полетов, которые чаще всего варьировались в пределах 20–28 мин в сут, т.е. в диапазоне от 2 ч 20 мин до 3 ч 16 мин в нед. Наблюдались, однако, случаи, с более высокими значениями этого показателя, вплоть до 46 мин в сут, или до 5 ч 22 мин в нед.

По данным 2-й группы полетов (рис. 2) индивидуальные ежесуточные величины сверхнормативной нагрузки во всех случаях превышали 1 ч, а в некоторых случаях практически равнялись 3 ч или превышали 3 ч. Переработка, равная 3 ч в сут, означает еженедельную переработку 21 ч, т.е. как минимум 3 дополнительных рабочих дня в неделю.

Объем сверхнормативной нагрузки может складываться из 2 компонентов – планового и внепланового. План – это официальный документ, в котором указаны очередность и продолжительность выполнения каждой операции. Он должен составляться таким образом, чтобы временные показатели,

предусмотренные планом, обеспечивали его соответствие требованиям полетной документации. Лица, ответственные за планирование, формально учитывают это условие, благодаря чему суточный объем работ, перечисленных в официальном плане, чаще всего не выходит за рамки 6,5 ч в рабочие дни и 1 ч в выходные. Однако бывают вынужденные случаи сверхнормативного планирования, когда указанные в плане сроки не позволяют вписаться в нормативный лимит. В основном это касается внекорабельной деятельности, подготовка и проведение которой занимают много времени.

Если объем сверхнормативного планирования невелик, то план, казалось бы, не может быть источником сверхнормативных работ.

Но, к сожалению, это не так. План может оставаться нормативным только по внешнему виду. В действительности в него можно заложить такой объем заданий, который заведомо нельзя выполнить в отведенное время. Для того чтобы формально оставаться в нормативных пределах, приходится сжимать сроки, отводя на выполнение плановых операций меньше времени, чем необходимо в действительности. Такое планирование мы называем хронодефицитным. Если космонавт хочет выполнить хронодефицитный план, он должен выкраивать для работы дополнительное время, жертвуя другими элементами распорядка дня – приемами пищи, личным временем, физическими тренировками, а иногда и сном. Это дополнительное время становится составной частью объема внеплановых работ. Другим компонентом внепланового объема являются работы, выполняемые по инициативе самих космонавтов. Нужно отметить, что внеплановые работы проводятся иногда по просьбам с Земли, а также при осуществлении срочных ремонтных работ, не требующих больших временных затрат. Но все это лишь отдельные эпизоды, которые не вносят существенного вклада в объем сверхнормативных работ.

Таким образом, главными источниками внеплановых работ являются хронодефицитное планирование и инициативные работы, причем хронодефицитный план – это скрытый источник внеплановой занятости (прикрытием является формально нормативный план), в то время как инициативная деятельность служит открытым источником внеплановых нагрузок.

За счет чего же формировались сверхнормативные нагрузки в полетах МКС-40/41–53/54? Как следует из табл. 2, в полетах 1-й группы показатели, отраженные в официальных планах, не влияли на объем сверхнормативных работ, в то время как показатели объема внеплановых работ находились в прямой корреляционной связи с величинами сверхнормативной нагрузки. Другими словами, сверхнормативная нагрузка в полетах 1-й группы целиком зависела от объема внеплановых работ,

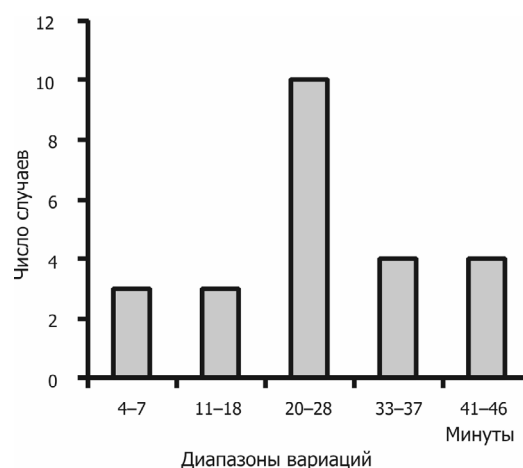


Рис. 1. Распределение индивидуальных ежесуточных значений сверхнормативной нагрузки по диапазонам вариаций и частоте встречаемости каждого диапазона в 1-й группе полетов

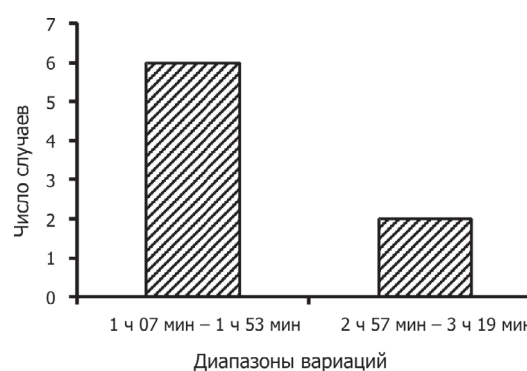


Рис. 2. Распределение индивидуальных ежесуточных значений сверхнормативной нагрузки по диапазонам вариаций и частоте встречаемости каждого диапазона во 2-й группе полетов

причем эта зависимость наблюдалась как в рабочие, так и в выходные дни (табл. 3). Никакой связи сверхнормативных работ с формальными планами в этой группе не было. Изложенное подтверждается фактом отсутствия взаимной корреляции объема плановых и внеплановых заданий в этой группе полетов (см. табл. 2).

В полетах 2-й группы (см. табл. 2) объем сверхнормативных работ зависел как от внеплановых, так и от формально запланированных показателей (указанные зависимости в обоих случаях формировались исключительно за счет рабочих дней, см. табл. 3, 4). Неудивительно, что коэффициент взаимной корреляции объема плановых и внеплановых работ в этой полетной группе обозначил высокую степень тесноты связи (см. табл. 2).

Из вышеизложенного следует, что обеих группах полетов источником сверхнормативной нагрузки

Таблица 2

Корреляционная взаимосвязь средненедельных показателей сверхнормативной, плановой (отраженной в официальных планах) и внеплановой операционной занятости российских членов экипажей МКС-40/41–53/54

Классификационные типы занятости, сопоставляемые друг с другом	Коэффициенты корреляции, r	
	В полетах с участием 3 космонавтов	В полетах с участием 2 космонавтов
Сверхнормативная и плановая	0,215	0,978*
Сверхнормативная и внеплановая	0,749*	0,973*
Плановая и внеплановая	0,072	0,905*

Примечание. Здесь и в табл. 3–4: * – статистически значимые величины коэффициента корреляции ($p < 0,01$).

Таблица 3

Корреляционная связь показателей сверхнормативной операционной занятости с показателями внеплановой занятости в рабочие и выходные дни российских членов экипажей МКС-40/41–53/54

Классификационные типы занятости, сопоставляемые друг с другом	Коэффициенты корреляции, r	
	В полетах с участием 3 космонавтов	В полетах с участием 2 космонавтов
Сверхнормативная занятость и внеплановая занятость в рабочие дни	0,750*	0,950*
Сверхнормативная занятость и внеплановая занятость в выходные дни	0,672*	0,175

Таблица 4

Корреляционная связь показателей сверхнормативной операционной занятости с показателями плановой (отраженной в официальных планах) занятости в рабочие и выходные дни российских членов экипажей МКС-40/41–53/54

Классификационные типы занятости, сопоставляемые друг с другом	Коэффициенты корреляции, r	
	В полетах с участием 3 космонавтов	В полетах с участием 2 космонавтов
Сверхнормативная занятость и плановая занятость в рабочие дни	0,203	0,984*
Сверхнормативная занятость и плановая занятость в выходные дни	0,045	-0,407

были внеплановые работы, которые могли быть обусловлены главным образом хронодефицитным планированием и инициативной деятельностью самих космонавтов. Однако в полетах 2-й группы к этому присоединялось еще и сверхнормативное планирование с превышением медицинских лимитов занятости. Можно думать, что это была вынужденная мера, к которой пришлось прибегать в связи с тем, что официальный план, не выходящий за нормативные рамки, даже при хронодефицитном подходе не смог бы вместить всего объема обязательных заданий, включенных в полетные программы. По нашим приблизительным подсчетам в полетах

1-й группы отношение числа зафиксированных случаев сверхнормативного планирования к общему числу полетных недель составило 22 %, а в полетах 2-й группы этот показатель достиг 69 %. Большой объем сверхнормативного планирования следует рассматривать как свидетельство перегруженности полетных программ, не рассчитанных на экипаж из 2 человек. По данным, полученным в обеих группах полетов, наибольшие величины сверхнормативных нагрузок были обусловлены в основном погрузочно-разгрузочными работами с транспортными и грузовыми кораблями; подготовкой и осуществлением внекорабельной деятельности; выполнением

большого объема заданий по программе Task List; работами по техническому обслуживанию станции; превышением реальных сроков выполнения заданий над плановыми; нештатными ситуациями.

Итак, режим труда и отдыха российских участников экспедиций МКС-40/41–53/54 был отмечен сверхнормативными рабочими нагрузками. В полетах с участием 3 космонавтов количественные характеристики объема сверхнормативной операционной занятости 1 космонавта не превышали тех, что наблюдались в ранее выполненных экспедициях на МКС. После перехода к полетам с 2 российскими участниками эти показатели выросли в среднем в 4 раза.

В том, что касается рабочих нагрузок, члены экипажей оценивали свой режим труда и отдыха в основном положительно. Это относится не только к полетам МКС-40/41–49/50, но и к последующим полетам МКС-50/51–53/54, в которых объем сверхнормативных работ был несоизмеримо больше. Судя по высказываниям некоторых космонавтов, сделанным во время послеполетных встреч со специалистами, в этих последних экспедициях личный фактор мог вносить существенный вклад в объем рабочей нагрузки. По словам одного из космонавтов, «...субботу надо сделать рабочей, и вообще, давайте научимся работать по субботам и воскресеньям». Другой заявил: «Я без работы сидеть не могу, поэтому все время находил себе работу, это было и на МКС, и на Земле. ...я не люблю отдыхать, и в дни отдыха время чем-то нужно заполнять». Третий космонавт подчеркнул: «...в дни отдыха работы планировались так, как хотелось бы, – и добавил, – раз работы планировались, значит, так было нужно, и мы их делали».

При всей привлекательности такой позиции можно усомниться в том, что ее поддерживали бы все российские космонавты. В приведенных высказываниях чувствуется внутреннее стремление оправдать напряженный распорядок деятельности. Похоже на то, что такими заявлениями космонавты вольно или невольно пытались создать видимость благополучия, используя аргументы типа «а мы и сами этого хотели» или «нам так лучше». Но главный недостаток этой позиции в том, что она фактически игнорирует медицинские требования к регламентации полетных операционных нагрузок. Такое отношение не заслуживает одобрения. Нужно понимать, что соблюдение медицинских требований преследует цель поддержания работоспособности и здоровья участников полетов и тем самым цель успешной реализации космических экспедиций. Об этом должны помнить и лица, ответственные за формирование полетных программ, и специалисты по планированию РТО, и медики, принимающие участие в обеспечении полетов, и, наконец, сами космонавты.

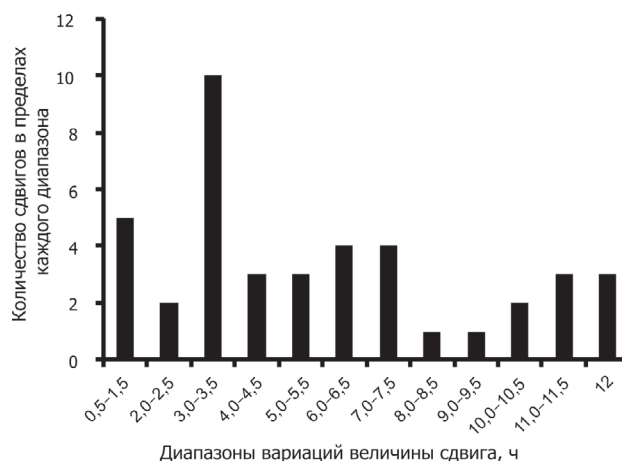


Рис. 3. Распределение общего количества зарегистрированных сдвигов сна по диапазонам вариаций величины сдвига и количеству сдвигов в пределах каждого диапазона

Действующие требования к режиму сна членов экипажей предусматривают отход ко сну в 21 ч 30 мин и подъем в 6 ч утра по Гринвичу. В полетах МКС-40/41–53/54 отмечались отклонения от этих требований, главным образом в виде сдвигов периода сна относительно штатного распорядка. Сдвиги совершались как против, так и по часовой стрелке. Величина сдвига варьировалась от 30 мин до 12 ч. Как следует из рис. 3, наиболее частыми были сдвиги в диапазоне от 3 ч до 3,5 ч. Число сдвигов, рассчитанное в среднем за 1 полет, в экспедициях с участием 3 российских космонавтов (МКС-40/41–49/50) составило 3,1, а в экспедициях с участием 2 космонавтов (МКС-50/51–53/54) – 2,3. Следует отметить, что число сдвигов сна, зарегистрированных в каждом полете, не коррелировало с его продолжительностью ($r = -0,181$).

Причинами сдвигов сна были: прибытие на станцию нового экипажа; эвакуация со станции очередного экипажа (сдвиг сна накануне расстыковки и посадки); прием и разгрузка транспортных грузовых кораблей; внекорабельная деятельность; перестыковка транспортного пилотируемого корабля с одного модуля на другой; срочная работа по указанию с Земли.

Наряду со сдвигами сна в рассматриваемых полетах наблюдались единичные случаи нарушения распорядка сна в связи с нештатной ситуацией, а также в связи с проведением ночного телевизионного сеанса с представителем руководства.

Выраженные сдвиги сна (порядка 6–12 ч) сопровождалась работой в ночное время с полной или частичной занятостью ночных часов. В таких случаях потери ночного сна компенсировались предоставлением дополнительного времени для отдыха перед ночной работой и после нее.

По сообщениям космонавтов, сделанным во время послеполетных встреч со специалистами, индивидуальная продолжительность сна варьировалась в пределах 6–7 ч, в отдельных случаях снижаясь до 4,5–5,5 ч. По оценкам абсолютного большинства космонавтов, сон длительностью 6–7 ч был достаточным для нормального отдыха и восстановления сил. Со стороны одного из них прозвучало даже такое мнение, что в невесомости, чтобы восстановиться, требуется значительно меньше времени, чем на Земле. Лишь 1 член экипажа, продолжительность ночного сна которого, по его собственным данным, составила в среднем за полет 6 ч 20 мин, усомнился в его достаточности.

Спать космонавты, как правило, ложились в 11–12 ч или на 1–1,5 ч позже, т.е. с запаздыванием на 1,5–4 ч относительно нормативного срока. По-видимому, в каких-то случаях это могло быть продиктовано операционной необходимостью, но о причинах регулярного запаздывания ничего определенного сказать нельзя. Своевременный отход ко сну отметил у себя только 1 участник рассматриваемых полетов.

Что касается отношения членов экипажей к сдвигам сна, связанным с ночными работами, то, по их общему мнению, это не вызывало никаких трудностей. Перед ночными работами и после них удавалось выспаться полностью, так как времени на это выделялось достаточно, вплоть до того, что в одном из полетов после ночных работ экипажу были предоставлены 2 дня отдыха подряд. Один член экипажа сообщил, что к сдвигам сна он готовился заранее, 1–2 ночи высыпался хорошо, чтобы создать у себя, как он выразился, «запас прочности». И только 1 космонавт отметил, что при выполнении ночных работ испытывал некоторую напряженность.

Выводы

1. Выполнен ретроспективный (послеполетный) анализ особенностей режима труда и отдыха (РТО) российских космонавтов, принимавших участие в экспедициях МКС-40/41–53/54.

2. Полеты были распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли экспедиции с участием 3 космонавтов (МКС-40/41–49/50), во 2-ю группу – экспедиции с участием 2 космонавтов (МКС-50/51–53/54).

3. В полетах 1-й группы напряженностью РТО были отмечены в общей сложности 62 % всех полетных недель. В полетах с участием 2 космонавтов суммарный показатель напряженности составил 94 % от общего числа полетных недель, а штатный РТО встречался в 6,5 раза реже, чем в полетах 1-й группы.

4. Режим труда и отдыха российских участников всех рассмотренных экспедиций был отмечен

сверхнормативными рабочими нагрузками. В полетах с участием 3 космонавтов количественные характеристики объема сверхнормативной операционной занятости 1 космонавта (25 мин в день, или почти 3 ч в нед) не превышали тех, что наблюдались в ранее выполненных экспедициях на МКС. После перехода к полетам с 2 российскими участниками эти показатели достигли 1 ч 51 мин в день, или 13 ч в нед, т.е. выросли в среднем в 4 раза.

5. Наибольшие величины сверхнормативных нагрузок были обусловлены в основном погрузочно-разгрузочными работами с транспортными и грузовыми кораблями; подготовкой и осуществлением внекорабельной деятельности; выполнением большого объема заданий по программе Task List; работами по техническому обслуживанию станции; превышением реальных сроков выполнения заданий над плановыми; нештатными ситуациями.

6. В полетах МКС-40/41–53/54 отмечались отклонения от штатного распорядка сна в виде сдвигов периода сна в обоих направлениях (как по-, так и против часовой стрелки). Величина сдвига варьировалась от 30 мин до 12 ч. В ряде случаев сдвиги сна были обусловлены операционной необходимостью полного или частичного переноса рабочего периода на ночное время суток. В таких случаях потери ночного сна компенсировались предоставлением дополнительного времени для отдыха перед ночной работой и после нее.

7. По сообщениям космонавтов, индивидуальная продолжительность сна варьировалась в пределах 6–7 ч, в отдельных случаях снижаясь до 4,5–5,5 ч. По оценкам абсолютного большинства космонавтов, сон длительностью 6–7 ч был достаточным для нормального отдыха и восстановления сил.

Список литературы

1. Степанова С.И., Галичий В.А., Нестеров В.Ф. и др. Актуальные вопросы организации труда и отдыха космонавтов в полетах на Международной космической станции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2012. Т. 46. № 6. С. 14–18.
Stepanova S.I., Galichiy V.A., Nesterov V.F. et al. Actual problems of cosmonaut's work-rest organization aboard the International space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2012. V. 46. № 6. P. 14–18.
2. Степанова С.И., Карпова О.И., Галичий В.А. и др. Оценка операционной занятости российских членов экипажей Международной космической станции (экспедиции 26/27–39/40) // Там же. 2017. Т. 51. № 1. С. 24–29.
Stepanova S.I., Karpova O.I., Galichiy V.A. et al. Evaluation of operative employment of Russian crewmembers of the International space station (missions 26/27–39/40) // Ibid. 2017. V. 51. № 1. P. 24–29.

Поступила 21.09.2018

**EVALUATIONS OF THE WORK–REST
SCHEDULE OF THE RUSSIAN MEMBERS
OF INTERNATIONAL SPACE STATION
CREWS 40/41–53/54 BASED ON THE
FLIGHT MONITORING DATA**

**Stepanova S.I., Koroleva M.V., Nesterov V.F.,
Supolkina N.S., Galichiy V.A., Karpova O.I.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2019. V. 53. № 2. P. 29–35

*For retrospective (post-mission) analysis of the work-rest
schedule (WRS) of ISS Russian crewmembers, missions from*

*40/41 to 53/54 were grouped depending on whether there
were 3 (ISS 40/41–49/50) or 2 cosmonauts (ISS 50/51–53/54).*

*In the first group, symptoms of hard WRS were noted in
62 % mission weeks, whereas in the second group, in 94 %
weeks. The cosmonauts had to work overtime irrespective
of mission duration. In the first group, overtime averaged
25 min daily or 3 hours weekly. In the second group, daily
and weekly overtimes averaged 1 hour 51 min or 13 hours,
respectively, which is 4 times longer than in the first group.*

*Sleep hours during missions shifted clockwise and
counterclockwise. Magnitude of sleep shifting varied between
30 min and 12 hours. As a rule, sleep duration was 6–7 hours
and, in the opinion of most of the cosmonauts, was sufficient
for good rest and recovery.*

*Key words: work-rest schedule, overtime work, sleep
shifting.*

УДК 612.017.2

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ СИГНАЛЬНЫХ ОБРАЗРАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ СЕМЕЙСТВА TOLL-LIKE-МОНОЦИТОВ И ГРАНУЛОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ВО ВРЕМЯ 21-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ БЕЗ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ

Пономарев С.А., Шульгина С.М., Калинин С.А., Антропова Е.Н., Рыкова М.П., Орлова К.Д., Кутько О.В., Садова А.А.

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

E-mail: cd147@bk.ru

Изучен ряд основных показателей, характеризующих состояние клеточного звена системы сигнальных образ-распознающих рецепторов клеток врожденного иммунитета 6 добровольцев-испытателей в возрасте от 24 до 32 лет, участников эксперимента с 21-суточной «сухой» иммерсией без средств профилактики. В периферической крови определяли содержание моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих сигнальные образ-распознающие рецепторы семейства Toll-like (TLR) с поверхностной (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6) и внутриклеточной (TLR3, TLR8, TLR9) локализацией. В 24-часовых культурах CD14⁺-моноцитов проводили in vitro стимуляцию поверхностных и внутриклеточных TLRs соответствующими лигандами. Результаты проведенных исследований показали, что 21-суточная «сухая» иммерсия оказывает существенное влияние на клеточные компоненты системы естественной резистентности организма человека. Наблюдаемые в эксперименте изменения являются отражением сложного адаптационного процесса, происходящего в системе врожденного иммунитета во время пребывания в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии, создающей гиподинамическую опорную разгрузку.

Ключевые слова: Toll-like-рецепторы, образ-распознающие рецепторы, моноциты, гранулоциты, иммунная система, «сухая» иммерсия.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 36–42.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-36-42

Согласно современным представлениям, иммунную систему можно условно разделить на два взаимосвязанных компонента: врожденный и адаптивный. Врожденный иммунитет играет важную роль в немедленной защите организма от различного рода внешних и внутренних угроз, включающих в себя инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы и др.) и измененные (в первую очередь, онкологическими процессами) собственные клетки [1, 2].

Ключевыми рецепторами клеток системы врожденного иммунитета, реагирующими на появление потенциально опасных антигенов, являются так называемые образ-распознающие рецепторы

(PRR – pattern-recognition receptors). PRR, в свою очередь, можно разделить на сигнальные (Toll-like, NOD-like и RIG-like), эндоцитозные (маннозные, скавенджер, рецепторы комплемента) и секреторные (коллектины, пентраксины, фиколины, ЛПС-связывающий белок), а также так называемые низкоафинные естественные антитела, синтезируемые B1 (CD19⁺ CD5⁺)-лимфоцитами [3, 4]. Ведущая роль в процессе распознавания антигенов принадлежит сигнальным образ-распознающим рецепторам, в первую очередь относящимся к семейству Toll-like.

Нарушения в работе врожденного иммунитета могут приводить к ряду серьезных патологий, включающих в себя аутоиммунные и аллергические заболевания, а также иммунодефицитные состояния, приводящие к повышенному риску инфекционных и онкологических заболеваний вследствие угнетения иммунологического контроля эндо- и экзогенных угроз [5, 6].

К настоящему моменту хорошо известно, что во время орбитального космического полета (КП) на иммунитет человека действует ряд неблагоприятных факторов таких, как психоэмоциональное напряжение, радиация, искусственная среда обитания, перегрузки (на этапе вывода космического корабля на орбиту и при посадке), гиподинамия, микрогравитация [7]. Комплекс перечисленных факторов оказывает существенное влияние на иммунную систему организма человека, приводящее к различного рода функциональным изменениям [8–10] и, как следствие, повышению риска возникновения описанных выше патологий. Однако, несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных изучению влияния факторов КП на организм человека, подавляющее большинство исследований выполнено до и после КП и не позволяет выявить факторы, оказывающие наибольшее влияние на иммунную систему. Данные, полученные непосредственно с борта Международной космической станции (МКС), не включали в себя изучение PRR, что во многом обусловлено техническими сложностями проведения подобных исследований, поэтому

ключевую роль в изучении влияния факторов КП на многие физиологические системы организма, включая и систему иммунитета, играют наземные модели, позволяющие имитировать отдельные факторы КП [11]. К таким моделям относится и модель с «сухой» иммерсией (СИ), позволяющая моделировать опорную разгрузку, гиподинамию и перераспределение жидкостей в организме человека [12].

В данном исследовании 21-суточная СИ без средств профилактики использовалась для изучения влияния моделируемых факторов орбитального КП на характер и степень выраженности изменений в сигнальных PRR семействах Toll-like-клеток врожденного иммунитета здоровых добровольцев-испытателей.

Методика

Эксперимент с 21-суточной СИ без средств профилактики был проведен с участием 6 практически здоровых мужчин в возрасте от 24 до 32 лет, получивших допуск врачебно-экспертной комиссии и подписавших Информированное согласие на участие в эксперименте в соответствии с Хельсинкской декларацией. Программа исследования была утверждена на заседании ученого совета (протокол № 6 от 27.06.2018) и одобрена Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол от 30.09.2018 г.). Взятие проб венозной крови для иммунологических исследований проводили натощак в утренние часы в фоновом периоде (7-е и 2-е сутки), во время экспериментального воздействия (3, 7, 14, 21-е сутки), и после завершения пребывания в условиях СИ (7-е сутки).

Определение содержания лейкоцитов, а также абсолютного и относительного количества моноцитов и гранулоцитов в периферической крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Celltac-α MEK 6318K (Япония).

Определение совокупности рецепторов клеточных факторов врожденного иммунитета проводили с использованием моноклональных антител (eBioscience, США). В периферической крови оценивали процентное и абсолютное содержание моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих TLRs с поверхностной (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6) и внутриклеточной (TLR3, TLR8, TLR9) локализацией. Определение внутриклеточных TLRs проводили с применением коммерческого пермеабилизирующего реагента IntraPrep (Beckman Coulter, США). Для стимуляции TLRs CD14⁺-моноцитов, полученных с применением системы магнитной сепарации MidiMACS (Myltenyi Biotec, Германия) из взвеси мононуклеарных клеток периферической венозной крови, соответствующими лигандами применялся набор Human TLR1-9 agonist kit (InvivoGen, США). Моноциты в концентрации 1×10^5 /мл

инкубировались в течение 24 ч при 37 °C согласно инструкции производителя.

Анализ результатов исследований проводили методом проточной лазерной цитометрии на цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) в программе CellQuest Pro.

Результаты эксперимента были обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica v.10.0 for Microsoft Windows. Данные исследования представлены в виде медианы (Me) и интерквартильной широты (q25-q75). Достоверность полученных результатов оценивалась при помощи непараметрического критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Результаты эксперимента показали достоверное повышение общего числа лейкоцитов на 3-и сутки экспериментального воздействия за счет значимого увеличения абсолютного и относительного содержания гранулоцитов (табл. 1). Содержание моноцитов достоверно уменьшилось только по относительным показателям, а абсолютное число моноцитов на протяжении всего эксперимента достоверно не изменялось (см. табл. 1).

Важным результатом проведенного исследования является достоверное снижение относительного содержания гранулоцитов периферической крови с фенотипом TLR4⁺ на протяжении всего эксперимента, при этом относительное содержание TLR4⁺-моноцитов достоверно повышалось только на 3-и и 7-е сутки СИ, а также на 7-е сутки после завершения эксперимента (табл. 2). Относительное количество TLR5⁺-гранулоцитов постепенно снижалось, начиная со второго фонового обследования, достигая значимых изменений на 7, 14 и 21-е сутки СИ. На 7-е сутки восстановительного периода значимые изменения отсутствовали, но полученные значения оставались ниже исходных значений. Достоверные изменения относительного содержания TLR5⁺-моноцитов отсутствовали, однако наблюдалась тенденция к их снижению на 3-и сутки СИ и на 7-е сутки после окончания эксперимента. Гранулоциты с фенотипом TLR6⁺ достоверно снижались на 14-е и 21-е сутки СИ, схожая динамика была отмечена и на моноцитах, однако эти изменения не были статистически достоверными. Процентное содержание гранулоцитов, экспрессирующих на своей мембране TLR8 на протяжении эксперимента, не изменялось, в то время как на 3-и сутки СИ наблюдалось достоверное повышение содержания в периферической крови моноцитов с этим же фенотипом с постепенным снижением их содержания к 21-м суткам эксперимента. Относительное количество TLR9⁺-гранулоцитов на 3-и и 7-е сутки повышалось, однако данные изменения не были статистически значимыми. Содержание TLR9⁺-моноцитов

Таблица 1

Показатели лейкограммы периферической крови добровольцев-испытателей, участников проекта с 21-суточной «сухой» иммерсией без средств профилактики Me (q25-q75)

Показатели	Время обследования						
	-7-е сутки	-2-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	+7-е сутки
Лейкоциты, абс·10 ⁹ /л	4,92 (4,16–5,68)	5,48 (4,43–6,50)	7,73 (5,60–9,35)*	5,55 (5,38–6,03)	5,53 (4,68–6,05)	5,65 (4,50–6,70)	4,97 (3,85–5,50)
Моноциты, отн., %	4,05 (2,00–6,55)	4,58 (2,48–7,18)	1,77 (1,25–2,10)*	1,98 (1,50–2,08)*	2,10 (1,70–2,73)	1,92 (1,53–2,20)	2,00 (1,63–2,28)
Моноциты, абс·10 ⁹ /л	0,20 (0,10–0,33)	0,28 (0,13–0,38)	0,17 (0,10–0,20)	0,13 (0,10–0,13)	0,12 (0,10–0,18)	0,12 (0,10–0,14)	0,12 (0,10–0,20)
Гранулоциты, отн., %	69,20 (65,10–74,40)	63,90 (64,71–66,72)	74,80 (73,64–76,88)*	69,79 (68,75–72,52)	69,69 (62,81–75,52)	68,84 (66,50–73,60)	69,07 (65,21–71,10)
Гранулоциты, абс·10 ⁹ /л	3,43 (2,68–4,10)	3,40 (2,90–3,33)	5,67 (4,25–6,80)*	3,83 (3,30–4,20)	3,77 (3,30–4,08)	3,85 (3,08–4,58)	3,35 (2,63–3,75)

Примечание. Здесь и табл. 2–3: * – достоверное различие с -7-ми сутками (p < 0,05); # – достоверное различие с -2-ми сутками (p < 0,05).

Таблица 2

Показатели субпопуляционного состава моноцитов и гранулоцитов в периферической крови добровольцев-испытателей, участников проекта с 21-суточной «сухой» иммерсией без средств профилактики Me (q25-q75)

Показатели	Время обследования						
	-7-е сутки	-2-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	+7-е сутки
Моноциты, экспрессирующие поверхностные TLRs							
TLR1+ отн., %	98,51 (78,22–98,83)	98,90 (88,82–99,95)	99,73 (53,07–99,84)	99,77 (57,24–99,97)	91,85 (52,84–100,00)	94,55 (89,57–99,73)	99,31 (96,83–100,00)
TLR1+ абс·10 ⁹ /л	0,10 (0,09–0,32)	0,25 (0,13–0,33)	0,30 (0,20–0,70)*	0,15 (0,10–0,45)	0,14 (0,05–0,20)	0,10 (0,09–0,16)	0,10 (0,10–0,18)
TLR2+ отн., %	95,09 (79,8–100,00)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	100,00 (99,05–100,00)	99,00(98,00–100,00)	100,00 (98,9–100,00)
TLR2+ абс·10 ⁹ /л	0,20 (0,10–0,33)	0,28 (0,13–0,38)	0,17 (0,10–0,20)	0,13 (0,10–0,13)	0,12 (0,10–0,18)	0,12 (0,10–0,14)	0,12 (0,10–0,20)
TLR4+ отн., %	64,60 (63,20–86,40)	77,70 (74,60–93,70)	95,90 (53,00–99,90)*#	89,70 (65,60–99,88)*#	85,00 (78,10–96,05)	99,11 (88,62–99,41)	99,50 (97,71–99,91)*
TLR4+ абс·10 ⁹ /л	0,10 (0,09–0,25)	0,31 (0,21–0,43)	0,30 (0,20–0,70)*	0,15 (0,09–0,45)	0,12 (0,08–0,19)	0,10 (0,09–0,17)	0,10 (0,10–0,17)
TLR5+ отн., %	89,53 (82,17–91,34)	91,64 (87,07–96,85)	84,83 (82,17–94,24)	88,54 (72,47–69,35)	89,94(85,07–95,53)	92,25 (86,87–96,73)	78,53 (65,33–93,87)
TLR5+ абс·10 ⁹ /л	0,10 (0,09–0,33)	0,32 (0,21–0,51)	0,21 (0,16–0,56)*	0,15 (0,08–0,40)	0,14 (0,09–0,20)	0,10 (0,09–0,16)	0,10 (0,07–0,14)
TLR6+ отн., %	98,83 (75,14–99,87)	98,64 (99,44–99,65)	99,43 (92,67–100,00)	96,54 (89,34–100,00)	94,77 (63,35–98,05)	89,03 (70,04–98,77)	99,13(96,95–99,93)
TLR6+ абс·10 ⁹ /л	0,10 (0,10–0,27)	0,32 (0,22–0,51)	0,30 (0,20–0,70)*	0,15 (0,10–0,45)	0,15 (0,09–0,20)	0,10 (0,10–0,11)	0,10 (0,10–0,17)

Показатели	Время обследования						
Моноциты, экспрессирующие внутриклеточные TLRs	-7-е сутки	-2-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	+7-е сутки
	12,54 (3,90–16,95)	22,77 (16,65–72,13)	14,37 (6,04–18,65)	20,14 (11,34–27,27)	30,25 (8,70–51,63)	8,30 (4,40–27,03)	9,40 (4,40–14,15)
	0,06 (0,04–0,09)	0,10 (0,08–0,22)	0,02 (0,02–0,03)	0,02 (0,01–0,10)	0,04 (0,02–0,08)	0,02 (0,01–0,03)	0,03 (0,01–0,06)
	28,93 (12,95–47,25)	55,34 (37,35–65,15)	87,67 (64,43–89,37)*	67,24 (45,75–85,05)	45,45 (36,94–58,97)	64,24 (43,37–81,33)	54,34 (33,45–66,27)
	0,09 (0,01–0,28)	0,24 (0,10–0,39)	0,28 (0,18–0,38)	0,11 (0,08–0,19)	0,08 (0,05–0,10)	0,08 (0,06–0,10)	0,06 (0,05–0,09)
	12,73 (8,70–14,03)	22,23 (17,85–41,77)	40,44 (13,15–47,65)*	27,54 (16,37–54,14)*	36,83 (17,55–48,57)	6,85 (5,10–10,27)	6,20 (5,60–13,24)
	0,01 (0,01–0,02)	0,18 (0,03–0,29)	0,10 (0,07–0,12)	0,04 (0,02–0,23)	0,06 (0,04–0,08)	0,01 (0,01–0,04)#	0,01 (0,01–0,06)
	Время обследования						
	Показатели	-7-е сутки	-2-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Гранулоциты, экспрессирующие поверхностные TLRs	80,14 (76,17–83,14)	59,63 (43,07–74,94)	75,84 (30,25–89,27)	69,17(28,44–90,93)	71,33 (56,65–83,57)	58,74 (53,87–84,94)	73,97 (54,54–92,35)
	3,14 (2,36–3,78)	1,87 (1,21–2,65)	5,10 (4,05–6,35)	3,12 (2,47–3,78)	2,83 (2,15–3,20)	2,33 (1,90–3,13)	2,47 (1,59–2,94)
	98,85 (98,65–99,13)	98,23 (97,45–99,64)	94,94 (83,77–98,65)	98,43 (97,07–99,65)	96,53 (89,07–97,15)	99,53 (97,95–99,85)	99,64 (54,77–99,94)
	3,75 (2,57–4,19)	2,96 (2,86–3,30)	4,13 (3,77–6,26)	3,87 (3,51–4,15)	3,60 (3,20–3,96)	3,13 (2,64–4,33)	2,64 (2,14–3,14)
	65,41 (55,77–97,34)	38,65 (15,27–56,04)	35,05 (21,97–51,24)*	41,37(24,34–75,14)*	34,35(19,24–55,77)*	30,14(18,35–47,53)*	59,93 (30,47–91,44)
	2,14 (2,12–2,60)	1,51 (0,56–1,79)	2,73 (2,12–4,53)*	2,52 (1,55–3,38)	1,37 (0,73–2,15)*	1,22 (0,72–2,04)	2,38 (1,60–2,46)
	65,35 (55,49–88,70)	48,24 (36,55–59,77)	42,44 (14,37–71,94)	23,95(8,80–53,57)*	33,05 (15,24–42,47)*#	34,57(21,73–43,97)*	30,44 (16,47–49,45)
	2,06 (1,95–2,49)	1,42 (1,06–2,72)	4,03 (2,60–4,15)*	1,77 (0,92–2,73)	1,18 (0,58–1,83)*	1,23 (0,69–1,68)	0,94 (0,50–2,24)
	77,15 (70,87–98,44)	78,53 (56,77–96,57)	84,73 (22,57–99,55)	81,65 (26,23–97,67)	24,54 (7,505–73,43)*	51,13(39,15–77,49)*	77,43 (42,56–97,76)
2,04 (1,86–4,17)	2,21 (1,64–3,00)	3,58 (3,48–6,03)*	3,49 (3,14–3,80)	0,80 (0,32–2,98)*	1,70 (1,22–3,65)	2,29 (1,57–2,65)	
Время обследования							
Показатели	-7-е сутки	-2-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	+7-е сутки
Гранулоциты, экспрессирующие внутриклеточные TLRs	68,43 (32,85–97,65)	97,82 (95,75–98,24)	90,42 (89,13–97,45)	87,13(67,13–94,52)	93,73 (89,43–96,53)	78,03 (63,43–87,74)	83,53 (41,54–86,35)
	2,15 (1,58–2,56)	2,87 (2,84–3,21)	3,69 (3,23–4,15)	2,70 (2,05–3,42)	3,59 (3,20–3,69)	2,89 (1,92–3,88)	2,17 (2,08–2,54)
	100	100	100	100	100	100	100
	3,43 (2,68–4,10)	3,40 (2,90–3,33)	5,67 (4,25–6,80)	3,83 (3,30–4,20)	3,77 (3,30–4,08)	3,85 (3,08–4,58)	3,35 (2,63–3,75)
	46,83 (29,74–91,65)	84,24 (74,05–89,53)	90,65 (83,44–91,03)	71,94 (35,75–88,93)	83,04 (46,45–88,23)	60,93 (43,54–82,05)	54,34 (51,14–64,08)
	2,02 (1,25–2,29)	2,68 (2,39–2,93)	3,09 (1,55–3,67)	1,94 (1,02–2,83)	2,88 (1,96–3,43)	2,60 (1,64–2,93)	1,95 (1,75–2,42)

демонстрировало аналогичную динамику с достоверным повышением на 3-и и 7-е сутки СИ. Достоверных изменений относительного содержания моноцитов и гранулоцитов с фенотипом TLR1⁺, TLR2⁺, TLR3⁺ отмечено не было.

Абсолютное содержание моноцитов и гранулоцитов в периферической крови также менялось на протяжении эксперимента. Так, было отмечено достоверное увеличение числа TLR1⁺-моноцитов на 3-и сутки СИ с плавным снижением к 21-м суткам. TLR1⁺-гранулоциты демонстрировали похожую динамику, однако достоверных различий с фоновыми значениями не было. Следует отметить, что повышение числа клеток наблюдалось уже за 2 сут до начала СИ. Количество TLR2⁺-моноцитов и гранулоцитов достоверно не изменялось, однако наблюдалась тенденция к увеличению числа как моноцитов, так и гранулоцитов к 3-м суткам СИ. Содержание TLR2⁺-моноцитов в периферической крови заметно увеличилось ко второму фону, а гранулоцитов, наоборот, снизилось. Динамика TLR3⁺-моноцитов и гранулоцитов была разнонаправленной, но достоверных отличий как в одном, так и в другом случае отмечено не было. Содержание TLR4⁺-, TLR5⁺- и TLR6⁺-моноцитов и гранулоцитов достоверно повышалось на 3-и сутки, причем в случае моноцитов значимые изменения проявлялись за 2 сут до начала эксперимента, с последующим приближением к фоновому значению при завершении эксперимента; на 14-е сутки количество гранулоцитов достоверно снижалось по сравнению с фоновым значением. Изменения содержания моноцитов и гранулоцитов с фенотипом TLR8 также повышались на 3-и сутки пребывания в условиях иммерсионного воздействия, однако эти изменения не были достоверными. Количество TLR9⁺-моноцитов и гранулоцитов повышалось на протяжении всего эксперимента, достоверные изменения были обнаружены на 3-и сутки у обоих типов клеток (см. табл. 2).

Наибольшее количество достоверных изменений было показано для моноцитов, стимулированных соответствующими лигандами TLR. Исследование поверхностной и внутриклеточной экспрессии TLRs CD14⁺-моноцитами, стимулированными соответствующими лигандами TLR, показало, что в 24-часовых культурах клеток во все сроки обследования испытуемых-добровольцев, находившихся в условиях СИ, не было обнаружено значимого снижения только количества моноцитов, экспрессирующих TLR3 и TLR8, однако присутствовала общая тенденция к снижению числа клеток, за исключением достоверного увеличения TLR8⁺-моноцитов на 3-и сутки эксперимента. Во всех остальных случаях в клеточных культурах выявлено достоверное снижение числа моноцитов, экспрессирующих TLR2⁺, TLR5⁺, TLR6⁺, TLR9⁺, на 7-е сутки экспериментального

воздействия, а клеток, экспрессирующих TLR1⁺ и TLR4⁺, еще и на 3-и сутки (табл. 3).

Таким образом, в результате проведенных исследований системы сигнальных TLRs при воздействии на организм практически здорового человека 21-суточного пребывания в условиях СИ, был выявлен ряд изменений, затрагивающих абсолютное и относительное содержание моноцитов и гранулоцитов в периферической крови, а также изменения в культурах *in vitro* при стимуляции моноцитов различными специфическими лигандами TLRs. Как известно, относительное содержание клеток отражает процент клеточных факторов с определенным фенотипом в рассматриваемом клеточном пуле, а абсолютное содержание – непосредственно их количество в периферической крови. Относительное и абсолютное содержание клеток с различными фенотипическими признаками являются важными взаимодополняющими показателями, характеризующими состояние клеточного иммунитета. В то же время изменения содержания TLRs⁺-моноцитов в культурах при стимуляции соответствующими лигандами характеризуют способность клеток к активации.

Примечательно, что динамика изменения абсолютного и относительного числа моноцитов и гранулоцитов, экспрессирующих TLRs с внутриклеточной и поверхностной локализацией, совпадала только для TLR9⁺-клеток. Если сравнивать динамику только относительного содержания моноцитов и гранулоцитов в периферической крови, можно отметить ее схожий характер для TLR3⁺, TLR9⁺. Совпадение динамики абсолютного содержания числа клеток наблюдалось только для TLR9⁺-клеток. Изменения относительного числа моноцитов и гранулоцитов в периферической крови, экспрессирующих на своей мембране TLR2, отсутствовали, а абсолютного – имели разнонаправленный характер для моноцитов и гранулоцитов. Кроме того, наибольшее количество достоверных изменений наблюдалось в относительном содержании TLRs⁺-клеток периферической крови.

Различия в реакциях моноцитов и гранулоцитов периферической крови, экспрессирующих TLRs, показано рядом авторов [13, 14], однако, к сожалению, подтвержденных теорий, объясняющих данный феномен, не предложено. Существуют отдельные гипотезы, в основе которых лежит предположение, что подобные особенности могут быть обусловлены функциональными различиями моноцитов и гранулоцитов, в основе которых заложены разные активационные механизмы [14, 15].

Говоря о сравнении динамики числа моноцитов периферической крови с моноцитами, стимулированными в клеточных культурах соответствующими лигандами, следует отметить, что она во всех случаях за исключением TLR8⁺-клеток, не совпадала.

Таблица 3

Показатели субпопуляционного состава моноцитов в 24-часовых клеточных культурах, стимулированных соответствующими лигандами TLR, добровольцев-испытателей, участников проекта с 21-суточной «сухой» иммерсией без средств профилактики Me (q25-q75)

Показатели	Время обследования					
	-7-е сутки	-2-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Моноциты, экспрессирующие поверхностные TLRs						
TLR1+ отн., %	73,01 (62,40–78,12)	59,35 (48,70–65,10)	58,85 (37,35–71,15)*	49,10 (40,40–61,10)*	67,80 (38,27–82,4)	43,30 (33,17–64,45)
TLR2+ отн., %	84,80 (48,70–88,60)	60,70 (44,37–87,67)	75,45 (54,30–77,32)	52,20 (48,02–61,02)*	80,00 (61,51–95,40)	68,05 (47,32–72,9)
TLR4+ отн., %	65,20 (46,90–75,00)	46,90 (27,15–51,10)	32,10 (26,05–44,90)*	44,15 (36,02–50,55)*	59,25 (35,43–70,57)	38,80 (23,17–62,50)
TLR5+ отн., %	76,20 (67,10–81,60)	65,45 (49,45–68,32)	70,80 (53,75–85,62)	41,70 (22,17–58,75)*	50,75 (16,75–74,05)	52,50 (38,34–64,85)
TLR6+ отн., %	85,60 (81,80–91,10)	86,50 (67,10–93,00)	78,15 (76,17–83,57)	32,85 (24,05–71,19)*	49,35 (28,40–69,77)	67,80 (43,4–76,75)
Показатели	Время обследования					
Моноциты, экспрессирующие внутриклеточные TLRs						
TLR3+ отн., %	56,95 (46,1–76,2)	47,80 (41,8–51,55)	37,55 (27,20–55,44)	46,10 (28,07–54,15)	33,00 (23,82–52,75)	37,80 (30,97–52,28)
TLR8+ отн., %	30,35 (29,60–35,08)	53,20 (39,00–65,98)	80,40 (57,85–83,23)*	38,40 (26,65–55,93)	43,20 (36,55–52,85)	42,65 (32,05–60,68)
TLR9+ отн., %	44,85 (41,63–50,60)	53,15 (44,48–74,58)	53,15 (31,15–72,45)	30,90 (14,58–45,58)*	35,10 (30,48–44,23)*#	40,10 (34,25–60,13)*

Различные типы реакции моноцитов в периферической крови и клеточной культуре, вероятно, обусловлены тем, что в культуре помимо перестроек, вызванных неспецифическим воздействием гиподинамии и опорной разгрузки, добавляется специфическое действие лигандов и активационный потенциал клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

В подавляющем большинстве случаев достоверные изменения как относительного, так и абсолютного содержания моноцитов и гранулоцитов периферической крови, а также моноцитов в клеточных культурах наблюдались в первые 7 сут эксперимента. Полученные в фоновых обследованиях данные часто также различались между собой, однако эти различия не были значимыми для всех TLRs⁺-клеток, за исключением абсолютного содержания TLR4⁺-, TLR5⁺-, TLR6⁺-моноцитов периферической крови.

Выводы

Результаты 21-суточной «сухой» иммерсии без средств профилактики показали ее существенное негативное влияние на клеточные показатели системы врожденного иммунитета человека, что выразилось в изменениях относительного и абсолютного содержания моноцитов и гранулоцитов периферической крови, экспрессирующих сигнальные PRR – TLRs. Выявлено уменьшение количества моноцитов, экспрессирующих TLRs с поверхностной и внутриклеточной локализацией, в ответ на стимуляцию соответствующими лигандами, в культуре in vitro, свидетельствующее о снижении активационного потенциала клеток моноцитарного ряда.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 18-75-10086.

Список литературы

1. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity // Int. Immunol. 2005. V. 17. P. 1–14.
2. Pelka K., De Nardo D. Emerging concepts in innate immunity // Methods Mol. Biol. 2018. V. 1714. P. 1–18.
3. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // Int. Rev. of Immunol. 2011. V. 30. P. 16–34.
4. Kohler H. Natural antibodies: next steps towards translational investigation // Methods Mol. Biol. 2017. V. 1643. P. 1–3.
5. Corrales L., Matson V., Flood B. et al. Innate immune signaling and regulation in cancer immunotherapy // Cell Res. 2017. V. 27. P. 96–108.

6. Gasteiger G., D'Ossualdo A., Schubert D.A. et al. Cellular innate immunity: an old game with new players // J. Innate Immun. 2017. V. 9. P. 111–125.

7. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д. Реакции организма человека на условия космического полета // Физиологические проблемы космических полетов / О.Г. Газенко, И.И. Касьян, ред. М., 1990. С. 155–160.

Gazenko O.G., Grigoriev A.I., Egorov A.D. Human organism reaction on the space flight conditions // Physiological problems of the space flights / O.G. Gazenko, I.I. Kasyan, eds. Moscow, 1990. P. 155–160.

8. Crucian B., Stowe R., Mehta S. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle // J. Clin. Immunol. 2013. V. 33. P. 456–465.

9. Ponomarev S.A., Berendeeva T.A., Kalinin S.A. et al. The state of the system of signaling pattern recognition receptors of monocytes and granulocytes in the cosmonauts' peripheral blood before and after long-term flights on board the International space station // Human Physiol. 2017. V. 43. Iss. 7. P. 808–812.

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

11. Crucian B.E., Choukèr A., Simpson R.J., Mehta S. et al. Immune system dysregulation during spaceflight: potential countermeasures for deep space exploration missions // Front. Immunol. 2018. V. 9. P. 1437.

12. Navasiolava N.M., Custaud M.-A., Tomilovskaya E.S. et al. Long-term dry immersion: review and prospects // Eur. J. Appl. Physiol. 2011. V. 111. P. 1235–1260.

13. Oliveira-Nascimento L., Massari P., Wetzler L.M. The role of TLR2 in infection and immunity // Front. Immunol. 2012. V. 3. P. 79.

14. Trzpis K., Kasprzycka E., Skotnicka B. Expression of Toll-like receptors on peripheral blood white cells in acute otitis media // Otolaryngol. Pol. 2014. V. 68. P. 77–82.

15. Пономарев С.А., Муранова А.В., Калинин С.А. и др. Показатели клеточного иммунитета у членов экипажа

проекта «Луна-2015» // Авиакосм. и экол. мед. 2017. Т. 51. № 2. С. 13–19.

Ponomarev S.A., Muranova A.V., Kalinin S.A. et al. Cell immunity indices in crew members of the «Moon-2015» project // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2017. V. 51. № 2. P. 13–19.

Поступила 17.01.2019

CONDITION OF THE SYSTEM OF RECOGNITION AND SIGNALING TOLL-LIKE RECEPTORS OF HUMAN MONOCYTES AND GRANULOCYTES DURING 21-DAY DRY IMMERSION WITHOUT COUNTERMEASURES

Ponomarev S.A., Shulguina S.M., Kalinin S.A., Antropova E.N., Rykova M.P., Orlova K.D., Kutko O.V., Sadova A.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 36–42

Major parameters of the recognition and signaling cell receptors system within natural immunity were investigated in 6 subjects (aged 24 to 32 yrs) volunteered for a 21-day dry immersion (DI) test without countermeasures. Peripheral blood samples were analyzed for monocytes and granulocytes expressing the Toll-like receptors, both surface (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6) and intracellular (TLR3, TLR8, TLR9). In addition, TLRs of both locations were stimulated in vitro by ligands in 24-hr CD14⁺-monocytes cultures. The results showed that 21-day DI affects strongly cell components of the natural resistance system. The observed changes reflect a complex process of immunity adaptation to the hypodynamic support unloading in 21-day DI.

Key words: Toll-like receptors, image recognizing receptors, monocytes, granulocytes, immunity system, dry immersion.

УДК 577.29

АКТИВНОСТЬ ДНКАЗЫ I КРОВИ, КОНЦЕНТРАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК И УРОВЕНЬ 8-ОКСО-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА В ГЕНОМНОЙ ДНК КАК МАРКЕРЫ СТРЕССА ПРИ ГИПОДИНАМИИ И ДЕПРИВАЦИИ СНА

Шмарина Г.В.^{1,3}, Ершова Е.С.¹, Вейко Н.Н.¹, Пономарев С.А.², Кутько О.В.², Садова А.А.^{2,6}, Беккер А.А.^{1,4}, Умрюхин П.Е.^{4,5}, Костюк С.В.¹

¹Медико-генетический научный центр, Москва

²Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

³«Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

⁴Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

⁵Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва

⁶Институт биологии гена РАН, Москва

E-mail: sakmarariver@yahoo.com

Проведено исследование динамики концентрации вкДНК, уровня активности ДНКазы I крови, а также содержания 8-оксо-дезоксигуанозина в геномной ДНК участников 17-суточного эксперимента SIRIUS-17, в ходе которого испытуемые были изолированы в гермообъекте с искусственной средой обитания без средств профилактики, а также подверглись воздействию 38-часовой депривации сна. Образцы крови 6 испытуемых-добровольцев были взяты непосредственно перед началом эксперимента, а также через 1 сут и через 7 сут после его завершения. Контрольная группа включала 22 условно здоровых добровольца. До начала эксперимента в группе испытуемых была обнаружена высокая концентрация вкДНК, повышенный уровень активности ДНКазы I крови, а также низкое содержание 8-оксо-дезоксигуанозина в образцах геномной ДНК.

Изоляция и ассоциированная с ней гиподинамия приводили к существенному снижению концентрации вкДНК и накоплению 8-оксо-дезоксигуанозина в лейкоцитах периферической крови участников эксперимента, что свидетельствует о развитии системного оксидативного стресса. На 7-е сутки после окончания изоляционного эксперимента оба исследуемых параметра (концентрация вкДНК и уровень 8-оксо-дезоксигуанозина) не восстановились до исходного уровня, хотя и была обнаружена выраженная тенденция к их нормализации. Уровень активности ДНКазы I в плазме участников изоляционного эксперимента был стабильно высоким и существенно превосходил соответствующий показатель в контрольной группе. Повышенный уровень активности ДНКазы I в группе испытуемых-добровольцев, вероятно, носит адаптационный характер и может быть связан с частым повышением концентрации вкДНК вследствие регулярных физических нагрузок.

Ключевые слова: внеклеточная ДНК, ДНКазы I, 8-оксо-дезоксигуанозин, изоляция в гермообъекте, депривация сна, мелатонин, OGG1.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 43–49.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-43-49

Присутствие ДНК в плазме и сыворотке крови было обнаружено в 1948 г. еще до открытия структурной формулы этой молекулы [1]. ДНК, которая циркулирует в крови в составе плазмы (сыворотки), получила название «циркулирующая или внеклеточная ДНК» (вкДНК) [2]. Уровень вкДНК существенно повышается при острой коронарной недостаточности, сепсисе, онкологических заболеваниях, преэклампсии [3–5]. Циркулирующая ДНК считается основным аутоантигеном при системной красной волчанке [6] и важным участником патогенеза волчаночного нефрита [7]. В настоящее время известно, что только небольшое количество вкДНК попадает в кровоток из солидных органов, таких, как печень или почки, большая часть вкДНК имеет гематопозитическое происхождение. В частности, стабильным источником низкомолекулярной фрагментированной вкДНК могут быть дифференцирующиеся эритробласты [8, 9]. Быстрый подъем уровня вкДНК в крови при патологических процессах и физической нагрузке происходит в результате активации нейтрофилов, выбрасывающих в качестве «ловушек» сети ядерной и/или митохондриальной ДНК [9].

Известно, что вкДНК – высоколабильный показатель, изменяющийся как при внешнем воздействии повреждающих факторов (радиация, прием химических препаратов), так и при внутренних неблагоприятных изменениях (окислительный стресс в организме, вызванный физической нагрузкой, воспалительным процессом, психическим перенапряжением) [10, 11].

Циркулирующая ДНК может воздействовать на многие клетки организма, усиливая окислительный стресс, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов и индуцируя стерильное воспаление [12]. Сети вкДНК, выбрасываемые активированными нейтрофилами, привлекают большое количество тромбоцитов и существенно повышают риск тромбообразования [9]. Организм защищается от негативного действия избыточных количеств вкДНК путем активации системы элиминации вкДНК из кровотока, одним из компонентов которой являются эндонуклеазы крови, в том числе, ДНКазы I, которая гидролизует фосфодиэфирные связи в молекуле ДНК, создавая одностранные разрывы, накопление которых приводит к возникновению двухцепочечных разрывов и снижению молекулярного веса фрагментов вкДНК. Низкомолекулярные фрагменты вкДНК могут затем элиминироваться путем почечной фильтрации [13].

8-оксо-дезоксигуанозин (8-охо-dG) является кето-енольным изомером 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОН-dG), и в научной литературе эти названия употребляются как синонимы. Впервые 8-оксо-гидроксигуанозин как результат окислительного повреждения ДНК упоминается в 1984 г. [14]. На сегодняшний день доказано, что 8-ОН-dG можно рассматривать как биомаркер окислительного стресса и онкологических заболеваний [15, 16]. Высокий уровень содержания 8-ОН-dG в моче наблюдается при нейродегенеративных, ревматоидных и инфекционных заболеваниях [17]. Содержание 8-оксо-гидроксигуанозина имеет позитивную корреляцию с маркерами воспаления и низким («вечерним») уровнем кортизола; его увеличение ассоциировано с физиологическим стрессом [18, 19].

Целью данной работы является исследование динамики концентрации вкДНК, уровня активности ДНКазы I крови, а также содержания 8-оксо-дезоксигуанозина в геномной ДНК 6 здоровых добровольцев-испытателей, участников 17-суточного эксперимента SIRIUS-17, изолированных в гермообъекте с искусственной средой обитания без средств профилактики.

Методика

Участники эксперимента SIRIUS-17 и контрольная группа

Программа экспериментальных исследований с участием человека «Комплексное изучение адаптационных процессов, происходящих в организме человека при моделировании отдельных факторов космического полета в условиях изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания» была реализована на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Экипаж состоял из 6 здоровых испытуемых (3 мужчин и 3 женщин) в возрасте от 25 до 45 лет, добровольно

и сознательно выразивших желание участвовать в эксперименте, а также прошедших специальный медицинский и психологический отбор. Программа эксперимента была утверждена на заседании ученого совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН и одобрена Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 460 от 23.10.2017 г.).

Основные этапы изоляционного эксперимента:

День 1: Старт корабля. Стыковка с обитаемой платформой на орбите Земли, перелет.

День 2 – 6: Перелет к Луне.

День 7 – 8: Орбитальные операции.

День 9 – 13: Перелет к Земле.

День 14 – 17: Имитация нештатной ситуации с 38-часовой депривацией сна. Заход на околоземную орбиту, расстыковка и приземление.

Реализация данного сценария была осуществлена в наземном экспериментальном комплексе (НЭК) ГНЦ РФ – ИМБП РАН в модулях ЭУ-100 и ЭУ-150 при соблюдении следующих параметров среды обитания:

Температура газовой среды – 18–25 °С.

Перепады температур – не более 4 °С.

Относительная влажность воздуха – 40–75 %.

Общее давление газовой среды – 660–860 мм рт. ст.

Парциальное давление кислорода – 140–200 мм рт. ст.

Парциальное давление углекислого газа – до 7 мм рт. ст.

Содержание азота – 78–79 % по объему.

Скорость движения газовой среды в жилой зоне – 0,08–0,2 м/с.

Шум в пределах 60 Дб.

Освещенность в рабочей зоне не менее 400 лк.

Содержание микроорганизмов в атмосфере экспериментальных модулей не превышало 500 микробных клеток (мк) в 1 м³, а содержание микроорганизмов на поверхностях – 100 мк в 1 м³.

Были исследованы образцы крови добровольцев-испытателей, взятые непосредственно перед началом эксперимента (День 0), через 1 день после завершения эксперимента (День 17 + 1) и через 7 дней после завершения эксперимента (День 17 + 7).

Контрольная группа включала 22 условно здоровых добровольца (11 мужчин и 11 женщин) в возрасте 20–40 лет из числа студентов, ординаторов и научных сотрудников.

Выделение внеклеточной и геномной ДНК

Выделение ДНК, как внеклеточной, так и геномной (из плазмы и лейкоцитов периферической крови доноров соответственно), проводилось стандартным общепризнанным методом экстракции органическими растворителями. Концентрацию геномной ДНК определяли спектрофотометрически. Относительная стандартная ошибка метода измерения концентрации геномной ДНК составляла 3 %. Концентрацию вкДНК определяли методом

флуоресценции с ДНК-интеркалирующим красителем PicoGreen (Invitrogen) на планшетном спектрофлуориметре EnSpire (PerkinElmer). Для исключения влияния возможных примесей на флуоресценцию вкДНК в комплексе с красителем флуоресценцию также определяли и после исчерпывающего гидролиза вкДНК ДНКазой I. Относительная стандартная ошибка определения концентрации вкДНК в плазме определяется в основном процедурой выделения ДНК и составляет 12 ± 5 % от измеряемой величины.

Исследование эндонуклеазной активности в образцах плазмы

Для учета элиминации вкДНК из кровотока измеряли эндонуклеазную активность плазмы крови методом радиальной диффузии в агарозном геле. Образцы плазмы по 2 мкл наносили в точечные лунки 1%-ного агарозного геля, содержащего 0,05M Трис pH 7,6, 10 mM хлорида магния, 1mM хлорида кальция, 25 мкг/мл бромистого этидия и 0,5 мг/мл ДНК цыпленка, и инкубировали 16 ч во влажной камере при температуре 37 °C. Гель визуализировали в ультрафиолетовом освещении и ферментативную активность рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по скорости гидролиза ДНК цыпленка бычьей панкреатической ДНКазой I (Sigma) известных концентраций.

Определение уровня 8-оксо-дезоксигуанозина в образцах геномной ДНК

Содержание в геномной ДНК маркера окисления 8-оксо-дезоксигуанозина (8-OH-dG) также определяли методом дот-иммуноблоттинга по разработанному авторами протоколу. Для этого пробы ДНК известной концентрации наносили на нитроцеллюлозный фильтр (HybondExtraC, Amersham) по 1,5 мкл в 3–5 повторах. После иммобилизации ДНК (30 мин при 80 °C) фильтр смачивали PBS и 30 мин инкубировали в блокирующем буфере (0,5%-ное сухое обезжиренное молоко на PBS) при 37 °C, затем 3 ч при комнатной температуре при покачивании в свежеприготовленном растворе анти-8-OH-dG антител (SC-66036, Santa Cruz, США) в подобранном разведении 15 мкл на 1 мл блокирующего буфера. Фильтр трижды по 5 мин отмывали буфером PBS-0,05 %TWEEN20 и инкубировали 1 ч в свежеприготовленном растворе конъюгата анти-мышь – щелочная фосфатаза (Sc-2008, Santa Cruz, США) в рекомендованном производителем разведении 1:1000 на PBS-0,05 % TWEEN20) при комнатной температуре при покачивании. Затем фильтр дважды по 5 мин промывали PBS-0,05 %TWEEN20, помещали в раствор субстрата для щелочной фосфатазы (BCIP-NBT) и инкубировали в темноте до проявления отчетливых сигналов. Интенсивность окрашенных пятен определяли компьютерным анализом изображения фильтра. В качестве стандартного образца для построения калибровочной зависимости,

связывающей содержание окисленного основания 8-OH-dG в составе исследуемой ДНК и сигнал иммуноблоттинга, использовали набор предварительно масс-спектрометрически охарактеризованных окисленных под воздействием ультрафиолета образцов ДНК.

Статистический анализ полученных результатов

Базовым программным обеспечением для выполнения статистического анализа являлась Statistica 8.0 (Statsoft Inc., USA). Статистические сравнения индивидуальных показателей в группе испытуемых проводили с использованием парного критерия Вилкоксона. При сравнении показателей группы участников изоляционного эксперимента с соответствующими параметрами в контрольной группе использовали критерий U Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены результаты исследования концентрации вкДНК в плазме участников эксперимента. До начала эксперимента все участники, за исключением испытуемого № 705, демонстрировали повышенный уровень вкДНК. Через день после окончания срока изоляции было обнаружено существенное снижение концентрации вкДНК в плазме всех участников эксперимента (за исключением испытуемого № 705), а через 7 дней после окончания эксперимента была выявлена устойчивая тенденция к повышению уровня вкДНК. До начала исследования и через 7 дней после окончания эксперимента концентрация вкДНК в плазме участников программы SIRIUS-17 была в целом значительно выше соответствующего показателя в контрольной группе.

В табл. 2 приведены результаты исследования уровня активности ДНКазы I в плазме участников исследования. На протяжении всего периода исследования все участники демонстрировали стабильно высокий уровень активности ДНКазы I, и существенных изменений уровня активности фермента обнаружено не было. Следует отметить, что уровень активности ДНКазы I в контрольной группе был намного ниже этого показателя в группе участников программы SIRIUS-17.

В табл. 3 приведены результаты исследования интегративного показателя «Концентрация вкДНК / активность ДНКазы I». Так как уровень активности ДНКазы I не претерпевал существенных изменений на протяжении всего периода исследования, то динамика соотношения «Концентрация вкДНК / активность ДНКазы I» отражает изменения концентрации вкДНК. Так, до начала эксперимента у всех участников, за исключением испытуемого № 705, значения показателя «Концентрация вкДНК / активность ДНКазы I» были высокими, а через день после окончания срока изоляции было обнаружено существенное снижение этого параметра. Через

Таблица 1

Динамика концентрации вкДНК в плазме участников программы SIRIUS-17

Номер участника	Концентрация вкДНК (нг/мл)		
	До эксперимента	После окончания эксперимента	
	День 0	День 17 + 1	День 17 + 7
№ 701	5709	229	1534
№ 702	5144	255	1083
№ 703	4348	934	849
№ 704	6702	148	913
№ 705	135	501	1842
№ 706	2342	158	1125
M ± m	4063 ± 989	371 ± 124	1224 ± 158
Условно здоровые добровольцы (n = 22)	408 ± 49	-	-
p1	-	0,046	0,075
p2	-	-	0,046
p3	0,011	0,484	< 0,001

Примечание. Здесь и табл. 2–4: M ± m – среднее ± стандартная ошибка. Для статистической обработки данных использовали парный критерий Вилкоксона: p1 – в сравнении с точкой «День 0 (до эксперимента)»; p2 – в сравнении с точкой «День 17+1 (через 1 день после окончания эксперимента)». Статистические различия (p3) между группой испытуемых и группой условно здоровых добровольцев исследовали с помощью критерия U Манна – Уитни.

Таблица 2

Динамика уровня активности ДНКазы I в плазме участников программы SIRIUS-17

Номер участника	Уровень активности ДНКазы I (U/мл)		
	До эксперимента	После окончания эксперимента	
	День 0	День 17 + 1	День 17 + 7
№ 701	16,2	28,3	10,8
№ 702	11,9	10,8	16,2
№ 703	19,8	16,2	11,9
№ 704	24,3	16,2	16,2
№ 705	16,2	26,9	17,9
№ 706	14,6	19,8	14,6
M ± m	17,2 ± 1,8	19,7 ± 2,8	14,6 ± 1,1
Условно здоровые добровольцы (n = 22)	6,4 ± 0,8	-	-
p1	-	0,463	0,225
p2	-	-	0,225
p3	0,0006	0,0006	0,0011

Таблица 3

Динамика соотношения «Концентрация вкДНК / активность ДНКазы I» в плазме участников программы SIRIUS-17

Номер участника	Изменение соотношения «Концентрация вкДНК / активность ДНКазы I»		
	До эксперимента	После окончания эксперимента	
	День 0	День 17 + 1	День 17 + 7
№ 701	352,5	8,1	142,2
№ 702	430,7	23,6	66,9
№ 703	219,2	57,7	71,1
№ 704	275,8	9,1	56,4
№ 705	8,3	18,6	102,8
№ 706	160,1	8,0	76,9
M ± m	241,1 ± 60,8	20,9 ± 7,8	86,0 ± 12,9
Условно здоровые добровольцы (n = 22)	86,0 ± 13,7	-	-
p1	-	0,046	0,075
p2	-	-	0,028
p3	0,023	0,015	0,758

Таблица 4

Динамика уровня 8-оксо-дезоксигуанозина в плазме участников программы SIRIUS-17

Номер участника	Изменение уровня 8-оксо-дезоксигуанозина (8-OH-dG/10 ⁶)*		
	До эксперимента	После окончания эксперимента	
	День 0	День 17 + 1	День 17 + 7
№ 701	3,2	793,5	310,1
№ 702	6,5	1823,3	36,1
№ 703	35,9	35,1	29,5
№ 704	30,5	356,5	437,6
№ 705	1,1	173,0	11,2
№ 706	18,9	2162,2	4,6
M ± m	16,0 ± 6,0	890,6 ± 366,5	138,2 ± 76,5
Условно здоровые добровольцы (n = 22)	256,5 ± 37,0	-	-
p1	-	0,046	0,173
p2	-	-	0,075
p3	0,0002	0,153	0,088

Примечание. * – единицы измерения показателя (количество 8-оксо-дезоксигуанозина на миллион нуклеозидов).

7 дней после окончания изоляции была выявлена устойчивая тенденция к повышению соотношения «Концентрация вкДНК / активность ДНКазы I» в плазме крови участников эксперимента. Следует отметить, что до начала исследования показатель «Концентрация вкДНК / активность ДНКазы I» в плазме участников программы SIRIUS-17 был значимо выше соответствующего параметра в контрольной группе, а через 1 день после окончания эксперимента, напротив, ниже, что полностью соответствует колебаниями концентрации вкДНК.

В табл. 4 приведены результаты исследования уровня 8-оксо-дезоксигуанозина в геномной ДНК клеток периферической крови участников эксперимента. До изоляции у всех испытуемых уровень 8-оксо-дезоксигуанозина был относительно низким. Через день после окончания срока изоляции было обнаружено существенное повышение содержания 8-оксо-дезоксигуанозина во всех образцах ДНК, за исключением образца № 703. Через 7 дней после окончания эксперимента была выявлена устойчивая тенденция к нормализации уровня 8-оксо-дезоксигуанозина в ДНК испытуемых. Как видно из данных, приведенных в табл. 4, уровень 8-оксо-дезоксигуанозина в образцах ДНК контрольной группы был существенно выше соответствующего показателя в группе участников программы SIRIUS-17. Однако через 1 и 7 дней после окончания исследования значимых различий между группами обнаружено не было.

При прочих равных условиях (пол, возраст) характеристики вкДНК здорового индивидуума зависят главным образом от уровня его физической активности. Показано, что физические упражнения, в том числе максимальная физическая нагрузка, приводят к мгновенному и существенному повышению уровня вкДНК в периферической крови [11]. Основным источником вкДНК являются

активированные нейтрофилы, которые выпускают так называемые «ловушки»: нити геномной и/или митохондриальной ДНК [8]. Очевидно, чтобы сохранить профессиональную пригодность, участники программы SIRIUS-17 должны были регулярно поддерживать свою физическую форму. Программа тестирования физического состояния до и после изоляционного эксперимента предусматривала проведение исследований с максимальной физической нагрузкой. До начала эксперимента, в День 0, все участники (кроме испытуемого № 705) демонстрировали чрезвычайно высокий уровень вкДНК по сравнению с контрольной группой условно здоровых добровольцев, которая включала людей, ведущих «сидячий образ жизни». 17-дневная изоляция и вынужденная гиподинамия приводили к значимому снижению концентрации вкДНК в образцах плазмы.

Параллельно с концентрацией вкДНК существенные изменения претерпевал уровень 8-оксо-дезоксигуанозина в геномной ДНК, который был относительно низким у всех испытуемых до начала изоляционного эксперимента. Через 1 сутки после окончания срока изоляции было обнаружено существенное повышение содержания 8-оксо-дезоксигуанозина в образцах геномной ДНК всех участников эксперимента, за исключением образца № 703. Средние значения уровня 8-оксо-дезоксигуанозина в группе участников программы SIRIUS-17 значимо не отличались от соответствующих параметров в контрольной группе. По-видимому, изоляция и ассоциированная с ней гиподинамия приводили к накоплению 8-оксо-дезоксигуанозина в лейкоцитах периферической крови, что может свидетельствовать о развитии системного оксидативного стресса. Следует также отметить, что через 7 дней после окончания эксперимента концентрация вкДНК и уровень 8-оксо-дезоксигуанозина не

восстановились до исходного уровня, хотя и обнаружили выраженную тенденцию к нормализации.

Значительное повышение 8-оксо-дезоксигуанозина в группе испытуемых в точке «День 17 + 1» может быть связано не только с окислительным стрессом, но и с транзиторным нарушением продукции мелатонина вследствие 38-часовой депривации сна в завершающей фазе исследования. Показано, что мелатонин непосредственно стимулирует репарационные процессы за счет повышения эксцизии кросс-комплементарного репарационного фактора 6 (ERCC6), который активирует 8-оксогуанин ДНК гликозилазу I (OGG1) – ключевой фермент, осуществляющий удаление 8-гидроксо-дезоксигуанозина ДНК [20–21]. В другом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев-испытуемых, показано, что при низкой продукции мелатонина степень оксидативного повреждения ДНК лимфоцитов периферической крови повышается по сравнению с этим показателем в период после ночного сна, во время которого увеличивается продукция мелатонина. Уровень экспрессии гена *OGG1* в лимфоцитах здоровых добровольцев после ночного сна был существенно выше, чем по окончании периода бодрствования [22]. Обнаружено, что у лиц, регулярно работающих в ночную смену, концентрация 8-ОН-dG в моче коррелировала с содержанием метаболита мелатонина и была гораздо ниже, чем у субъектов с нормальным режимом сна и бодрствования, что объясняется внутриклеточной задержкой 8-гидроксо-дезоксигуанозина вследствие недостаточной активности фермента 8-оксогуанин ДНК гликозилазы I [23].

Выводы

1. Участники изоляционного эксперимента характеризуются высокими концентрациями вкДНК, повышенным уровнем активности ДНКазы I в крови, а также низким содержанием 8-оксо-дезоксигуанозина в образцах геномной ДНК. Все эти показатели свидетельствуют о высоких адаптационных возможностях испытуемых.

2. 17-суточная изоляция в гермообъекте и 38-часовая депривация сна приводили к существенному снижению уровня вкДНК крови и повышению содержания 8-оксо-дезоксигуанозина в образцах геномной ДНК участников эксперимента. Даже через 7 сут после окончания эксперимента оба параметра не восстановились до исходного уровня, хотя и обнаруживали выраженную тенденцию к нормализации, что может свидетельствовать о развитии системного оксидативного стресса.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России на выполнение НИР, № госрегистрации 01201156783, а также при частичной

поддержке программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН по теме 65.1, с использованием УНУ «Медико-технический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения».

Список литературы

1. Mandel P., Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme // C. R. Acad. Sci. Paris. 1948. V. 142. P. 241–243.
2. Fleischhacker M., Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer – a survey // Biochim. et Biophys. Acta. 2007. V. 1775. P. 181–232.
3. Tong Y.K., Lo Y.M. Diagnostic developments involving cell-free (circulating) nucleic acids // Clin. Chim. Acta. 2006. V. 363. P. 187–196.
4. Tsang J.C., Lo Y.M. Circulating nucleic acids in plasma/serum // Pathol. 2007. V. 39. P. 197–207.
5. Peters D.L., Pretorius P.J. Origin, translocation and destination of extracellular occurring DNA - A new paradigm in genetic behavior // Clin Chim Acta. 2011. V. 412. P. 806–819.
6. Decker P., Singh-Jasuja H., Haager S. et al. Nucleosome, the main autoantigen in systemic lupus erythematosus, induces direct dendritic cell activation via a MyD88-independent pathway: consequences on inflammation // J. Immunol. 2005. V. 174. P. 3326–3334.
7. Fenton K.A., Rekvig O.P. A central role of nucleosomes in lupus nephritis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. V. 1108. P. 104–113.
8. Lui Y.Y., Chik K.W., Chiu R.W. et al. Pre-dominant hematopoietic origin of cell-free DNA in plasma and serum after sex-mismatched bone marrow transplantation // Clin. Chem. 2002. V. 48. P. 421–427.
9. Hahn S., Giaglis S., Buser A. et al. Laboratory cell-free nucleic acids in (maternal) blood: any relevance to (reproductive) immunologists? // J. Reprod. Immunol. 2014. V. 104–105. P. 26–31.
10. Korzenewa I.B., Kostuyk S.V., Ershova L.S. et al. Human circulating plasma DNA significantly decreases while lymphocyte DNA damage increases under chronic occupational exposure to low-dose gamma-neutron and tritium β -radiation // Mutat. Res. 2015. V. 779. P. 1–15.
11. Breitbach S., Tug S., Simon P. Circulating cell-free DNA an up-coming molecular marker in exercise physiology // Sports Med. 2012. V. 42. P. 565–586.
12. Nadeau-Vallée M., Obari D., Palacios J. et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review // Reproduction. 2016. V. 152. P. R277–R292.
13. Celec P., Vlková B., Lauková L. et al. Cell-free DNA: the role in pathophysiology and as a biomarker in kidney diseases // Expert Rev. in Molecular Med. 2017. V. 20. P. 1–14.
14. Kasai H., Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents // Nucleic Acids Res. 1984. V. 12(4). P. 2137–2145.

15. Roszkowski K., Jozwicki W., Blaszczyk P. et al. Oxidative damage DNA: 8-oxo-Gua and 8-oxo-dG as molecular markers of cancer // *Med. Sci. Monit.* 2011. V. 17(6). P. CR329–CR333.
16. Wu D., Liu B., Yin J. et al. Detection of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OH-dG) as a biomarker of oxidative damage in peripheral leukocyte DNA by UHPLC-MS/MS // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2017. V. 1064. P. 1–6.
17. Brack M., Brack O., Ménéz Y. et al. Distinct profiles of systemic biomarkers of oxidative stress in chronic human pathologies: Cardiovascular, psychiatric, neurodegenerative, rheumatic, infectious, neoplastic and endocrinological diseases // *Adv. in Biosci. and Biotechnol.* 2013. V. 4. P. 331–339.
18. Jørgensen A. Oxidatively generated DNA/RNA damage in psychological stress states // *Dan. Med. J.* 2013. V. 60(7). P. B4685.
19. Black C.N., Bot M., Révész D. et al. The association between three major physiological stress systems and oxidative DNA and lipid damage // *Psychoneuroendocrinol.* 2017. V. 80. P. 56–66.
20. Davanipour Z., Poulsen H.E., Weimann A. Endogenous melatonin and oxidatively damaged guanine in DNA // *BMC Endocr. Disord.* 2009. V. 9. P. 22.
21. Bennukul K., Numkliang S., Leardkamolkarn V. Melatonin attenuates cisplatin-induced HepG2 cell death via the regulation of mTOR and ERCC1 expressions // *World J. Hepatol.* 2014. V. 6. P. 230–242.
22. Manzella N., Bracci M., Strafella E. Circadian modulation of 8-oxoguanine DNA damage repair // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 13752.
23. Bhatti P., Mirick D.K., Randolph T.W. et al. Oxidative DNA damage during sleep periods among nightshift workers // *Occup. Environ. Med.* 2016. V. 73. P. 537–544.

Поступила 03.05.2018

BLOOD DNASE I ACTIVITY, CELL-FREE DNA CONCENTRATIONS AND 8-OXO-DEOXYGUANOSINE CONTENT IN GENOMIC DNA SAMPLES AS STRESS MARKERS IN HYPODYNAMIA AND SLEEP DEPRIVATION

Shmarina G.V., Ershova E.S., Veiko N.N., Ponomarev S.A., Kutko O.V., Sadova A.A., Bekker A.A., Umryukhin P.E., Kostyuk S.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 43–49

Dynamics of the DNase I activity, cell-free (cf)DNA concentrations and 8-oxo-deoxyguanosine content in genomic DNA samples were studied in blood samples obtained from 6 healthy volunteers participated in 17-days IBMP – NASA isolation study with 38-hr sleep deprivation. Samples were taken before and in 1 and 7 days after mission completion. The control group consisted of 22 essentially healthy subjects. Increased cfDNA concentrations, elevated levels of DNase I activity, and low 8-oxo-deoxyguanosine content in genomic DNA were found in the blood samples obtained from the participants at «Day 0» before the isolation study beginning. Isolation and associated hypodynamia resulted in a significant reduction of plasma cfDNA concentrations and accumulation of 8-oxo-deoxyguanosine in DNA samples of peripheral blood leucocytes indicating systemic oxidative stress development. On day 7 after isolation study completion, both variables, i.e. cfDNA concentration and 8-oxo-deoxyguanosine content, did not regain initial values despite a distinct trend toward normal levels. Blood DNase I activity was constantly high and surpassed values in control samples. This increase in the DNase I activity appears to be adaptive and can be linked with frequent rises of cfDNA due to regular physical training.

Key words: cell-free DNA, DNase I, 8-oxo-deoxyguanosine, isolation and confinement, sleep deprivation, melatonin, OGG1.

УДК 159.9:629.7, 629.78.07:159.9

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА-ОПЕРАТОРА МЕТОДОМ АНАЛИЗА АКУСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕЧИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МОДЕЛИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Лебедева С.А., Швед Д.М., Гушин В.И.

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

E-mail: shved@imbp.ru

Работа посвящена апробации метода неинвазивной оценки функционального состояния человека в моделируемых условиях космических полетов с помощью акустического анализа устной речи. Изучение общения космонавтов с Центром управления полетами (ЦУП) является штатной процедурой дистанционного медико-психологического мониторинга космических экипажей. Основным преимуществом используемого метода является проведение мониторинга психоневрологического статуса космонавтов непосредственно в ходе выполнения ими реальной деятельности без использования дополнительного оборудования и затрат времени экипажа. С другой стороны, в последнее время анализу подвергается преимущественно содержание речи, на которое существенное влияние оказывают когнитивные и волевые компоненты психики, в то время как акустические характеристики речи в меньшей степени подвержены сознательному контролю и лучшим образом отражают глубинные особенности функционального состояния. Проведена апробация метода компьютеризованного анализа акустических параметров речи в модельных экспериментах на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН, включая исследования на стенде «сухой» иммерсии. Полученные предварительные результаты показали применимость метода для оценки характеристик функционального состояния операторов и их динамики в условиях моделирования факторов космического полета (в частности, микрогравитации), а также указали на перспективы его развития.

Ключевые слова: анализ речи, функциональное состояние, модельные эксперименты, «сухая» иммерсия.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 50–56.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-50-56

В длительном космическом полете (КП) на функциональное состояние человека влияет ряд факторов, основным из которых является фактор микрогравитации – ее воздействие начинается с первых минут в космосе и нарастает с увеличением длительности полета. К числу известных ее эффектов относится перераспределение жидких сред к

голове. В.И. Мясников и С.И. Степанова, указывая на неизбежное изменение церебральной гемодинамики в условиях гипогравитации, отмечают ощущение космонавтами головокружения, тяжести и боли в голове, а также изменение акустических характеристик речи, развитие у человека-оператора неврозоподобных состояний, снижение психической работоспособности [1]. Такие проявления воздействия невесомости сказываются на функциональном состоянии человека-оператора, способности выполнять необходимую профессиональную деятельность с минимальными психофизиологическими затратами.

Традиционным способом изучения психологического и функционального статуса космонавтов является штатная процедура экспертной оценки их общения с Центром управления полетами (ЦУП) [2]. Основным преимуществом применяемого специалистами ЦУП метода является проведение мониторинга психоневрологического статуса космонавтов неинвазивно, непосредственно в ходе выполнения ими реальной деятельности без использования дополнительного оборудования и затрат времени экипажа. С другой стороны, анализу в данном случае подвергается преимущественно содержание речи, на которое существенное влияние оказывают когнитивные и волевые компоненты психики, в то время как акустические характеристики речи в меньшей степени подвержены сознательному контролю и лучшим образом отражают глубинные особенности функционального состояния, в связи с чем уже достаточно давно применяются в исследованиях, посвященных оценке психофизиологического статуса человека в стрессогенных условиях [3, 4].

В контексте изучения влияния стрессовой ситуации на человека-оператора, как правило, применяются два основных подхода. К первому относят контент-анализ (анализ содержания общения) – метод сведения параметров коммуникации к ограниченному числу смысловых категорий на основании изначально установленных правил кодирования [5,

6]. В ходе содержательного анализа высказываний производится исследование лексем, морфологических и синтаксических особенностей построения высказывания. Второй подход направлен на анализ акустических параметров речи, включает исследование фонетического и дискурсивного компонентов и опирается в первую очередь на невербальные характеристики речи [4]. Следует обратить особое внимание на преимущества обогащения анализа общения путем одновременного использования обоих подходов. Эта возможность обусловлена тем, что акустические характеристики речи, как правило, соответствуют ее содержательному смыслу, но в то же время канал невербальной коммуникации функционально независим от вербальной [7].

Как показывают исследования деятельности операторов, помимо содержания информации, передаваемой через сообщения, стрессорные условия влияют на уровень нервно-мышечного контроля вокально-артикуляторной системы, что проявляется в частотных характеристиках речи [7, 8]. Коммуникация с внешними соисполнителями сама по себе может являться существенным компонентом деятельности [9, 10], что позволяет обойтись без включения в мониторинг дополнительных тестовых процедур. Преимущества акустической передачи информации в операторской деятельности проявляются в ситуациях, когда у участников коммуникации существует необходимость в передаче относительно простых и коротких сообщений; когда сообщение требует немедленного ответного действия; если работа требует постоянного перемещения, а также в случаях, когда зрительная система оператора перегружена или оператору требуется адаптация к условиям освещения в месте получения сообщений [11].

С целью адаптировать существующие методы акустического анализа речи к условиям реальной деятельности операторов проводятся эксперименты, моделирующие обстановку, в которой будет производиться запись звука. На базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН в разное время экспертным методом акустические характеристики речи изучались во время переговоров между экипажем и ЦУП в рамках проектов SFINCSS-99 и Mars-500 [12], в других изоляционных экспериментах. Проводились исследования и в реальных КП на орбитальной станции «Мир» и Международной космической станции (МКС), в частности, в рамках эксперимента «Пилот-М», где с помощью системы «Нейролаб-Б» изучалась частота основного тона речи [13]. В данном контексте следует особо отметить эксперимент «Аккорд», в котором в условиях 30-суточной гиподинамии исследовались особенности произвольной речи обследуемых [14]. Спектральный анализ речи испытуемых показал, что в условиях гиподинамии у большинства из них происходили изменения таких акустических характеристик речи, как уровень

громкости (интенсивности), длительность произнесения отдельных звуков и слов, формантная и интонационная структура гласных звуков. В условиях длительных КП спектральный анализ речи может позволить, с одной стороны, оценить психоэмоциональное состояние оператора, а с другой – определить эффективность компенсаторных механизмов перераспределения крови в данный период полета.

Целью данного исследования является изучение частотных характеристик речи в контексте оценки психофизиологического состояния человека-оператора в условиях длительно моделируемых эффектов КП: микрогравитации и ограниченной сенсорной депривации.

Методика

Исследование проводилось в рамках эксперимента на стенде «сухой» иммерсии в ГНЦ РФ – ИМБП РАН, в котором воспроизводятся эффекты микрогравитации и отчасти сенсорной депривации, а также длительной изоляции от привычного социального окружения. В исследовании принимает участие 10 мужчин-добровольцев в возрасте от 21 года до 42 лет, подписавших Информированное согласие на участие в исследовании. Длительность иммерсионного воздействия составляет 21 сут для каждого испытуемого.

Основным материалом для анализа являются аудиозаписи речи испытуемых, осуществляемые с помощью портативных диктофонов Zoom H1. Аудиозапись произвольной речи проводится дважды в день (утром и вечером). Испытуемые озвучивают свое самочувствие, настроение и дают краткий отчет о проведенном дне. С точки зрения методологии модельного эксперимента такой формат аудиоотчетов частично (в монологическом, а не диалогическом формате) воспроизводит ежедневные планировочные конференции (DPC), выполняемые космонавтами в начале и в конце рабочего дня. Он также моделирует отсроченные во времени аудио-сообщения при задержке связи – в такой ситуации испытуемый ведет диалог не с реальным человеком, а с образом человека.

Полученные аудиозаписи анализируются, на данном этапе развития методики, с помощью метода экспертных оценок и вспомогательного программного обеспечения, предназначенного для работы со звукозаписями и позволяющего выявить их основные количественные характеристики (ПО Audacity, Praat и др.). Использование измеримых количественных характеристик речевого сигнала позволяет нивелировать субъективность экспертной оценки и перейти от качественного анализа к количественному.

В исследовании используются психологические методики, такие, как опросник настроения

POMS, опросник совладания со стрессом COPE, методика «Тест цветных выборов» в модификации Л.Н. Собчик, тест Спилбергера (оценка уровня тревожности), опросник Кейрси (методика оценки темперамента), а также психофизиологические методики стресс-диагностики «Зеркальный координатный комплекс «БиоМышь»» [15–18]. Психологические методики позволяют выявить эмоциональные компоненты, предположительно являющиеся причинами изменений тона, тембра, скорости, громкости и других акустических составляющих голоса обследуемых. Так, метод цветных выборов Л.Н. Собчик, базирующийся на классическом 8-цветовом тесте Люшера, позволяет оценить, в числе прочих параметров, уровень тревоги обследуемых, их реакцию на стрессовые воздействия [17]. По данным Ч.Д. Спилбергера, тревожные переживания, как правило, негативно влияют на эффективность деятельности, что обуславливает потребность в их своевременном выявлении и профилактике [18].

Результаты и обсуждение

Представленная методология прошла первичную апробацию в эксперименте ЦКР-2018 с использованием центрифуги короткого радиуса (ЦКР), где велась запись переговоров между испытуемым и ЦУП при различных режимах угловых ускорений. Целью исследования было выявление и изучение некоторых аспектов психофизиологического состояния, стресс-реакций и способов совладания со стрессом человека-оператора под воздействием различных режимов угловых ускорений при помощи анализа частотных характеристик речи. Результаты проведенного исследования показали специфику изменения акустических характеристик речи под воздействием стрессогенных факторов и позволили оценить психофизиологическую напряженность оператора и эффективность его стратегий совладания со стрессом. Было установлено, что плавность, громкость и длительность пауз в диалоге зависят от интенсивности нагрузки и степени активации человека-оператора, предположительно соотносясь с механизмами встраиваемости, утомления и субкомпенсации. Изменение соотношения высоких и низких тонов речи, по-видимому, было связано с субъективной оценкой оператором своего состояния и его способами совладания со стрессом. Временные повышения тона голоса происходили в начале каждого периода постоянного ускорения у 5 испытуемых, понижение тона голоса – у 2 обследуемых, 1 испытуемый не демонстрировал явного различия в соотношении высоких и низких тонов (рис. 1). Показатели громкости и скорости речи, зарегистрированные во время фоновых записей, указывали на степень функциональной активации

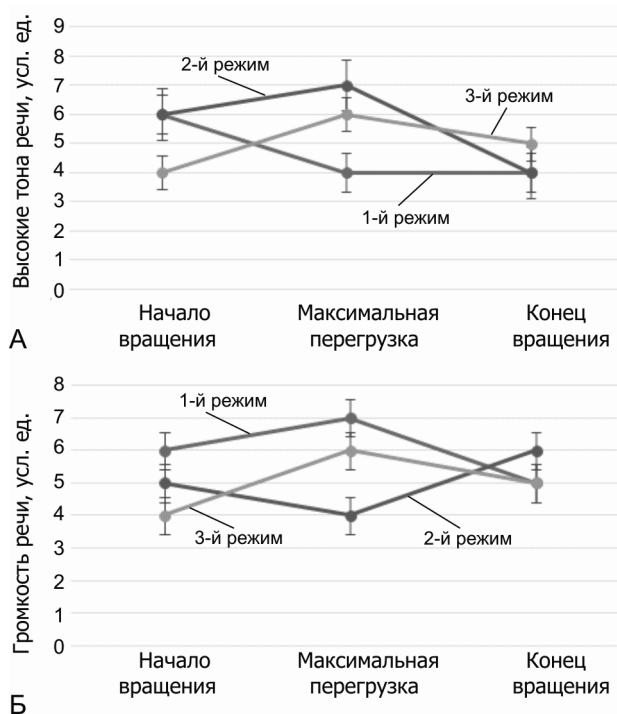


Рис. 1. Динамика процентного соотношения высоких тонов (А) и громкости (Б) речи при различных режимах ускорений (показатели переведены в условную 10-балльную шкалу)

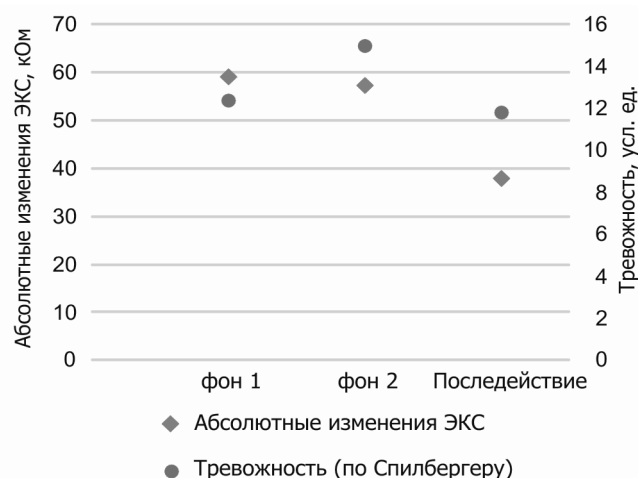


Рис. 2. Средние показатели тревожности (по тесту Спилбергера) и абсолютного изменения ЭКС (методика «Стресс-диагностика») до и после «сухой» иммерсии

испытателя перед вращением. Громкость голоса, повышающаяся или понижающаяся к концу вращения, указывала соответственно на отсутствие либо наличие утомления и, вероятно, субъективную успешность пройденного испытания.

Следует отметить, что результаты эксперимента на ЦКР отражают изменение функционального

состояния человека-оператора при кратковременном воздействии экстремальных факторов окружения. В экспериментах с использованием «сухой» иммерсии моделируется менее интенсивное, но более длительное воздействие на организм человека.

В исследовании на стенде «сухой» иммерсии были выявлены следующие общие эффекты пребывания в условиях, имитирующих воздействие факторов микрогравитации и отчасти социальной изоляции на акустические характеристики речи:

- увеличение количества и продолжительности пауз и сокращение длительности высказывания;
- изменения тембра речи;
- преобладания низких тонов речи во время утренних сеансов аудиозаписи (при неизменных для данного обследуемого высоких тонах речи);
- снижение громкости речевого сигнала;
- нарушение плавности, изменение темпо-ритмических особенностей речи.

Часть изменений акустических характеристик речи можно свести к исключительно физиологическим причинам, так, например, увеличение низких тонов по отношению к высоким может быть объяснено сухостью ротовой полости вследствие перераспределения жидких сред организма. С другой стороны, в связи с существенным воздействием моделируемых факторов на организм «сухая» иммерсия вызывает закономерные изменения психологического и в целом функционального состояния испытуемых.

Уровень тревожности (по данным теста Спилбергера) нарастал у большинства испытуемых в фоновый период перед началом иммерсии, в то время как показатели динамики электрокожного сопротивления (ЭКС) по данным методики «Стресс-диагностика» незначительно снижались (рис. 2). Нарастание субъективно ощущаемой тревоги может быть связано с антиципацией (ожиданием и представлением) начала воздействия (иммерсии), в то время как результаты стресс-диагностики могут быть связаны с адаптацией испытуемых к предлагаемым методикой стимулам. Следует отметить, что, в отличие от эмоции страха или кратковременных стресс-реакций (изучаемых с помощью методики «Стресс-диагностика»), тревожность является «беспредметной» и неспецифичной, развиваясь в связи с общим состоянием регуляторных систем, а не в качестве отклика на конкретный стимул, например, в ответ на неизвестность (при антиципации), новизну, незнакомые ситуации и воздействия [19]. После окончания иммерсии показатели как тревожности по Спилбергеру, так и динамики ЭКС схожим образом снижались. Связь между изменениями данных показателей при этом может быть обусловлена тем, что тревожность, согласно имеющимся представлениям, базируется на активации (возбуждении) и лабильности систем нейровегетативной регуляции,

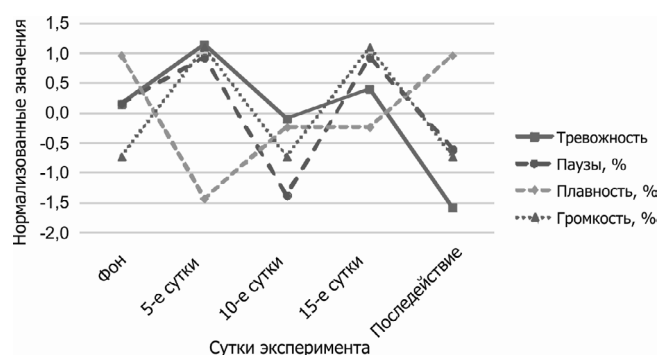


Рис. 3. Динамика уровня тревожности (по тесту Спилбергера) и акустических характеристик речи в ходе эксперимента с «сухой» иммерсией

которая, в свою очередь, отражается в ряде физиологических параметров, включая ЭКС [20]. Можно предположить, что к концу (и после окончания) 21-суточной «сухой» иммерсии у обследуемых начали преобладать процессы торможения, которые также отражались на параметрах речи.

Было выявлено нарастание общей эмоциональной напряженности речевого сигнала в начале иммерсии (на 4–5-е сутки у испытуемых резко повышался уровень тревожности, начинали проявляться изменения мелодики речи, обертонового состава, речевых привычек; повышалась громкость речи и снижалась ее плавность) и общей астенизации в середине (на 8–10-е сутки у испытуемых спадал уровень тревожности, снижалась громкость речевого сигнала и количество пауз, повышалась плавность). К концу иммерсии проявлялся эффект гиперкомпенсации: сила голоса повышалась, увеличивалось количество пауз (15-е и далее сутки иммерсии) (рис. 3). Спустя несколько дней после окончания воздействия показатели речи преимущественно возвращались к фоновым значениям, уровень тревожности испытуемых в среднем существенно снижался (см. рис. 2).

Следует отметить, что испытуемые демонстрировали изменения способов совладания со стрессовыми условиями (индивидуальных копинг-стратегий): у 4 из них к окончанию иммерсии начали проявляться неэффективные способы совладания, ориентированные на уход от решения проблем и социальную изоляцию, снизились способности к позитивной переоценке, проявлению эмоций, юмору и принятию стрессовой ситуации; повысились мысленный и поведенческий уход от решения проблем, планирование, отрицание. Двое испытуемых, напротив, по завершении эксперимента отметили у себя повышение позитивной переоценки событий, использование юмора и социальной поддержки, принятия трудностей, а также снижение активного совладания с проблемами, подавления эмоций и сдерживания

импульсивных действий. Представляет интерес тот факт, что у одного из испытуемых тревожность по завершении эксперимента повысилась, в отличие от других обследуемых. Оценка его совладающего поведения обнаружила наиболее неэффективные виды копингов по сравнению с остальной выборкой, а абсолютные изменения показателей ЭКС по завершении эксперимента уменьшились втрое (с 78,6 до 25,7 кОм), что может быть интерпретировано как резкое снижение лабильности вегетативной нервной системы – вдвое большее, чем общая тенденция к уменьшению абсолютных изменений ЭКС у остальных участников эксперимента.

Сопоставляя данные физиологической оценки состояния и психологической диагностики, можно заключить, что данный эксперимент потребовал от испытуемых высокой задействованности психофизиологических ресурсов для адаптации к моделируемым условиям микрогравитации и социальной изоляции. У большинства испытуемых психологическая адаптация выражалась в «уходе в себя», ориентации на свои силы и дистанцировании от своих негативных эмоций и болезненных ощущений, у меньшей части – увеличении качества и количества социальных взаимодействий и игнорирование физического дискомфорта. С точки зрения акустического анализа речи такие люди, ориентированные на социальную поддержку, демонстрировали более высокую скорость речи и длительность высказываний, в среднем мелодика их речи была более плавной.

Выводы

При анализе предварительных результатов проведенных исследований были выявлены следующие особенности влияния моделируемых факторов КП на отражающие функциональное состояние оператора акустические характеристики речи:

1. Эксперименты на ЦКР и 21-суточная «сухая» иммерсия обнаруживают следующие схожие закономерности: при нарастании психофизиологической напряженности увеличивается разница между высокими и низкими тонами речи, сокращается длительность высказывания, снижается плавность речи. Результаты обоих экспериментов показывают нарастание тревожности при антиципации начала воздействия, а также в периоды острой адаптации к нему и подготовки к завершению.

2. Особенности менее интенсивных, но более длительных воздействий, как было показано при 21-суточной «сухой» иммерсии, были снижение громкости речи, нарастание тембровой разницы между утренними и вечерними сеансами аудиозаписей, увеличение числа и продолжительности пауз.

3. На основании результатов пилотных исследований предлагается следующая интерпретация

связи акустических характеристик речи и психофизиологического состояния человека-оператора:

- длительность пауз между репликами участников коммуникации (ЦУП и испытуемый) является отражением степени возбуждения;

- громкость голоса указывает на степень активации и возбуждения;

- изменение соотношения высоких и низких тонов отражает изменения психофизиологического состояния оператора при подготовке к стрессовому воздействию и во время него;

- плавность (размеренность) речи может являться индикатором психофизиологической цены выполнения деятельности.

4. Можно сделать предварительное заключение о связи между измеряемыми стандартными методами уровнем тревожности, напряженности и рядом акустических характеристик речи. Предположительно в данных параметрах отражается динамика состояния регуляторных систем организма (в частности, нейровегетативной регуляции, связанной также с высшими функциями ЦНС).

Используемая методология анализа акустических характеристик речи человека-оператора нуждается в дальнейшей разработке, модификации и адаптации к различным условиям сбора данных. Полученные результаты апробации метода свидетельствуют в пользу его работоспособности и валидности, позволяя планировать дальнейшие исследования в рамках серии модельных экспериментов на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН (как с «сухой» иммерсией, так и в изоляционных экспериментах), подготавливая таким образом научно-методическую и техническую базу для проведения бортовых исследований. Автоматизация данного метода с использованием современных технических средств позволит создать методику дистанционной либо автономной непрерывной регистрации параметров функционального состояния оператора в процессе выполнения профессиональной деятельности, имеющую широкую практическую применимость.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 18-75-10086 и темы НИР РАН № 63.2.

Список литературы

1. Мясников В.И., Замалетдинов И.С. Психическое состояние и групповое взаимодействие космонавтов в полете // Космическая биология и медицина. Т. 3. Человек в космическом полете. Кн. 2. Гл.19. М., 1997.

Myasnikov V.I., Zamaletdinov I.S. Mental state and group interaction of astronauts in flight // Space biology and medicine. V. 3. Man in space flight. B. 2. Ch. 19. Moscow, 1997.

2. Егоров А.Д. Теория и методология медицинского контроля в длительных космических полетах // Актовая речь. РАН. ГНЦ РФ – ИМБП РАН. М., 2001.
Egorov A.D. Theory and methodology of medical control in long space flights // Official speech. RAS. SSC RF – IBMP RAS. Moscow, 2001.
3. Носенко Э.Л. Особенности речи в состоянии эмоциональной напряженности. Днепропетровск, 1975.
Nosenko E.L. Features of speech in a state of emotional tension. Dnepropetrovsk, 1975.
4. Картавенко М.В. Об использовании акустических характеристик речи для диагностики психических состояний человека // Известия ЮФУ. Технические науки. 2005. № 5.
Kartavenko M.V. About the use of acoustic characteristics of speech for the diagnosis of human mental states // Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki. 2005. № 5.
5. Berelson B. Content analysis in communication research. N.Y., 1971.
6. Neuendorf K.A. The Content Analysis Guidebook. Sage Publications, 2002.
7. Фролов М.В., Милованова Г.Б. Особенности контроля состояния человека-оператора по показателям основного тона и спектра его речи // Физиология человека. 2009. Т. 35. № 2. С. 136–138.
Frolov M.V., Milovanova G.B. Features of monitoring the state of a human operator on his speech pitch and spectrum // Fiziologiya cheloveka. 2009. V. 35. № 2. P. 136–138.
8. Потапова Р.К., Потапов В.В. Перспективы развития концепции речевой портрет говорящего // Сб. трудов XVII Междунар. науч. конф. «Информатизация и информационная безопасность правоохранительных органов». М., 2008. С. 381–382.
Potapova R.K., Potapov V.V. Prospects for the development of the speech portrait concept of a speaker // Proc. XVII International scientific conference «Information and information security of law enforcement authorities». Moscow, 2008. P. 381–382.
9. Дистанционное наблюдение и экспертная оценка: общение и коммуникация в задачах медицинского контроля / В.И. Мясников, ред. М., 1982.
Remote observation and expert assessment: communication in the tasks of medical control / V.I. Myasnikov, ed. Moscow, 1982.
10. Леонтьев А.А. Язык, речь, речевая деятельность. М., 1969.
Leontiev A.A. Language, speech, speech activity. Moscow, 1969.
11. Фугелова Т.А. Инженерная психология: Учебник. Тюмень, 2010.
Fugelova T.A. Engineering psychology: Textbook. Tyumen, 2010.
12. Gushin V.I., Yusupova A.K., Shved D.M. et al. The evolution of methodological approaches to the psychological analysis of the crew communications with Mission Control Center // REACH – Reviews in Human Space Exploration. 2016. V. 1. P. 74–83.
13. Johannes B., Salnitski V., Soll H. et al. De-individualized psychophysiological strain assessment during a flight simulation test – validation of a space methodology // Acta Astronaut. 2008. V. 63. P. 791–799.
14. Никонов А.В. Психологические проблемы акустической диагностики функциональных состояний оператора // Психологические проблемы деятельности в особых условиях. М., 1985. С. 136–153.
Nikonov A.V. Psychological problems of acoustic diagnostics of functional states of an operator // Psychological problems of activity in special conditions. Moscow, 1985. P. 136–153.
15. McNair D.M., Lorr M., Droppleman L.F. Manual for the profile of mood states. San Diego, 1971.
16. Рассказова Е.И., Гордеева Т.О., Осин Е.Н. Копинг-стратегии в структуре деятельности и саморегуляции: психометрические характеристики и возможности применения методики COPE // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2013. Т. 10. № 1. С. 82–118.
Rasskazova E.I., Gordeeva T.O., Osin E.N. Coping strategies in the structure of activity and self-regulation: psychometric characteristics and possibilities of applying the COPE technique // Psikhologiya. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki. 2013. V. 10. № 1. P. 82–118.
17. Собчик Л.Н. МЦВ – метод цветowych выборов. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера: Практическое руководство. СПб., 2001.
Sobchik L.N. MHC is a color election method. Modified eight-color Luscher's test: A practical guide. St. Petersburg, 2001.
18. Spielberger C. Anxiety: Current trends in theory and research. N.Y., 1972. V. 1. P. 24–55.
19. Сидоров К.Р. Тревожность как психологический феномен // Вестник Удмуртского университета. Сер. Философия. Психология. Педагогика. 2013. Вып. 2. С. 42–52.
Sidorov K.R. Anxiety as a psychological phenomenon // Vestnik Udmurtskogo universiteta. Ser. Filosofiya. Psikhologiya. Pedagogika. 2013. Is. 2. P. 42–52.
20. Изард К.Э. Психология эмоций. СПб., 1999.
Izard K.E. Psychology of emotions. St. Petersburg, 1999.

Поступила 21.01.2019

PRELIMINARY RESULTS OF STUDYING THE FUNCTIONAL STATE OF HUMAN OPERATOR USING ACOUSTIC ANALYSIS OF SPEECH IN SPACEFLIGHT SIMULATED ENVIRONMENT

Lebedeva S.A., Shved D.M., Gushchin V.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 50–56

The paper presents the results of testing a non-invasive method of human functional state evaluation in a simulated

spaceflight environment based on acoustic analysis of speech. Analysis of cosmonauts' communication with the Mission control center (MCC) is a standard procedure of remote psycho-medical monitoring of space crews. The principle advantages of this monitoring are that it does not interfere with crew work, does not require additional equipment or crew time. On the other hand, recently the subject of analysis has been primarily the speech content liable to modulating by cognitive and conative components, whereas speech acoustics is less

subject to conscious control and discloses better fine nuances of the functional state. Computerized analysis of speech acoustics was tested in IBMP model experiments, including dry immersion. The preliminary results show applicability of this method to monitoring of operator's functional dynamics during simulation of spaceflight factors (microgravity, specifically), and suggest some ideas for enhancement.

Key words: speech analysis, functional state, model experiments, dry immersion.

УДК 613.693:159.9

ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНОГО ФАКТОРА НА КАЧЕСТВО ГРУППОВОЙ ВЗАИМОЗАВИСИМОЙ ОПЕРАТОРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ КАМЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ

Еськов К.Н.

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

E-mail: eskov@imbp.ru

Проведено исследование влияния фактора пола на качество групповой взаимозависимой деятельности. Операторы (16 мужчин и 15 женщин), объединенные в группы по 3–4 человека, выполняли несколько сеансов тестирования по методике «Гомеостат» до начала и после завершения кратковременной (7–17 сут) изоляции. В рамках каждого сеанса группа испытуемых решала 4–6 задач различной сложности. Регистрировали показатель результативности деятельности (ПР) – процентное отношение количества решенных задач к общему числу предъявленных задач.

Результаты операторской деятельности, полученные до и после изоляции, не показали сколько-нибудь существенных различий (до изоляции величина ПР составила в среднем 33,3 %, после изоляции – 31,3 %).

Гомогендерные группы, составленные из 3 мужчин, работали с более высокими результатами (ПР = 70,6 %), чем аналогичные группы, составленные из 3 женщин (ПР = 25,8 %). Гетерогендерные группы в составе 2 мужчин и 1 женщины работали с более высокими результатами (ПР = 56,4 %), нежели аналогичные группы в составе 2 женщин и 1 мужчины (ПР = 16,7 %).

Результативность деятельности, оцениваемая по методике «Гомеостат», была лучшей у мужчин, объединенных в группы из 3 человек.

Ключевые слова: методика «Гомеостат», групповая взаимозависимая операторская деятельность, изоляция, фактор пола, гомогендерные группы, гетерогендерные группы, показатель результативности деятельности.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 57–61.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-57-61

В условиях космического полета члены экипажей живут и работают в тесном общении друг с другом. Возможность эффективно осуществлять групповую взаимозависимую деятельность является профессионально значимым качеством космонавта. Оно может быть выявлено с помощью специально разработанной в этих целях методики «Гомеостат». Сущность ее состоит в решении группой лиц единой операторской задачи. Действуя самостоятельно, каждый оператор одновременно вмешивается в деятельность

своих партнеров. При этом его действия могут способствовать решению общей задачи либо препятствовать этому. Процесс решения состоит в поиске эффективного алгоритма совместных действий, обеспечивающего успешный конечный результат.

Известно, что основные функции оператора состоят в получении, переработке и отправлении информации, анализе обстоятельств и принятии решения. Эти функции обеспечиваются интеллектуальными, эмоциональными и волевыми процессами, в частности, такими, как восприятие, память, мышление, внимание [1]. Другими словами, в осуществление операторской деятельности включается вся психическая сфера человека. Это полностью относится к работе с методикой «Гомеостат», специфика которой требует от операторов способности к эффективному взаимодействию в составе малой группы с отказом от тактики соперничества и использованием комплементарного (содружественного) типа межличностных отношений при решении кооперативных задач [2].

Методика «Гомеостат» находит применение в наземных исследованиях, выполняемых в интересах космической медицины, для оценки влияния условий, моделирующих космический полет, на возможность осуществления согласованной деятельности людей, объединенных в малочисленные группы, изолированные в замкнутом пространстве ограниченного объема.

Судя по анализу доступной нам литературы, включая собственные публикации, гендерный аспект исследований с методикой «Гомеостат» в данной работе рассматривается впервые.

Целью исследования была оценка влияния фактора пола на качество групповой взаимозависимой деятельности операторов – мужчин и женщин, выполнявших методику «Гомеостат» до и после кратковременной изоляции.

Методика

Исследования были включены в программы 5 комплексных (многоцелевых)

экспериментов с изоляцией испытуемых от внешнего мира: CAPSULES-1994, «Марс-2007», «Марс-2008», «Луна-2015», SIRIUS-2017. Длительность изоляции варьировалась в пределах 7–17 сут. Общее количество испытуемых составило 31 человек (16 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 25 до 43 лет. Программы отечественных экспериментов были утверждены на секции ученого совета и одобрены Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Аппаратурная методика «Гомеостат» служит адекватным инструментом изучения особенностей межличностного взаимодействия в малой группе [3–6]. Устройство «Гомеостат» представляет собой биотехническую разновидность взаимосвязанной системы, активными звеньями которой являются люди-операторы. За время существования методики «Гомеостат» ее аппаратное обеспечение претерпело ряд технических модификаций. Сегодня она выполняется на базе компьютеризированного устройства (рисунок), состоящего из ноутбука, 4 индивидуальных пультов и блока коммутаций, который позволяет одновременно принимать и передавать на порт ноутбука сигналы с индивидуальных пультов. Специальная программа обеспечивает процедуру тестирования и проводит предварительную обработку данных.

Методика «Гомеостат» выполнялась группами по 3–4 человека. Группы были однородными (гомогенными) по гендерному признаку (только мужчины или только женщины) либо смешанными (гетерогенными), включавшими представителей обоего пола. Всего таких групп насчитывалось 28.

Участники наших исследований были сотрудниками научных учреждений космической отрасли. Все они были практически здоровыми людьми, прошедшими предварительное медицинское обследование. Как правило, группы формировались из лиц, ранее незнакомых друг с другом. Члены групп находились на стадии знакомства, т.е. на начальном этапе формирования групп. Внутригрупповые взаимоотношения наших испытуемых были отмечены деликатностью и взаимным расположением: для ознакомительного этапа характерно именно такое поведение с отсутствием признаков конфликтной напряженности, которая могла бы отразиться на результатах деятельности [2, 7, 8], что для нас было очень важно.

Выполняя методику «Гомеостат», каждый оператор держал в руках индивидуальный пульт с индикаторной линейкой (ИЛ) и ручкой управления. Меняя интенсивность и направление вращения ручки управления, изменяя при этом состояние собственной ИЛ и влияя определенным образом на ИЛ партнеров, операторы должны были одновременно зафиксировать нулевую позицию своих ИЛ, первоначально разведенных в крайние положения.

Исследования выполнялись в обычных условиях. Первые сеансы работы с методикой проводились



Рисунок. Внешний вид компьютеризированного устройства «Гомеостат»

до начала изоляции, повторные сеансы – после ее завершения.

В рамках каждого отдельного сеанса гомеостатического тестирования группа испытуемых решала 4–6 задач различной сложности. На решение каждой задачи отводилось 3 мин. Решенными считались задачи, успешно выполненные в пределах этого срока. В противном случае задача считалась нерешенной.

Качество деятельности оценивали по показателю результативности (ПР) – процентному отношению количества решенных задач к общему числу предъявленных задач.

Результаты и обсуждение

Результаты, полученные до и после изоляции, не имели сколько-нибудь существенных различий (до изоляции величина ПР составила в среднем 33,3 %, после изоляции – 31,3 %). Поэтому рассматривали их в совокупности, но с дифференцировкой по 3 классификационным типам, в зависимости от численности и гендерного состава работавших групп. Первый тип был представлен группами, состоящими из 4 человек, в основном из лиц мужского пола, второй тип – группами из 3 человек преимущественно мужского пола, и третий тип – группами из 3 человек, преимущественно женского пола.

Полученные данные представлены в табл. 1–3.

Сравнение данных табл. 1 и 2 показывает существенное превосходство «мужских» групп, составленных из 3 человек, по сравнению с «мужскими» группами, составленными из 4 человек (по совокупности гомогендерных и гетерогендерных групп разница существенна при $p < 0,05$ по критерию Уайта). Добиваться согласованного решения гомеостатических задач 4 партнерам было значительно труднее, чем 3.

Таблица 1

Результаты, полученные в группах 1-го типа

Численность и гендерный состав групп	Количество групп	Предъявлено задач	Решено задач	Показатель результативности
Гомогендерные (4 муж.)	4	16	2	12,5 %
Гетерогендерные (3 муж. + 1 жен.)	9	48	12	25,0 %

Таблица 2

Результаты, полученные в группах 2-го типа

Численность и гендерный состав групп	Количество групп	Предъявлено задач	Решено задач	Показатель результативности
Гомогендерные (3 муж.)	3	17	12	70,6 %
Гетерогендерные (2 муж. + 1 жен.)	4	39	22	56,4 %

Таблица 3

Результаты, полученные в группах 3-го типа

Численность и гендерный состав групп	Количество групп	Предъявлено задач	Решено задач	Показатель результативности
Гомогендерные (3 жен.)	6	31	8	25,8 %
Гетерогендерные (2 жен. + 1 муж.)	2	12	2	16,7 %

При сопоставлении данных табл. 2 и 3 отчетливо выявляется преимущество «мужских» групп над «женскими» (по совокупности гомогендерных и гетерогендерных групп разница существенна при $p < 0,01$ по критерию Уайта). Этот результат подтверждается данными автора работы [9], который оценивал эффективность сенсомоторного слежения в экспериментах с участием профессиональных операторов, в частности, операторов средств управления воздушным движением, операторов потенциально опасных промышленных объектов, операторов ЭВМ. Оказалось, что мужчины выполняли операции слежения за движущимися объектами эффективнее, чем женщины. В заданиях высокой сложности результаты, полученные у мужчин-операторов, были на 13,2 % выше, чем у женщин, а по среднему значению, объединяющему задания различной сложности, показатели мужчин были на 12,5 % выше, чем показатели женщин. При осуществлении реальной операторской деятельности эти различия не получили статистического подтверждения, что не обесценивает результаты экспериментальных исследований: не исключено, что под влиянием реальных условий гендерная разница сохранилась, но стала менее выраженной.

Известно, что условия работы могут оказывать влияние на ее результаты.

К изложенному можно добавить, что новые двигательные и интеллектуальные задачи, как правило, успешнее решаются мужчинами. Однако качество сенсомоторной и интеллектуальной деятельности, реализуемой на основе ранее сформированных навыков, сравнительно выше у операторов-женщин [10, 11].

Мужчины лучше, чем женщины, справляются с пространственными и моторными заданиями [12]. Автор работы [13], ссылаясь на данные ряда исследователей, сообщает, что половые различия в способности к пространственному мышлению обнаруживаются еще в детском возрасте. Так, американские психологи установили, что если детей 6 лет попросить сконструировать трехмерную модель школьной комнаты, то мальчики с этим заданием справятся лучше, чем девочки. Мальчики в 8–9 лет лучше ориентируются в пространстве. Объяснение этим различиям можно найти в исследованиях физиологов, которые показали, что у мальчиков специализация правого полушария мозга в отношении пространственных функций имеется уже в 6 лет, тогда как у девочек ее не находят даже в

13-летнем возрасте. Автор также приводит данные, указывающие на превосходство мужчин в креативности (оригинальности, адаптивной гибкости мышления, умении отказываться от стереотипных способов мышления), а также в склонности к абстрактному мышлению.

Очевидно, полученные нами результаты соответствуют данным других исследователей и в какой-то мере объясняются ими.

При выполнении групповой взаимозависимой деятельности, учитывая ее результативность, предпочтение следует отдавать мужчинам, объединенным в группы не более чем из 3 человек.

Выводы

1. Результативность деятельности испытуемых, до и после непродолжительной (от 7 до 17 сут) изоляции, не имела существенных различий (до изоляции величина ПР составила в среднем 33,3 %, после изоляции – 31,3 %).

2. Гомогендерные группы, составленные из 3 мужчин, работали с большей результативностью (ПР = 70,6 %), чем аналогичные группы из 3 женщин (ПР = 25,8 %).

3. Гетерогендерные группы в составе 2 мужчин и 1 женщины показали более высокие результаты (ПР = 56,4 %), чем аналогичные группы в составе 2 женщин и 1 мужчины (ПР = 16,7 %).

4. При выполнении групповой взаимозависимой деятельности, учитывая ее результативность, предпочтение следует отдавать мужчинам, объединенным в группы не более чем из 3 человек.

Работа выполнена в рамках темы РАН № 65.5.

Список литературы

1. Очерки психологии труда оператора / Е.А. Милерян, ред. М., 1974.

Essays on the psychology of operator's work / E.A. Mileryan, ed. Moscow, 1974.

2. Новиков М.А. Психофизиологические и экопсихологические аспекты межличностного взаимодействия в автономных условиях // Проблема общения в психологии / Б.Ф. Ломов, ред. М., 1981. С. 178–217.

Novikov M.A. Psychophysiological and ecopsychological aspects of interpersonal interaction in autonomous conditions // The problem of communication in psychology / B.F. Lomov, ed. Moscow, 1981. P. 178–217.

3. Цибулевский И.Е., Горбов Ф.Д., Новиков М.А., Клевцов М.И. Устройство для регистрации динамики деятельности // Описание изобретения к авторскому свидетельству. 167002. Опубликовано 12.XII. 1964 г. Бюллетень № 24. URL: <http://patents.su/3-167002-ustrojstvo-dlya-registracii-dinamr-p-gliti-9-t-1-zh-p-kibamp-l-a.html> (дата обращения: 31.10.2018).

Tsibulevskiy I.E., Gorbov F.D., Novikov M.A., Klevtsov M.I. Device for recording the dynamics of activity // Description of the invention to the author's certificate. 167002. Published 12.XII. 1964. Bulletin № 24.

4. Новиков М.А. Психофизиология групповой спортивной деятельности // Психологическая подготовка спортсменов различных видов спорта к соревнованиям / П.А. Рудик, А.Ц. Пуни, Н.А. Худадов, ред. М., 1968. С. 105–124.

Novikov M.A. Psychophysiology of group sports activities // Psychological preparation of sportsmen of various sports for competitions / P.A. Rudik, A.C. Puni, N.A. Khudadov, eds. Moscow, 1968. P. 105–124.

5. Новиков М.А. Психофизиологическое изучение группового взаимодействия // Физиология человека. 1975. № 3. С. 440–450.

Novikov M.A. Psychophysiological study of group interaction // Fiziologiya cheloveka 1975. № 3. P. 440–450.

6. Novikov M.A., Bystritskaya A.F., Eskov K.N. et al. Homeostat – a bioengineering system // Proc. of 23rd International Conference on Environmental Systems (USA, Colorado Springs, Colorado, July 12–15, 1993). P. 1–7.

7. Tuckman B.W. Developmental sequences in small groups // Psychol. Bulletin. 1965. V. 63. P. 384–389.

8. Tuckman B.W., Jensen M.A.C. Stages of small group development revisited // Group and Organizational Studies. 1977. V. 2. № 4. P. 419–427.

9. Кудрин Р.А. Эмоциональный интеллект человека-оператора: Монография / С.В. Клаучек, ред. Волгоград, 2013.

Kudrin R.A. Emotional intelligence of a human operator: Monograph / S.V. Klauchek, ed. Volgograd, 2013.

10. Багрунов В.П. Половые различия в видовой и индивидуальной изменчивости психики человека: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. Л., 1981.

Bagrunov V.P. Sexual differences in the species and individual variability of the human psyche: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata psikhologicheskikh nauk. Leningrad, 1981.

11. Полякова Н.З. Психофизиологические особенности операторов и их влияние на показатели деятельности с учетом фактора пола: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. М., 1990.

Polyakova N.Z. Psychophysiological features of operators and their impact on performance, taking into account the gender factor: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata biologicheskikh nauk. Moscow, 1990.

12. Бендас Т.В. Гендерная психология: Учеб. пос. СПб., 2006.

Bendas T.V. Gender psychology: Textbook. St. Petersburg, 2006.

13. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. СПб., 2003.

Il'yin E.P. Differential psychophysiology of men and women. St. Petersburg, 2003.

Поступила 10.08.2018

EFFECT OF THE GENDER FACTOR ON THE QUALITY OF GROUP INTERDEPENDENT OPERATOR ACTIVITIES A SHORT-TERM CHAMBER ISOLATION

Es'kov K.N.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2019. V. 53. № 2. P. 57–61

Sixteen men and 15 female operators were distributed into groups of 3 or 4 members for participation in several Gomeostat test sessions before and after short-term (7–17 days) isolation. In each session a group was to make 4

to 6 tasks of different complexity. The criterion of success (S) was percentage of completed tasks.

Results gained before and after isolation did not evidence any noteworthy difference (percent of successful testing averaged 33.3 and 31.3 before and after isolation, respectively).

Homogender groups composed of 3 men showed better results (S = 70.6 %) than groups of 3 women (S = 25.8 %). Heterogender groups composed of 2 men and a woman showed better results (S = 56.4 %) than a group of 2 women and a man (S = 16.7 %).

According to the Gomeostat test, the most successful were pure men groups of 3 members.

Key words: Gomeostat test, group interdependent operator activities, isolation, gender factor, homogender group, heterogender group, criterion of success.

УДК 629.786+612.11

МОРФОБИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ И СОСТОЯНИЯ ГЕМОПОРФИРИНОВ ГЕМОГЛОБИНА У ОБСЛЕДУЕМЫХ В ДИНАМИКЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМООБЪЕМЕ

Иванова С.М.¹, Лабецкая О.И.¹, Анисимов Н.А.¹, Максимов Г.В.², Паршина Е.Ю.², Юсипович А.И.²

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

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: Svetlana_iv07_@mail.ru

Проведено исследование морфобиохимических показателей в эритроцитах, а также фазового состояния мембраны красных клеток и особенностей конформации гемоглобина у 6 добровольцев (3 женщин, 3 мужчин), пребывающих в условиях 14-суточной изоляции. Определение показателей проводили в фоновом периоде (за 5 сут до изоляции), на 7-е и 14-е сутки изоляции и на 1-е и 7-е сутки после изоляционного периода.

Условия изоляции выявили тенденцию к изменению биохимических показателей в эритроцитах – снижению уровня аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) (более выраженное у женщин), повышению содержания молочной кислоты, некоторое уменьшение содержания восстановленного глутатиона (более выраженного у мужчин) и повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

Выявленные тенденции – уменьшение АТФ, восстановление глутатиона и повышение Г-6-ФДГ, указывающие на возможную активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), могут приводить к изменению фазового состояния мембраны и эффективности переноса кислорода гемоглобином. Последнее подтверждается обнаруженной тенденцией снижения содержания оксигемоглобина и повышением сродства гемоглобина к кислороду на 1-е и 7-е сутки после изоляции, а также увеличением вязкости мембраны (более выраженной у женщин).

Ключевые слова: изоляция, морфологические показатели красной крови, показатели метаболизма эритроцитов, гемопротеиды гемоглобина, вязкость плазматической мембраны эритроцитов.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 62–67.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-62-67

Ранее было показано, что у космонавтов после завершения длительных космических полетов (КП) и у обследуемых в наземных экспериментах, моделирующих некоторые условия КП (антиортостатическая гипокinezия, изоляция в гермообъеме, иммерсия) наблюдаются достоверные изменения в морфологической картине красной крови, а также

сдвиги в метаболических показателях и в структурно-функциональном состоянии эритроцитов. Снижение количества эритроцитов, содержания гемоглобина и величины гематокрита сопровождалось достоверным изменением показателей энергообразующей и восстановительной систем эритроцитов, фосфолипидных фракций (повышение содержания холестерина и снижение относительного содержания фосфолипидов), приводящих к повышению микровязкости плазматической мембраны, активности транспортных АТФаз, увеличению интенсивности процессов липоперекисления и изменению формы клеток [1, 2].

Как следует из данных литературы, подобные изменения на мембранном уровне могут влиять на эффективность транспорта кислорода и быть предпосылкой к развитию тканевой гипоксии [3]. Изменение структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов влияет также на активность мембраносвязанных белков, которые осуществляют целый ряд функций, включая газообмен [4].

К настоящему времени изменения в содержании оксигемоглобина и сродства кислорода к гемоглобину были отмечены у космонавтов после завершения длительных КП. Однако результаты, полученные при изучении влияния факторов КП на кислородтранспортную функцию эритроцитов, носят предварительный характер и нуждаются в дополнительных исследованиях [5].

Целью работы явились исследование морфофункционального состояния эритроцитов, характеристика конформации гемопорфиринов гемоглобина и фазового состояния плазматической мембраны эритроцитов добровольцев, находящихся в условиях изоляции 14 сут.

Задачи исследования включали: изучение морфологической картины красной крови (количество эритроцитов, содержание гемоглобина и величина гематокрита), исследование показателей энергообразующего процесса в эритроцитах (содержание АТФ, молочной кислоты, активность

Таблица 1

Морфологический состав красной крови у женщин

Этапы эксперимента	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	Гематокрит, %
Фон	124,6 ± 6,3	4,4 ± 0,24	38,0 ± 1,80
7-е сутки эксперимента	137,6 ± 4,0	4,7 ± 0,20	40,6 ± 0,10
14-е сутки эксперимента	126 ± 2,30	4,39 ± 0,06	37,5 ± 0,86
1-е сутки после эксперимента	124,3 ± 7,8	4,24 ± 0,20	36,1 ± 2,10
7-е сутки после эксперимента	124,0 ± 8,3	4,3 ± 0,10	36,1 ± 1,50

Таблица 2

Морфологический состав красной крови у мужчин

Этапы эксперимента	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	Гематокрит, %
Фон	146,3 ± 4,0	4,92 ± 0,06	42,8 ± 0,50
7-е сутки эксперимента	148,3 ± 1,4	5,0 ± 0,10	43,5 ± 0,40
14-е сутки эксперимента	156,0 ± 9,0	5,3 ± 0,40	44,85 ± 3,35
1-е сутки после эксперимента	151,3 ± 7,6	4,95 ± 0,40	42,6 ± 1,60
7-е сутки после эксперимента	141,0 ± 2,6	4,70 ± 0,24	40,3 ± 1,19

лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и показателей восстановительного процесса в эритроцитах (содержание восстановленного глутатиона, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – Г-6-ФДГ).

Об эффективности передачи кислорода гемоглобином судили по содержанию оксигемоглобина и способности гемоглобина связывать кислород, а также по состоянию плазматической мембраны эритроцитов – определению ее микровязкости.

Методика

Морфологические показатели определяли с помощью гематологического анализатора Celltac-a Mek 6318K (Nihon Kohden, Япония).

Определение биохимических показателей проводили спектрофотометрическими методами [6]. Конформацию гемопорфиринов гемоглобина и эффективность связывания гемоглобина с кислородом исследовали методом спектроскопии комбинационного рассеяния, используя характерные отношения интенсивностей полос спектров: $I_{1350/1375}$ – отражает содержание оксигемоглобина, $I_{(1355.1552)/(1375/1580)}$ – характеризует эффективность связывания кислорода с гемоглобином [7].

Вязкость мембраны эритроцитов исследовали по времени корреляции вращательных движений спинного зонда 15-диоксистеариновой кислоты, встроенного в мембрану эритроцитов, методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [8].

В работе использовали образцы крови из локтевой вены обследуемых в проекте SIRIUS-17 в условиях 17-суточной изоляции. Исследование показателей проводили в 3 мл эритроцитов, выделенных из венозной крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), и в 5 мл венозной крови с гепарином.

Обследование добровольцев (3 женщин и 3 мужчин) проводили за 5 сут до изоляции, на 7-е и 14-е сутки в условиях изоляции и на 1-е и 7-е сутки после изоляции.

Результаты и обсуждение

При обработке результатов оценивали изменение соответствующих показателей для мужчин и женщин, участвующих в эксперименте (3 женщины и 3 мужчины соответственно). При ограниченном числе испытуемых достоверно оценить изменения параметров в ходе эксперимента не представлялось возможным, однако можно было оценить тенденции изменений наблюдаемых в ходе эксперимента показателей.

Результаты исследования морфологической картины крови (табл. 1, 2) не выявили изменений содержания гемоглобина, количества эритроцитов и величины гематокрита. Возможно, для этого необходимо было более продолжительное время, а при сравнении полученных данных с аналогичными данными у космонавтов необходимо и длительное воздействие невесомости [1].

При изучении биохимических показателей эритроцитов у женщин было обнаружено статистически достоверное повышение содержания молочной кислоты в условиях изоляции и на 1-е сутки после нее (рис. 1). Во время изоляции и на 1-е сутки после нее у женщин отмечали тенденцию к снижению уровня АТФ (рис. 2), в то же время не было выявлено изменений в активности ЛДГ (рис. 3). Как следует из данных рис. 4 у женщин на протяжении практически всего эксперимента не наблюдали существенных сдвигов и в показателях восстановительной системы эритроцитов – содержании восстановленного глутатиона и активности Г-6-ФДГ.

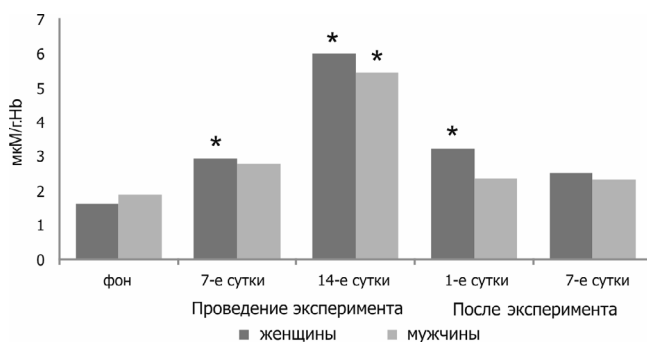


Рис. 1. Содержание лактата в эритроцитах у добровольцев во время 2-недельной изоляции, а также после ее завершения.
Здесь и на рис. 3–5, 8:* – $p < 0,05$

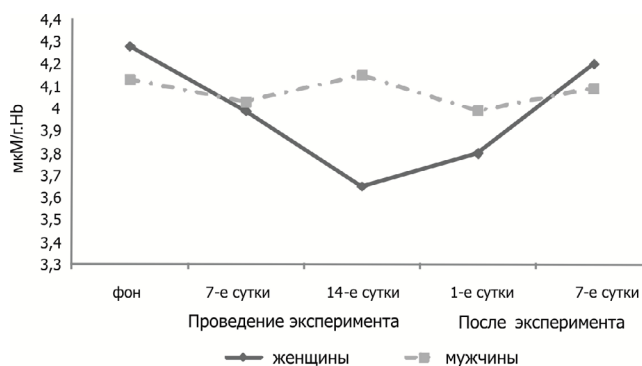


Рис. 2. Содержание АТФ у добровольцев во время 2-недельной изоляции, а также после ее завершения

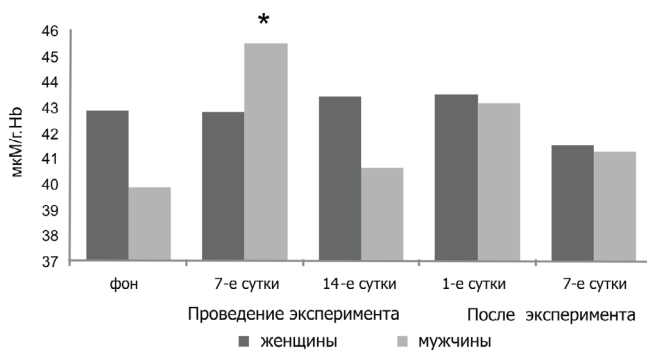


Рис. 3. Активность лактатдегидрогеназы у добровольцев во время 2-недельной изоляции, а также после ее завершения

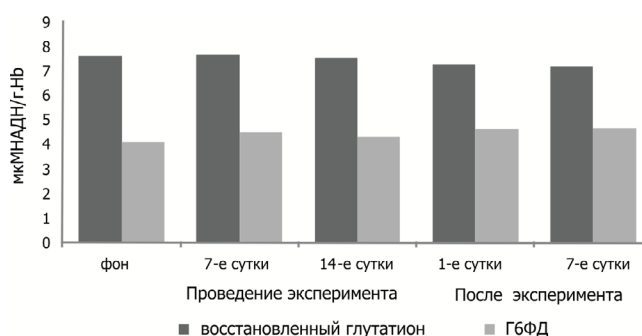


Рис. 4. Содержание восстановленного глутатиона и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у женщин во время 2-недельной изоляции, а так же после ее завершения

Обнаруженное увеличение уровня лактата у женщин могло быть обусловлено повышением анаэробных процессов в организме в связи с ограничением подвижности. Аналогичные данные, более выраженные, были получены у космонавтов на 1-е сутки после завершения длительных КП [2].

Отсутствие снижения активности ЛДГ – фермента гликолиза в данном исследовании свидетельствует о неизменности интенсивности этого процесса. В связи с этим обнаруженное уменьшение содержания АТФ могло быть связано с изменениями на уровне мембраны – увеличением его расхода на работу K^+ , Na^+ и Ca^{++} -каналов, фосфорилирования липидов и белков. Ранее было показано, что у космонавтов, совершивших длительные КП (до 200 сут), снижение уровня АТФ сопровождалось компенсаторным повышением Na , K и Ca , Mg -зависимых АТФаз, направленным на поддержание ионного транспорта и предотвращение нарушения проницаемости клеточной мембраны [1].

У мужчин тенденция к снижению содержания АТФ была выявлена только на 7-е сутки эксперимента (см. рис. 2), что, по всей вероятности, привело

к компенсаторному увеличению интенсивности гликолиза, о чем свидетельствует статистически достоверное повышение активности ЛДГ (см. рис. 3). На протяжении всего эксперимента наблюдали тенденцию к повышению содержания лактата. Это повышение было существенным и достоверным к 14-м суткам изоляции (см. рис. 1).

При изучении восстановительной системы в эритроцитах у мужчин на протяжении всего эксперимента были отмечены тенденция к снижению содержания восстановленного глутатиона и статистически достоверное повышение активности Г-6-ФДГ в условиях изоляции и на 1-е сутки восстановительного периода (рис. 5). Последнее может свидетельствовать о повышении окислительных процессов в клетке, а обнаруженное при этом увеличение активности Г-6-ФДГ на протяжении всего периода изоляции и на 1-е сутки после нее свидетельствует о компенсаторных процессах в клетке, направленных на предотвращение развития процессов перекисления.

Исследование характеристики гемопорфиринов гемоглобина, сродства гемоглобина к кислороду и

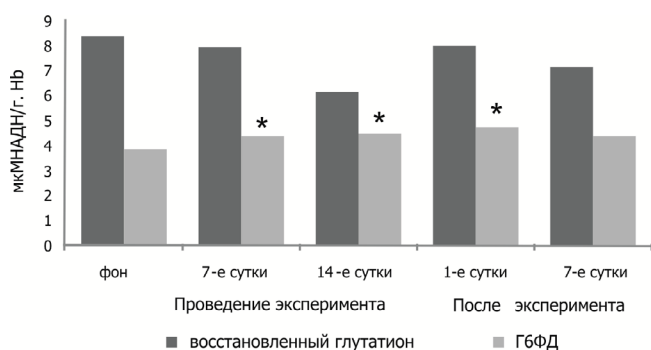


Рис. 5. Содержание восстановленного глутатиона и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у мужчин во время 2-недельной изоляции, а также после ее завершения

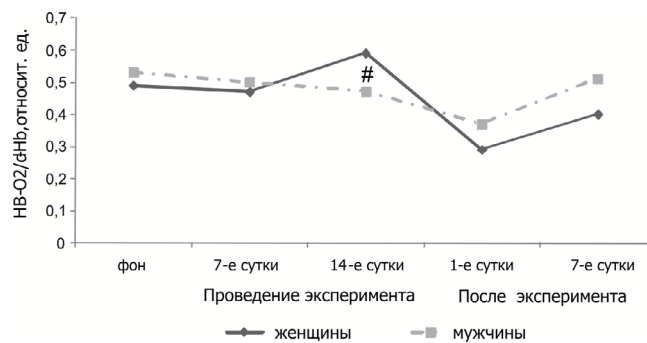


Рис. 6. Относительное содержание оксигемоглобина у добровольцев во время 2-недельной изоляции, а также после ее завершения.
Здесь и на рис. 7: # – данные по 1 человеку

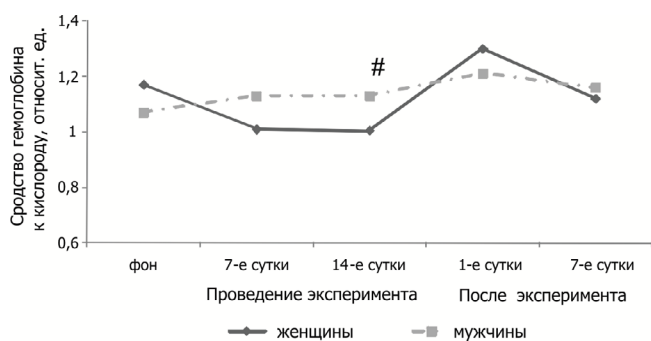


Рис. 7. Сродство молекул гемоглобина к кислороду у добровольцев во время 2-недельной изоляции, а также после ее завершения

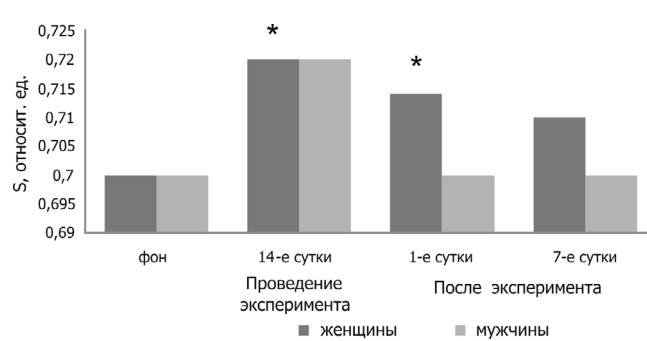


Рис. 8. Вязкость в поверхностных слоях плазматической мембраны эритроцитов (S) у добровольцев во время 2-недельной изоляции, а также после ее завершения

фазовое состояние мембраны эритроцитов представлено у женщин и мужчин на рис. 6.

Из рис. 6 следует, что у женщин на 1-е сутки после изоляции наблюдалась тенденция к уменьшению содержания оксигемоглобина и повышению сродства гемоглобина к кислороду (рис. 7). При изучении фазового состояния мембраны было обнаружено статистически достоверное увеличение ее микровязкости на 14-е сутки изоляции и на 1-е сутки после завершения эксперимента (рис. 8).

У мужчин, так же как у женщин, наблюдали уменьшение содержания оксигемоглобина (см. рис. 6) и увеличение сродства гемоглобина к кислороду на 1-е сутки после эксперимента (см. рис. 7), при этом микровязкость эритроцитарной мембраны не изменялась (см. рис. 8).

Исследование конформации гемоглобина показало снижение относительного содержания оксигемоглобина в эритроцитах обследуемых в 1-е сутки после окончания эксперимента. В это же время было выявлено повышение сродства гемоглобина к кислороду. Сходные по направленности изменения наблюдали после длительного КП [9]. При исследовании

вязкости плазматической мембраны эритроцитов было обнаружено ее увеличение только в группе женщин к 14-м суткам эксперимента. Это изменение обратимо, через неделю после окончания эксперимента микровязкость мембран эритроцитов у женщин возвращалась к фоновому значению. Повышение микровязкости мембраны в ее поверхностных областях, связанное с увеличением содержания холестерина в мембране эритроцитов и активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), наблюдали ранее у космонавтов после завершения длительных КП [10, 11], а также в эксперименте по исследованию влияния долговременной изоляции «Марс-105» [12].

Обнаруженные тенденции к снижению содержания оксигемоглобина, повышению сродства гемоглобина к кислороду и увеличению микровязкости мембраны эритроцита могут свидетельствовать о предпосылках к развитию гипоксического состояния.

Выводы

1. 14-суточная изоляция приводит у обследуемых к изменениям показателей метаболизма

эритроцитов, свойств гемоглобина и фазового состояния плазматической мембраны эритроцитов. Большинство из них восстанавливались после изоляции.

2. Обнаруженные у обследуемых изменения биохимических показателей, содержания оксигемоглобина и сродства гемоглобина к кислороду могут быть обусловлены изменениями на мембранном уровне.

3. Выявленное увеличение микровязкости мембраны у женщин может приводить к уменьшению проницаемости ее для кислорода, что, в свою очередь, является предпосылкой для развития тканевой гипоксии.

4. Обнаруженное увеличение сродства гемоглобина к кислороду, наиболее выраженное у мужчин, вероятно, носит адаптивный характер, компенсируя снижение оксигенации эритроцитов и улучшая насыщение эритроцитов кислородом в легких, что также может быть причиной уменьшения выделения кислорода в тканях.

5. Несмотря на относительно короткие сроки данного эксперимента, обнаруженные сдвиги в исследуемых показателях свидетельствуют о тенденциях к изменениям, характерным для долговременных изоляций и КП.

Работа выполнялась по теме РАН 65.1.

Список литературы

1. Иванова С.М. Система крови в условиях космических полетов и после их завершения // Орбитальная станция «Мир». М., 2002. Т. 2. С. 159–196.

Ivanova S.M. The blood system during space flights and after their completion // The Orbital station «Mir». Moscow, 2002. V. 2. P. 159–196.

2. Иванова С.М., Моруков Б.В., Максимов Г.В. Морфофункциональное состояние красной крови у экипажей МКС // Международная космическая станция. Российский сегмент. Космическая биология и медицина. Воронеж, 2011. Т. 2. С. 249–272.

Ivanova S.M., Morukov B.V., Maksimov G.V. Morphofunctional state of red blood in the crew of the ISS // International space station. Russian segment. Space biology and medicine. Voronezh, 2011. V. 2. P. 249–272.

3. Родненков О.В., Максимов Г.В., Чуринов А.А. и др. Влияние интервальной гипоксической тренировки на способность гемоглобина связывать кислород у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2001. № 6. С. 8–12.

Rodnenkov O.V., Maksimov G.V., Churin A.A. et al. The effect of interval hypoxic training on the ability of hemoglobin to bind oxygen in patients with ischemic heart disease // Kardiologiya. 2001. № 6. P. 8–12.

4. De Rosa M.C., Alinovi C.C., Galtieri A. Allosteric properties of hemoglobin and plasma membrane of the erythrocyte: new insights in gas transport and metabolic modulation // IUBMB Life. 2008. V. 60. № 2. P. 87–93.

5. Григорьев А.И., Иванова С.М., Моруков Б.В., Максимов Г.В. О формировании клеточной гипоксии при действии факторов длительного космического полета // Доклады АН РФ (Биофизика, биохимия и молекулярная биология). 2008. Т. 422. С. 821–823.

Grigoriev A.I., Ivanova S.M., Morukov B.V., Maksimov G.V. About form cell hypoxic in the action factors of long space flight // Doklady AN RF (Biofizika, biokhimiya i molekulyarnaya biologiya). 2008. V. 422. P. 821–823.

6. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 1971. P. 11–95.

7. Соловьев К.Н., Гладков Л.Л., Старухин А.С., Шкирман С.Ф. Спектроскопия порфиринов: колебательные состояния. 1985. Минск, С. 350–365.

Solovyev K.N., Gladkov L.L., Starukhin A.S., Shkirman S.F. Spectroscopy of porphyrins: vibrating states. 1985. Minsk, P. 350–365.

8. Luneva O.G., Ulyanova N.A., Maksimov G.V. et al. Erythrocyte membrane fluidity and hemoglobulin hemoporphyrin conformation: features revealed in patients with heart failure // Int. J. Pathophysiol. 2005. V. 11. P. 209–213.

9. Grigoriev A.I., Maksimov G.V., Morukov B.V. et al. Investigation of erythrocyte shape, plasma membrane fluidity and conformation of hemoglobin hemoporphyrin under the influence of the long-term flight // J. Gravit. Physiol. 2004. V. 11. P. 79–80.

10. Ivanova S.M., Brazhe N.A., Luneva O.G. et al. Physical-chemical properties of plasma membrane and function of erythrocytes of cosmonauts after long-term space flight // Acta Astronaut. 2011. V. 45. № 1. P. 40–45.

11. Morukov B.V., Ivanova S.M., Maksimov G.V. et al. Investigation of the fluidity and permeability of human erythrocyte plasma membrane and the efficacy of oxygen transfer by hemoglobin during rehabilitation period after the space flight // J. Gravit. Physiol. 2006. V. 13. P. 139–140.

12. Браже Н.А., Байжуманов А.А., Паршина Е.Ю. и др. Исследование состояния антиоксидантной системы крови и кислородотранспортных свойств эритроцитов человека в условиях 105-суточной изоляции // Авиакосм. и экол. мед. 2011. Т. 45. № 1. С. 40–45.

Brazhe N.A., Bayzhumanov A.A., Parshina E.Yu. et al. Studies of antioxidant system and oxygen-transporting properties of human erythrocytes during 105-day isolation // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2011. V. 45. № 1. P. 40–45.

Поступила 16.07.2018

ERYTHROCYTE MORPHOBIOCHEMICAL INDICES AND HEMOGLOBIN HEMOPORPHYRINS IN TEST-SUBJECTS IN THE COURSE OF A SHORT-TERM CHAMBER ISOLATION

Ivanova S.M., Labetskaya O.I., Anisimov N.A., Maksimov G.V., Parshina E.Yu., Yusipovich A.I.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2019. V. 53. № 2. P. 62–67

Morphobiochemical indices of erythrocytes, phase state of red cell membrane and hemoglobin conformation were investigated in 6 human subjects (3 women and 3 men) volunteered for 14-day isolation. Blood samples were taken

during the baseline data collection (5 days before isolation), on days 7 and 14 in, and days 1 and 7 after isolation.

The trends in biochemical indices of erythrocytes included a decrease in adenosine triphosphoric acid (ATP) (more expressed in women), an increase in lactic acid, a slight decrease in reduced glutathione (more expressed in men), and an increased activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDG).

Decreases in ATP and reduced glutathione decrease, and an increase in G-6-PDG, implying lipid peroxidation (LPO) activation may impact the membrane phase state and oxygen transport by hemoglobin. The latter is supported by the oxyhemoglobin downward trend and increased hemoglobin sensitivity to oxygen on days 1 and 7 after isolation, and elevated membrane microviscosity (more expressed in women).

Key words: isolation, red blood morphologic indices, erythrocyte metabolism, hemoglobin hemoproteids, viscosity of erythrocyte plasmatic membrane.

УДК 159.9:629.7, 629.78.07:159.9

КОММУНИКАТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЭКИПАЖА ПРИ ОБЩЕНИИ С ЦЕНТРОМ УПРАВЛЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ SIRIUS-17

Суполкина Н.С.¹, Юсупова А.К.¹, Швед Д.М.¹, Чекалина А.И.¹, Саранцев С.В.¹, Гущин В.И.¹, Файхтингер Е.Л.²

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

²Секретариат Международной федерации астронавтики, Париж, Франция

E-mail: shved@imbp.ru

Работа посвящена изучению коммуникативного поведения и психоэмоционального состояния в 17-суточном изоляционном эксперименте по имитации воздействия факторов космического полета SIRIUS-17. Впервые в практике российских модельных изоляционных экспериментов проводилось изучение сбалансированного по гендерному составу экипажа. Используемые методы включали контент-анализ ежедневных обязательных планировочных конференций «экипаж – ЦУП» и оценку реактивной тревожности по методу Спилбергера. Выявлены различия в коммуникативном поведении у обследуемых, находящихся в условиях изоляции в гермокамерах, в зависимости от их гендерной и профессиональной принадлежности, а также по уровню тревожности.

Ключевые слова: общение экипажа, контент-анализ, копинг-стратегии, изоляция.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 68–73.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-68-73

Участие женщин в пилотируемых полетах в космос возрастает, прежде всего, за счет американских участниц космических полетов (КП) [1]. И хотя к настоящему времени в российских и советских КП приняли участие только 4 женщины, есть основания предполагать, что и в российской пилотируемой космонавтике данная тенденция также проявится.

Проведенные к настоящему моменту модельные гермокамерные исследования, организуемые в соответствии с актуальными задачами пилотируемой космонавтики, характеризуются ростом интереса к изучению поведения смешанных по гендерному составу экипажей. Примером социально-психологических исследований в гермообъеме, проведенных в целях отработки элементов советских полетных программ, может служить осуществленный в мае – июне 1980 г. гермокамерный эксперимент продолжительностью 25 сут, направленный на изучение психологической совместимости в изолированной малой группе с участием женщины-космонавта. Его результаты были в дальнейшем использованы при организации медико-психологического

обеспечения полета с участием С.Е. Савицкой на станцию «Салют-7». Серия исследований по изучению взаимодействия в смешанных по гендерному составу экипажах была продолжена в ГНЦ РФ – ИМБП РАН в феврале – апреле 1983 г., когда был проведен эксперимент продолжительностью 60 сут. В ходе эксперимента были выявлены проблемы взаимодействия, связанные с гендерными стереотипами восприятия лиц противоположного пола, которые привели к психологической напряженности в малой группе [2]. Полученные результаты легли в основу организации медико-психологического сопровождения полета Е.В. Кондаковой в составе основного экипажа орбитальной станции «Мир».

Одним из первых в мировой практике опытов проведения изоляции с участием смешанного по национальному и гендерному составу экипажа был эксперимент SFINCSS-99, в котором моделировалось пребывание экипажа на Международной космической станции (МКС). В состав одного из основных экипажей эксперимента (с продолжительностью изоляции 110 сут) входила женщина. Как и в предыдущих исследованиях, члены экипажей сообщали о проблемах во взаимодействии, а один из обследуемых принял решение о досрочном выходе из эксперимента [3]. Результаты эксперимента подвели черту под исследованиями групповой динамики при наличии единственной женщины в преимущественно мужском экипаже, а выявленные сложности взаимодействия при данном варианте комплектования привели к приостановке исследований пребывания в изоляции смешанных экипажей в России.

В тот же период американские исследователи проводили успешные изоляционные исследования с участием однородных по гендерному составу мужских и женских экипажей в рамках программы FMARS [4]. Для изучения психологической адаптации к неблагоприятным факторам моделируемого межпланетного полета на Марс, Sh. Bishop et al. был, в частности, применен анализ копинг-стратегий, т.е. стратегий совладания с возникающим у обследуемых стрессом [5]). В результате были

отмечены различия набора используемых женскими и мужскими экипажами копинг-стратегий и сделаны выводы о ряде преимуществ адаптационных стратегий женских экипажей, позволяющих им более эффективно преодолевать стресс и выполнять программу эксперимента. Sh. Bishop et al. показали, что для мужских экипажей были более характерны копинг-стратегии избегания, игнорирования проблем. В то же время женские экипажи чаще демонстрировали копинг-стратегии, направленные на снижение эмоционального напряжения и разрешение возникающих проблем [4].

Исходя из необходимости уточнения данных, полученных американскими психологами в экспериментах с частичной изоляцией и автономностью, в ИМБП был проведен гермокамерный эксперимент «Луна-2015», в котором 6 участниц моделировали полет на Луну. В эксперименте не было отмечено сложностей взаимодействия в группе [6], однако небольшая его продолжительность (8 сут) требовала продолжения исследований.

Анализ содержания общения экипажа с Центром управления полетами (ЦУП) давно является штатной процедурой медико-психологического мониторинга космических экипажей и используется для диагностики психоэмоционального состояния, работоспособности и группового взаимодействия [7]. Кроме того, в рамках космического эксперимента «Контент», реализуемого на российском сегменте МКС, проводится количественный контент-анализ переговоров экипажа с подсчетом числа высказываний, отражающих те или иные стратегии совладания (копинг-стратегии) космонавта [8]. Аналогичная методика использовалась в ходе SIRIUS-17, 17-суточного гермокамерного эксперимента с изоляцией международного экипажа со смешанным гендерным составом.

На основании опыта проведения изоляционных экспериментов и особенностей профессионального и гендерного состава экипажа нами были сформулированы три гипотезы для их проверки в эксперименте в SIRIUS-17. Первая была основана на результатах исследований Sh. Bishop и предполагает существование различий в используемых условиях моделирования факторов КП коммуникативных копинг-стратегий у мужчин и женщин. Как указывает Г.Т. Береговой [9], во время прохождения подготовки к КП происходит не только освоение знаний и выработка предметных навыков, потенциально необходимых для работы в космосе, но и формирование психологических способов совладания с различными трудностями (такими, как работа с большим объемом информации в ситуации ограниченного времени, в условиях изоляции и сенсорной депривации или в экстремальных погодных условиях и т.п.). Исходя из этого, мы предположили, что прошедшие общекосмическую подготовку обследуемые

SIRIUS-17 будут более успешно адаптироваться к стрессогенным факторам, что также проявится в спектре используемых ими при общении с ЦУП стресс-копингов. Третья гипотеза касается различий в используемых копинг-стратегиях у обследуемых с разным базовым уровнем тревожности и была сформулирована на основании данных П.Г. Кузнецовой и А.Г. Виноходовой, которые показали в эксперименте Mars-500 [10], что уровень личностной тревожности определяет индивидуальные особенности совладания со стрессом.

Методика

Модельный изоляционный эксперимент SIRIUS-17 был проведен в ГНЦ РФ – ИМБП РАН в октябре – ноябре 2017 г. В 17-суточной изоляции приняли участие 6 добровольцев: 3 женщины в возрасте от 28 до 37 лет и 3 мужчин (один представитель Германии) в возрасте от 33 до 44 лет. Один мужчина и 1 женщина прошли общекосмическую подготовку в отряде космонавтов России. В ходе эксперимента моделировался рабочий день продолжительностью 8 ч, в течение которого выполнялись моделирование операций по космической деятельности (стыковка, управление ровером на планете), медико-психологические исследования и операции по обслуживанию гермокамер. В конце изоляции проводилась 38-часовая депривация сна. Наше исследование включало контент-анализ аудио- и видеосообщений обследуемых во время регулярных утренней и вечерней планировочных конференций (подобных тем, которые проводятся экипажем на борту МКС), проводимой по методике космического эксперимента (КЭ) «Контент» [11]. В ходе конференции каждый член экипажа дважды за сутки давал отчет о выполнении программы эксперимента, самочувствии, настроении, возникающих проблемах.

Методы исследования включали контент-анализ ежедневных обязательных планировочных конференций «экипаж – ЦУП» (проводился после окончания эксперимента), опросник шкалы оценки реактивной тревожности Ч. Спилбергера.

Методика контент-анализа представляет собой подсчет в речи высказываний, относящихся, по мнению проводящего анализ эксперта, к исследуемым категориям (копинг-стратегиям). Представление о проявлении стресса через копинг-стратегии было сформулировано Р. Лазарусом и С. Фолкман [5], показавшими, что копинг-стратегии (способы преодоления стресса) – это эмоциональные, мотивационно-волевые, когнитивные и поведенческие конструкты, проявляющиеся во всех видах деятельности, в том числе и речевой. Копинг-стратегии используются людьми для адаптации к ситуациям, требующим проявления психологической устойчивости, и

снижают уровень испытываемого стресса. Одним из общепринятых способов выделения структуры в выделенном множестве копинг-стратегий является размещение их в двух условных пространствах [5]: копинг-стратегии, направленные на решение проблем, и копинг-стратегии, направленные на снижение своего эмоционального напряжения. Необходимо отметить, что одна копинг-стратегия в разных ситуациях может быть одновременно направлена и на решение проблем, и на снижение эмоционального напряжения [12]. В нашем исследовании использовались категории копинг-стратегий, описанные Р. Suedfeld [13] (табл. 1).

Для проверки выдвинутых нами гипотез использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни, соответствующий методологии сравнения малых выборок. Критерий применялся в каждой из групп (по полу, наличию/отсутствию общекосмической подготовки и уровню реактивной тревожности) по 17 значениям признаков (т.е. категориям контент-анализа). Данные представлены в виде таблиц.

Результаты и обсуждение

Особенности коммуникативных копинг-стратегий у мужчин и женщин

При анализе количества употреблений категорий контент-анализа мужчинами и женщинами в эксперименте SIRIUS-17 выделяются значимые и квази-значимые различия по категориям «Поддержка», «Откладывание ответственности», «Самоконтроль» и «Повторы». Мужчины адресовали «наземным» службам в 1,8 раз больше поддерживающих их работу высказываний (категория «Поддержка», $p = 0,063$). Также мужчины в 1,2 раза чаще женщин пытались отложить ответственность в решении возникающих проблем (категория «Откладывание ответственности», $p = 0,064$) и в 1,5 раза чаще использовали копинг-стратегию «Самоконтроль», демонстрирующую стремление самостоятельно преодолеть стресс ($p = 0,034$). По Р. Лазарусу, использованные мужчинами копинг-стратегии «Самоконтроль» и «Поддержка» партнеров обычно направлены на снижение стресса путем демонстрации контроля над происходящим. В то же время женщины в 1,4 раза чаще повторяли уже сказанное «наземным» службам, чтобы почувствовать уверенность в том, что их услышат, и одновременно снять вызванное тревогой эмоциональное напряжение ($p = 0,044$). Категория «Откладывание ответственности», была более характерна для мужчин в SIRIUS-17, являлась одной из основных копинг-стратегий, направленных на избегание стресса (табл. 2).

Полученные в SIRIUS-17 данные в основном подтверждают результаты, полученные Sh. Bishop et al. в 4-месячном «марсианском» эксперименте

[4] о наличии различий в типах копинг-стратегий, используемых мужчинами и женщинами при совладании с моделируемыми факторами КП.

Влияние опыта подготовки к полету

на коммуникативные копинг-стратегии в изоляции

Члены экипажа, прошедшие подготовку к полету, формулировали в 2,3 раза больше просьб и требований ($p = 0,046$), в 3 раза чаще использовали категорию «Планирование» ($p = 0,003$) и в 1,88 раза чаще категорию «Время» ($p = 0,073$) (табл. 3). Следует отметить, что перед началом изоляции, его участникам, как первым испытателям программы по новой серии экспериментов, дали рабочее задание по оценке и коррекции организации проведения работ. Большее количество просьб и требований, вероятно, было связано с наличием у членов отряда большей уверенности, сформированной в ходе профессиональной подготовки, более четком представлении о правах и обязанностях членов экипажа.

Использование категорий «Планирование» и «Время» в эксперименте SIRIUS-17 было взаимосвязано. По мнению экспертов-психоневрологов ЦУП, работающих в рамках КЭ «Контент», чувство времени у космонавтов на МКС обострено, они относятся к нему как к важнейшему ресурсу и стремятся использовать его с максимальной пользой для выполнения полетной программы. Вероятно, представление о ценности времени формируется уже в процессе подготовки к полету. В связи с этим требуемый анализ планирования был у имеющих космическую подготовку членов экипажа не просто более тщательным, но направленным на эффективное использование времени в гермокамере.

Главным отличием коммуникативных копинг-стратегий у участников, прошедших подготовку к полету, является применение категории «Юмор» ($p = 0,001$). У этих обследуемых в речи преимущественно присутствовали шутки. Полагаем (и данные КЭ «Контент» это подтверждают), что юмор стал для космонавтов профессиональным стресс-копингом, который эффективно позволяет отнестись к проблеме более объективно, и с другой стороны – за счет рассмотрения ситуации под другим углом зрения снизить субъективное значение стрессора (снять эмоциональное напряжение) без потери авторитета, сохраняя профессиональное достоинство.

Таким образом, копинг-стратегии у обследуемых, прошедших общекосмическую подготовку, отличались от тех, которые доминировали в коммуникации остальных участников SIRIUS-17.

Копинг-стратегии при разном уровне реактивной тревожности

Методика отбора кандидатов для изоляционных экспериментов, как и отбора в космонавты, снижает

Таблица 1

Категории контент-анализа	
Парные категории	Одиночные категории
Доверие – недоверие. Конструктивная инициатива – инициатива с сопротивлением. Конфронтация – рациональная конфронтация. Поддержка – поиск поддержки. Подчинение – неподчинение. Принятие ответственности – откладывание ответственности. Юмор (добрый) – сарказм, ирония	Информирование. Просьбы. Планирование. Избегание. Повторы. Время. Самоконтроль. Сон

Таблица 2

Различия между мужчинами и женщинами по использованию отдельных категорий контент-анализа				
Категории	Мужчины (средние значения + СКО)	Женщины (средние значения + СКО)	U	Значимость
Поддержка	16 ± 7,11	9 ± 4,99	19,5	0,063**
Откладывание ответственности	1,86 ± 1,27	1,5 ± 0,5	21,5	0,064**
Самоконтроль	2,63 ± 1,69	1,75 ± 1,13	17,5	0,034*
Повторы	0,2 ± 0,32	2,80 ± 2,48	21,5	0,044*

Примечание. Здесь и в табл. 3–4: * – значимые различия, $p \geq 0,05$; ** – квазизначимые различия ($0,05 \leq p \leq 0,1$).

Таблица 3

Различия между участниками эксперимента, проходившими и не проходившими общекосмическую подготовку, по отдельным категориям контент-анализа				
Категории	Есть общекосмическая подготовка (средние значения + СКО)	Нет общекосмической подготовки (средние значения + СКО)	U	Значимость
Просьбы, требования	4,67 ± 2,67	2 ± 1	15	0,046*
Планирование	13,50 ± 4,50	4,11 ± 1,68	5	0,003*
Время	12,67 ± 5,33	6,75 ± 4,08	17	0,073**
Юмор	2,83 ± 1,78	0,67 ± 0,44	2	0,001*

Таблица 4

Различия между участниками эксперимента с низким и средним уровнями реактивной тревожности по отдельным категориям контент-анализа				
Категории	Низкий уровень реактивной тревожности (средние значения и СКО)	Средний уровень реактивной тревожности (средние значения и СКО)	U	Значимость
Информирование	15,47 ± 6,88	34,67 ± 16,22	5	0,037*
Самоконтроль	1,56 ± 0,74	4,67 ± 2,22	2,5	0,014*
Просьбы, требования	3,2 ± 1,76	0	0	0,007*
Претензия	4,73 ± 3,16	0	6	0,043*
Конструктивная инициатива	3,27 ± 3,17	0	7,5	0,06**

вероятность попадание в экипаж высокотревожных людей. Соответственно отобранные участники SIRIUS-17 показали средние и низкие (но невысокие) баллы по шкале оценки реактивной тревожности Спилбергера. Обследуемые со средним уровнем реактивной тревожности в 2,24 раза чаще употребляли

высказывания по категориям «Информирование» и в 3 раза чаще «Самоконтроль» и совсем не использовали стратегии «Конструктивная инициатива», «Претензии» и «Просьбы». Последние 3 категории использовали только участники группы с низким уровнем реактивной тревожности (табл. 4).

Для анализа различий коммуникативных копинг-стратегий участников с разными уровнями реактивной тревожности исходили из положений зарекомендовавшей себя в психотерапевтической и клинической практике психодинамической теории психотерапии об эго-состояниях личности (состояниях «Я») и транзактной теории общения Э. Берна [14]. Он выделял «горизонтальные» (на равных правах, в его терминологии – «взрослый – взрослый») и «вертикальные» (ситуация неравенства, «старший – младший» или «родитель – ребенок») типы коммуникативных взаимодействий между людьми.

Применяя теорию Берна к полученным результатам, можно отметить, что тенденция к «горизонтальному» (равноправному) взаимодействию как сотрудничеству на равных отмечалась у группы участников с низким уровнем тревожности и проявлялась в употреблении копинг-стратегий, преимущественно направленных на разрешение проблем «Конструктивная инициатива» ($p = 0,06$), «Информирование» ($p = 0,037$), «Просьбы и требования» ($p = 0,007$), а также в более свободном выражении «Претензий» ($p = 0,043$). Тенденция к «вертикальному» (неравноправному) взаимодействию отмечалась у группы участников со средним уровнем тревожности и проявлялась в употреблении копинг-стратегии «Самоконтроль» ($p = 0,014$), преимущественно направленной на подавление эмоционального напряжения.

Выводы

1. Анализ коммуникативного поведения экипажа в SIRIUS-17 в основном подтверждают результаты, полученные Sh. Bishop et al. в 4-месячном эксперименте по имитации марсианской экспедиции, о существовании различий в типах копинг-стратегий, используемых мужчинами и женщинами при адаптации к моделируемым факторам КП.

2. Преобладающие копинг-стратегии у обследуемых, прошедших общекосмическую подготовку, отличались от тех, которые доминировали в коммуникации остальных участников SIRIUS-17.

3. Уровень ситуативной тревожности оказывал существенное влияние на выбор копинг-стратегий, в том числе проявляемых в коммуникации с ЦУП. Показано, что у группы со средним уровнем тревожности копинг-стратегии преимущественно были направлены на снижение эмоционального напряжения, тогда как у группы с низким уровнем тревожности – на разрешение проблемных ситуаций.

Работа выполнена в рамках темы НИР РАН № 63.2.

Список литературы

1. Goel N., Bale T.L., Epperson C.N. et al. Effects of sex and gender on adaptation to space: behavioral health // J. of Women's Health. 2014. V. 11. № 23. P. 975–986.
2. Орлов О.И., Гущин В.И., Виноходова А.Г. и др. Изоляционные эксперименты: прошлое, настоящее, будущее // Авиакосм. и экол. мед. 2018, Т. 52. № 4. С. 5–17.
- Orlov O.I., Gushin V.I., Vinokhodova A.G. et al. Isolation experiments: past, present, future // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2018, V. 52. № 4. P. 5–17.
3. Баранов В.М., Белаковский М.С., Демин Е.П. и др. Моделирование полета международного экипажа на космической станции – SFINCSS-99: опыт и уроки // Модельный эксперимент с изоляцией в гермообъекте: проблемы и достижения. М., 2001. С. 572–581.
- Baranov B.M., Belakovsky M.S., Demin E.P. et al. Modeling the flight of an international crew on a space station – SFINCSS-99: experience and lessons // Model experiment with hermetic chamber isolation: problems and achievements. Moscow, 2001. P. 572–581.
4. Bishop S.L., Kobrick R., Battler M., Binsted K. FMARS2007: Stress and coping in an arctic Mars simulation // Acta Astronaut. 2010. V. 66. P. 1353–136.
5. Lazarus R., Folkman S. Stress, appraisal and coping. Springer, 1984.
6. Кузнецова П.Г. Исследование взаимодействия в женском экипаже при краткосрочной изоляции (эксперимент «Луна-2015») // Матер. XVI конф. по косм. биологии и авиакосм. медицине с международным участием (Москва, 5–8 декабря 2016).
- Kuznetsova P.G. Investigation of interactions in the all-female crew under short-term isolation (experiment «Luna-2015») // Proceedings of the XVI conference on space biology and aerospace medicine with international participation (Moscow, December 5–8, 2016).
7. Дистанционное наблюдение и экспертная оценка: общение и коммуникация в задачах медицинского контроля / П.В. Симонов, В.И. Мясников, ред. М., Наука. 1982.
- Distant observation and expert assessment / P.V. Simonov, V.I. Myasnikov, eds. Moscow, 1982.
8. Gushin V.I., Yusupova A.K., Shved D.M. et al. The evolution of methodological approaches to the psychological analysis of the crew communications with Mission Control Center // REACH – Reviews in Human Space Exploration. 2016. № 1. P. 74–83.
9. Береговой Г.Т., Богдасhevский Р.Б., Григоренко В.Н., Почкаев И.Н. Космическая академия. М., 1993.
- Beregovoy G.T., Bogdashevskiy R.B., Grigorenko V.N., Pochkaev I.N. The space academy. Moscow, 1993.
10. Kuznetsova P.G., Gushin, V.I., Vinokhodova A.G. et al. Interpersonal interaction under the conditions of high autonomy in interplanetary mission simulation («Mars-500» experiment) // Human Physiol. 2017. V. 43 № 7. P. 751–756.
11. Гущин 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.

Gushin 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.

12. A handbook for the study of mental health / T.L. Scheid, E.R. Wright, eds. Cambridge University Press, 2017.

13. Suedfeld P., Brcic J., Legkaia K. Coping with the problems of space flight: reports from astronauts and cosmonauts // Acta Astronaut. 2009. V. 65. № 3. P. 312–324.

14. Берн Э. Трансактный анализ в психотерапии: Системная индивидуальная и социальная психотерапия: Пер. с англ. М., 2006.

Bern E. Transactional analysis in psychotherapy: Systematic individual and social psychotherapy: Transl. from Engl. Moscow, 2006.

Поступила 14.06.2018

COMMUNICATIVE BEHAVIOR OF THE CREW DURING CONTACTS WITH THE MISSION CONTROL CENTER IN EXPERIMENT SIRIUS-17

Supolkina N.S., Yusupova A.K., Shved D.M., Chekalina A.I., Sarantsev S.V., Gushchin V.I., Feichtinger E.L.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 68–73

The paper discusses the communicative behavior and psycho-emotional status in the 17-day SIRIUS-17 mission imitating some factors in a space exploration mission. This was the first Russian isolation study with participation of a gender-balanced crew. Content-analysis was used for daily planning conferences (DPC) of the crew and Mission control center; reactive anxiety was assessed using the Spielberger inventory. Communicative behavior in isolation and confinement was found to be dependent on gender, profession, and level of anxiety.

Key words: crew communication, content analysis, coping strategy, isolation.

УДК 612.744.14

РОЛЬ HDAC1 В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ КЛЮЧЕВЫХ ЕЗ-УБИКВИТИНЛИГАЗ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ M. SOLEUS КРЫС

Белова С.П.^{1, 2}, Мочалова Е.П.^{1, 2}, Шенкман Б.С.^{1, 2}, Немировская Т.Л.^{1, 2}

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

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: swetbell@mail.ru

Исследована роль гистондеацетилазы 1 в регуляции мышечной массы камбаловидной мышцы при ее функциональной разгрузке. Проводили 3-дневное вывешивание крыс линии Wistar с введением ингибитора HDAC1, без введения ингибитора и группы контроля (по 7 животных в каждой группе). Обнаружили, что ингибирование HDAC1 снижает скорость атрофии m. soleus и экспрессию атрогена при функциональной разгрузке.

Ключевые слова: HDAC1, атрофия, m. soleus, убиквитин, ЕЗ-лигазы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 74–78.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-74-78

Скелетные мышцы обладают высокой степенью пластичности и способны отвечать на функциональную разгрузку атрофией, которая обусловлена снижением белкового синтеза и/или резким увеличением белкового распада [1, 7–9]. Вместе с содержанием сократительных белков снижается и количество мышечных волокон. В наибольшей степени подвержены действию разгрузки постуральные мышцы (например, камбаловидная мышца – m. soleus). Вклад убиквитин-протеасомной системы в деградацию белков особенно велик, так как она обеспечивает 80–90 % круговорота цитоплазматических белков, доступных для протеолиза [6]. Величина экспрессии ключевых ЕЗ-убиквитинлигаз определяет интенсивность работы убиквитин-протеасомного пути. До сих пор наиболее часто исследовали возможность фосфорилирования/дефосфорилирования транскрипционных факторов для регуляции экспрессии генов ЕЗ-убиквитинлигаз. При фосфорилировании транскрипционные факторы не могут проникнуть в ядро и увеличить экспрессию генов MuRF-1 и atrogin-1/MAFbx, а следовательно, инициировать атрофию мышц. Однако в недавних исследованиях мы обнаружили, что фосфорилирование транскрипционного фактора FOXO3 и транскрипционных факторов сигнального пути NF-κB не всегда предотвращало повышение экспрессии ЕЗ-лигазы MuRF-1 разгруженной мышцы [3, 11, 16].

Вероятно, во всех этих случаях в мышце могли работать другие механизмы, активирующие работу генов ЕЗ-лигаз, может быть, не связанных с фосфорилированием/дефосфорилированием их транскрипционных факторов.

В последнее время стали появляться работы, исследующие возможность гистондеацетилаз (HDAC) взаимодействовать с различными транскрипционными факторами, что дает возможность координировать и регулировать экспрессию генов в скелетных мышцах в ответ на функциональную разгрузку. В дополнение к регулированию транскрипции гена посредством ацетилирования гистонов каталитическая активность HAT и HDAC регулирует экспрессию гена путем изменения статуса ацетилирования и функции транскрипционных факторов, таких, как FoxO. В настоящее время существует ограниченная информация о конкретных HDACs, которые регулируют статус ацетилирования FoxO в скелетных мышцах при нормальных условиях и тех, которые способствуют снижению ацетилирования и активации FoxO во время катаболических состояний. В работе [2] обнаружено, что HDAC1 активирует FoxO. Авторы ингибировали работу различных гистондеацетилаз в культуре клеток и обнаружили, что HDAC1 является ключевым регулятором FOXO и может запускать мышечную программу атрофии. Целью работы являлась проверка, контролирует ли HDAC1 работу FOXO3a и экспрессию ЕЗ-лигаз (MuRF-1 и atrogin-1/MAFbx) при функциональной разгрузке мышц. Ингибируя работу HDAC1 ингибитором CI-994, определяли взаимосвязь деацетилазной активности HDAC1 и индукции программы атрофии мышц. Существенная экспрессия ЕЗ-лигаз наблюдается уже на 1-е сутки функциональной разгрузки мышц и к 3-м суткам достигает своего пика [10]. Поэтому было проведено исследование с 3-суточным вывешиванием крыс.

Выявление механизмов, контролирующих деградацию мышечных белков при разгрузке, позволит разработать систему фармакологической коррекции атрофических процессов в мышце.

Таблица 1

Праймеры, используемые в эксперименте

мРНК	Forward primer	Reverse primer
MuRF1	5'-CCAATTTGGTGCTTTTGT-3';	5'-AAATTCAGTCCTCTCCCGT-3'
MAFbx	5'-CTACGATGTTGCAGCCAAGA-3'	5'-GGCAGTCGAGAAGTCCAGTC-3'
Убиквитин	5'-CACCAAGAAGGTCAAACAGGA-3'	5'-GCAAGAAGTCTTATTCAAAGTGCAA-3'
GAPDH	5'-ACGGCAAGTTCAACGGCACAGTCAA-3'	5'-GCTTTCAGAGGGGCCATCCACA-3'

Методика

Протокол эксперимента был утвержден Комитетом РАН по биоэтике (№ 481 от 12.07.2018 г.). Для проведения эксперимента 24 самца крыс линии Wistar (195–215 г) возрастом 10 нед были случайным образом разделены на 3 группы (n = 8): интактный контроль (С), вывешивание в течение 3 сут (HS) и вывешивание в течение 3 сут с введением ингибитора гистондеацетилазы 1 – CI-994 (HS+CI). Вывешивание проводилось согласно модели Ильина – Новикова [14] в модификации Morey-Holton [13] таким образом, что передние конечности опирались на пол, а задние его не касались. Суточная доза препарата CI-994 (1 мг/кг в 2,5 % DMSO, Selleckchem, США) вводилась в 2 приема, внутривенно, утром и вечером. Ранее показано, что такая концентрация препарата приводит к ингибированию работы HDAC1 [15]. Контрольным группам вводилось плацебо. Пищу и воду животные получали ad libitum. После проведения эксперимента у каждого животного под авертиновым наркозом (10 мл/кг) из обеих ног была выделена камбаловидная мышца – m. soleus, немедленно заморожена в жидком азоте, а затем хранилась при -85 °С. По окончании эксперимента проводилась эвтаназия крыс сверхдозой авертина (75 мг/кг веса). Все процедуры с животными были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Проведение фореза и блота. Содержание pAkt (S473), pFoxO3 (S253) и GAPDH в цитоплазме, а также HDAC1 и ламина В в ядре определяли методом вестерн-блоттинга. Для этого проводили выделение белка из мышечной ткани m. soleus крысы с помощью набора реагентов для выделения ядерной и цитоплазматической фракции белков NE-PER Nuclear and Cytoplasmic Extraction (Thermo Scientific, США). Электрофорез проводили в 10%-ном разделяющем и 5%-ном концентрирующем полиакриламидном геле. Образцы загружали из расчета 25 мкг общего белка в каждой пробе на дорожку и нормировали по уровню GAPDH в той же пробе. Электроперенос белков с геля на нитроцеллюлозную мембрану производили при 100 мА при температуре +4 °С в системе mini Trans-Blot (Bio-Rad Laboratories, США) в течение 2 ч. После блокирования в течение 1 ч в фосфатно-солевом буфере с 0,1 % Tween-20 (PBST) и 5 % сухого

молока мембрану инкубировали в растворе первичных антител к белкам-маркерам катаболических сигнальных путей всю ночь при +4 °С. В работе использовали антитела против pAkt (S473) (1:500, Cell Signaling Technology, США), pFoxO3 (1:1000, Santa Cruz Biotechnology, США) GAPDH (1:10000, ABM, США), HDAC1 (1:500, Cell Signaling Technology, США), Lamin B (1:1000, Abcam, США). Затем мембрану отмывали от первичных антител в PBST (3 раза по 5 мин на шейкере) и инкубировали в течение 1 ч со вторичными антителами против иммуноглобулинов мыши (1:18 000, Bio-Rad Laboratories, США) и иммуноглобулинов кролика (1:30 000, Bio-Rad Laboratories, США). Потом мембрану отмывали от вторичных антител в PBST (3 раза по 5 мин на шейкере). Для получения хемилюминесцентного сигнала использовали реагенты Clarity Western ECL Substrate (Bio-Rad Laboratories, США). Хемилюминесцентный сигнал детектировали с помощью сканера C-DiGitBlot Scanner (LI-COR, США). Белковые полосы анализировали с использованием ImageStudioSoftware (LI-COR). Для каждой группы были подсчитаны $M \pm m$ (средняя $\pm$ стандартная ошибка). Статистическую значимость отличий между группами определяли с помощью критерия U Манна – Уитни.

Выделение мРНК и проведение РТ-ПЦР. Суммарную РНК экстрагировали из 4–6 мг замороженной m. soleus при помощи RNeasyMicroKit (QIAGEN, Германия). Для проведения обратной транскрипции использовали компоненты фирмы «Синтол» (Россия). Для синтеза кДНК водный раствор, содержащий 1 мкг суммарной РНК, 30 мкМ случайных гексануклеотидов и 17,4 мкМ олиго-d(T)15, инкубировали в течение 3 мин при 70 °С и немедленно переносили на лед. Далее к смеси добавляли 11,5 мкл мастер-микса (1,3 мМ dNTP, 0,02 ед/мкл ингибитора РНКазы, 6 ед/мкл М-MLV-ревертазы, 4 мкл $\times$ 5-буфера для М-MLV-ревертазы, «Синтол», Россия). После этого пробы помещали в амплификатор (iQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System, Bio-Rad Laboratories, США) для проведения обратной транскрипции: 10 мин при 25 °С, 60 мин при 37 °С, 5 мин при 95 °С, 30 мин при 4 °С. Используемые праймеры указаны в табл. 1. Все образцы были проанализированы и измерены с помощью амплификатора iQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, США), GAPDH использовали в качестве референсного гена.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы REST 2009 v.2.0.12. В тексте и на гистограммах результаты анализа экспрессии генов представлены в виде медианы и интерквартильной широты, результаты определения относительного содержания белков с помощью Вестерн-блоттинга представлены в виде среднего значения и ошибки среднего.

Результаты и обсуждение

Масса тела крыс составляла 195–215 г и не различалась между группами. Индекс мышцы (масса мышцы, нормированная на массу крысы) в группе HS был достоверно меньше, чем в группе контроля (на 10 %, $p < 0,05$). В группе с введением препарата достоверного снижения индекса мышцы не наблюдалось (рис. 1).

Уровни pAkt и pFOXO3 были снижены в одинаковой степени у обеих вывешенных групп относительно группы контроля ($p < 0,05$) (рис. 2).

Уровень гистондеацетилазы 1 (HDAC1) в ядерной фракции оказался существенно повышен в группе HS относительно контроля ($p < 0,05$). В группе, которой при вывешивании вводился ингибитор HDAC1, ее содержание не отличалось от уровня контроля, и было существенно ниже, чем у животных HS (рис. 3).

Экспрессия мРНК убиквитина была повышена только в группе вывешенных без препарата животных, тогда как в группе с введением ингибитора его уровень не отличался от контроля (табл. 2).

Уровень E3-лигазы MuRF1 был одинаково повышен в обеих вывешенных группах (см. табл. 2), в то время, как уровень E3-лигазы MAFbx был существенно увеличен только в группе HS ($p < 0,05$), тогда как в группе HS+CI он не отличался от уровня группы контроля (см. табл. 2).

Достоверное снижение мышечного индекса выявили только в вывешенной группе крыс (на 10 %), но не в группе с вывешиванием и введением препарата. Известно, что 3-дневное вывешивание – минимальный срок, при котором можно обнаружить достоверное уменьшение массы *m. soleus*. Поэтому то небольшое влияние ингибирования HDAC1 на мышечный индекс могло быть выявлено как раз на этом сроке вывешивания.

Вместе с некоторым отличием в мышечном индексе обнаружили существенную разницу в экспрессии убиквитина между группами HS и HS+CI (см. табл. 2). В группе с введением ингибитора HDAC1 экспрессия убиквитина не отличалась от уровня контроля, но была достоверно ниже, чем в группе HS. В мышце убиквитин-протеасомная система обеспечивает распад саркомерных белков при изменении двигательной активности. Повышение убиквитинирования способствует развитию атрофии. Очевидно,

что в группе HS это процесс протекает быстрее, а введение препарата его замедляет. Снижение мышечной массы в значительной степени связано с повышением экспрессии E2- и E3-убиквитинлигаз [5]. Во всех вывешенных группах было определено увеличение содержания мРНК основных E3-лигаз (MuRF-1 и атрогена-1/MAFbx) (см. табл. 2). Однако

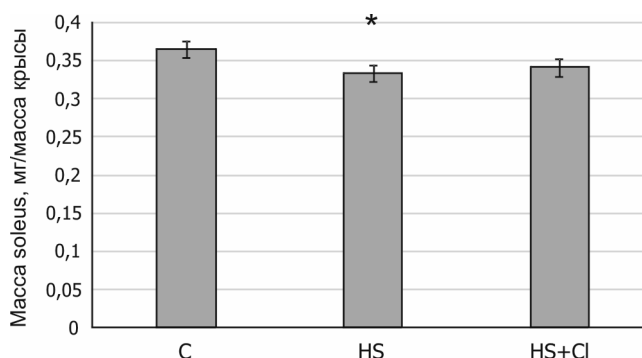


Рис. 1. Индекс массы *m. soleus*/масса крысы. Здесь и на рис. 2–3: C – контроль; HS – вывешивание; HS+CI – вывешивание с введением CI-994; * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$)

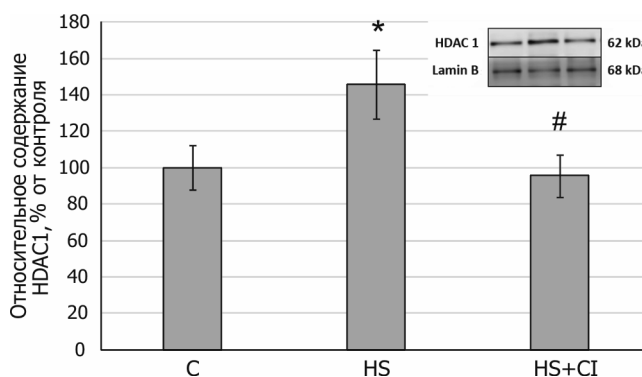


Рис. 2. Уровень HDAC1 в ядерной фракции *m. soleus*. # – достоверное отличие от группы HS ($p < 0,05$)

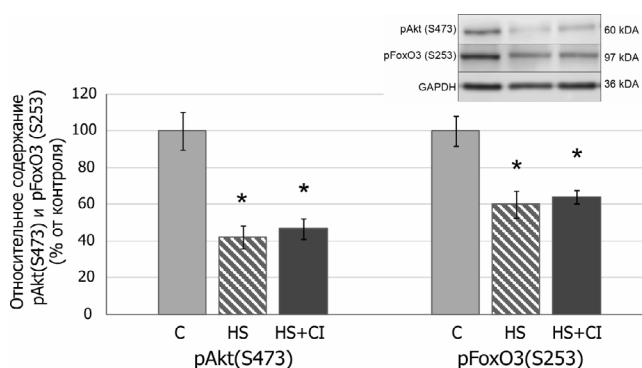


Рис. 3. Содержание pAkt (S473) и pFoxO3 (S253) (относительно уровня контроля)

Таблица 2

Относительное содержание мРНК убиквитина (Ub), MuRF-1 и MAFbx

мРНК	C	HS	HS+CI
MuRF-1	1,00 (0,90–1,02)	1,67 (1,64–1,79)*	1,57 (1,53–1,72)*
MAFbx	1,00 (0,96–1,12)	2,12 (1,83–2,81)*	1,67 (1,60–1,83)*#
Ub	1,00 (0,92–2,15)	4,21 (3,86–4,63)*	2,31 (1,69–3,43)#

Примечание. C – контроль; HS – вывешивание; HS+CI – вывешивание с введением CI-994; * – достоверное отличие от контроля (p < 0,05); # – достоверное отличие от группы HS (p < 0,05).

увеличение экспрессии атрогена-1 в группе с ингибированием HDAC1 было достоверно ниже, чем в группе HS. Миофибриллярные белки деградируют преимущественно под действием убиквитин-протеасомной системы [17]. Было проведено исследование триггерных механизмов инициации экспрессии основных мышечных E3-лигаз (atrogin-1 и MuRF-1). Известно, что экспрессию этих E3-лигаз при разгрузке мышц контролирует транскрипционный фактор FOXO3. Наиболее часто исследуют возможность фосфорилирования/дефосфорилирования транскрипционных факторов для регуляции экспрессии генов E3-убиквитинлигаз. При фосфорилировании транскрипционные факторы не могут проникнуть в ядро и увеличить экспрессию генов MuRF-1 и atrogin-1/MAFbx. Однако уровень фосфорилирования FOXO3 был одинаково снижен в обеих вывешенных группах (см. рис. 3). FOXO3 фосфорилируется Akt, но ее уровень фосфорилирования был так же снижен в этих группах, как и FOXO3 (см. рис. 3). Вероятно, в мышце работает другой механизм, активирующий работу атрогена-1, не связанный с фосфорилированием/дефосфорилированием FOXO3. Уровень HDAC1 был увеличен в ядерной фракции только группы HS, но не HS+CI. В работе [12] показано, что к увеличению экспрессии E3-убиквитинлигаз может вести накопление HDAC, а HDAC1 активирует FoxO [2]. Активность FoxO репрессируется в базальных условиях посредством обратимого ацетилирования лизина, который включается во время катаболических состояний. Это связано с деацетилазной активностью HDAC1, так как для активации экспрессии MuRF-1 и atrogin-1/MAFbx требуется деацетилирование FOXO3a [4].

Выводы

1. При функциональной разгрузке мышц HDAC1 контролирует экспрессию E3-лигазы atrogin-1/MAFbx.
2. Ингибирование HDAC1 снижает скорость развития атрофии.
3. Вероятно, контроль экспрессии атрогена-1 осуществляется с помощью деацетилирования FOXO3.

Работа выполнена на средства гранта РНФ № 18-15-00062.

Список литературы

1. Bodine S.C., Baehr L.M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogin-1 // Am. J. of Physiol. Endocrinol. and Metabolism. 2014. V. 307. № 6. P. 469–484.
2. Beharry A.W., Sandesara P.B., Roberts B.M. et al. HDAC1 activates FoxO and is both sufficient and required for skeletal muscle atrophy // J. Cell Sci. 2014. Apr. 1. V. 127 (Pt. 7). P. 1441–1453. DOI: 10.1242/jcs.136390.
3. Belova S.P., Shenkman B.S., Kostrominova T.Y., Nemirovskaya T.L. Paradoxical effect of IKKβ inhibition on the expression of E3 ubiquitin ligases and unloading-induced skeletal muscle atrophy // Physiol. Rep. 2017. Aug. V. 5. № 16. PII: e13291. DOI: 10.14814/phy2.13291.
4. Bertaggia E., Coletto L., Sandri M. Posttranslational modifications control FoxO3 activity during denervation // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. Feb. 1. V. 302. № 3. P. 587–596. DOI: 10.1152/ajpcell.00142.2011.
5. Bonaldo P., Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy // Dis. Model Mech. 2013. Jan. V. 6. № 1. P. 25–39. DOI: 10.1242/dmm.010389.
6. Cohen S., Brault J.J., Gygi S.P. et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation // J. Cell Biol. 2009. Jun. V. 15. № 185 (6) P. 1083–1095. DOI: 10.1083/jcb.200901052.
7. Glass D.J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Review // Nat. Cell Biol. 2003. Feb. V. 5. № 2. P. 87–90.
8. Glass D.J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005. V. 37. № 10. P. 1974–1984.
9. Jackman R.W., Kandarian S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2004. Oct. V. 287. № 4. P. 834–843.
10. Kachaeva E.V., Shenkman B.S. Various jobs of proteolytic enzymes in skeletal muscle during unloading: facts and speculations // J. Biomed. Biotechnol. 2012. DOI: 10.1155/2012/493618.
11. Lomonosova Yu.N., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L. Attenuation of unloading-induced rat soleus atrophy with the heat-shock protein inducer 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin // FASEB J. 2012. Oct. V. 26. № 10. P. 4295–4301. DOI: 10.1096/fj.12-204412.
12. Moresi V., Williams A.H., Meadows E. et al. Myogenin and class II HDACs control neurogenic muscle atrophy by

inducing E3 ubiquitin ligases // *Cell*. 2010. Oct. V. 1. № 143 (1). P. 35–45. DOI: 10.1016/j.cell.2010.09.004.

13. Morey-Holton E.R., Globus R.K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. P. 1367–1377.

14. Novikov V.E., Ilyin E.A. Age-related reactions of rat bones to their unloading // *Aviat. Space Environ. Med.* 1981. V. 52. № 9. P. 551–553.

15. Seki M., LaCanna R., Powers J.C. et al. Class I histone deacetylase inhibition for the treatment of sustained atrial fibrillation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016. Sep. V. 358. № 3. P. 441–449. DOI: 10.1124/jpet.116.234591.

16. Shenkman B.S., Belova S.P., Lomonosova Yu.N. et al. Calpain-dependent regulation of the skeletal muscle atrophy following unloading // *Arch. Biochem. Biophys.* 2015. Oct. V. 15. № 584. P. 36–41. DOI: 10.1016/j.abb.2015.07.011.

17. Solomon V., Goldberg A.L. Importance of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in the degradation of soluble and myofibrillar proteins in rabbit muscle extracts // *J. Biol. Chem.* 1996. Oct. V. 25. V. 271. № 43. P. 26690–26697.

Поступила 14.09.2018

ROLE OF HDAC1 IN REGULATION OF KEY E3-UBIQUITIN LIGASE EXPRESSION UNDER FUNCTIONAL UNLOADING OF RAT'S M. SOLEUS

Belova S.P., Mochalova E.P., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 74–78

To elicit the role of histone deacetylase 1 in regulation of m. soleus mass, a group of Wistar rats (n = 7) was subject to 3-day tail-suspension with injection of inhibitor HDAC; another group (n = 7) was suspended w/o the inhibitor injection and the third (n = 7) was the control. It was shown that HDAC inhibits m. soleus atrophy development and rate of atrogen expression during support unloading.

Key words: HDAC1, atrophy, m. soleus, ubiquitin, E3-ligase.

УДК 577.3

ОРГАНИЗАЦИЯ ЦИТОСКЕЛЕТА В ЯИЧНИКАХ МЫШЕЙ ПОСЛЕ 23-СУТОЧНОГО АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОГО ВЫВЕШИВАНИЯ

Усик М.А.^{1, 2}, Бирюков Н.С.^{1, 2}, Жданкина Ю.С.², Огнева И.В.^{1, 2}

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

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

E-mail: usik.maria@mail.ru, iogneva@yandex.ru

Проводилась оценка воздействия антиортостатического вывешивания как модели, имитирующей физиологические эффекты микрогравитации на кортикальный цитоскелет герминативных тканей самок мышей линии BALB/c в течение 23 сут.

В данном исследовании определяли относительное содержание цитоскелетных белков (бета-тубулина, десмина, бета- и гамма-актина, альфа-актинина-1 и -4,) методом вестерн-блоттинг и мРНК-генов, кодирующих вышеупомянутые белки, методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Изменения наблюдали главным образом на уровне транскрипции: происходило увеличение относительного содержания мРНК бета-тубулина, десмина, бета-актина, альфа-актинина-4, в то же время гамма-актин оставался на прежнем уровне, а альфа-актинин-1 уменьшался. Относительное количество белка оставалось неизменным по сравнению с группой контроля, за исключением альфа-актинина-4, уровень которого повышался.

Ключевые слова: невесомость, кортикальный цитоскелет, антиортостатическое вывешивание, яичники.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 79–84.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-79-84

Исследование влияния условий микрогравитации позволяет приблизиться к пониманию взаимодействия клетки с механическим полем. Адаптация к земному притяжению была неотъемлемой частью развития всего живого, тем не менее механизм ее реализации до сих пор остается не до конца ясным. Одной из структур, чувствительных к изменению внешнего механического поля, может являться цитоскелет [1].

Результаты исследований, проведенных после космических полетов (КП), свидетельствуют, что в различных клетках образуются нерегулярные структуры цитоскелета, например, в Т-лимфоцитах человека (клетки линии Jurkat) были выявлены диффузные укороченные микротрубочки, отходящие от слабо организованных центров организации микротрубочек [2]. На клеточной линии рака молочной железы человека MCF-7 было показано, что

при культивировании в условиях невесомости клеточная дифференцировка была замедлена вследствие остановки клеточного цикла, а характерное время митоза увеличено, что, по мнению авторов, могло быть связано с изменением микротрубочек [3]. При длительном клиностаировании эмбриональных стволовых клеток мыши образование колоний оставалось нормальным до 72 часов клиностаирования, однако дальнейшее воздействие приводило к слиянию колоний ESC [4]. В исследовании миоцитов *Xenopus laevis* вращение в 3 плоскостях (3D-клиностаирование) приводило к дезорганизации, конденсации и нерегулярному расположению актиновых филаментов [5], что, согласно данным [6] в аналогичном эксперименте с эндотелиальными клетками микрососудов мозга быка, могло быть реализовано посредством активации малой ГТФазы Rho, а также серин- и треонинкиназ.

Однако на сегодняшний день остается почти неизвестным процесс развития фолликулов/ооцитов в условиях микрогравитации. При исследовании созревания ооцитов мыши в условиях моделирования невесомости было показано, что микрогравитация ингибировала экструзию полярного тела в результате дезорганизации микротрубочек [7]. При культивировании изолированных преантральных фолликулов, инкапсулированных в альгинатные шарики, в течение 4 сут в условиях микрогравитации (RPM) выживаемость снижалась более чем на 20 % по сравнению с контролем. В условиях микрогравитации размер ооцитов не увеличивался, хотя размер фолликула при этом возрастал так же, как и в условиях 1 g. Вместе с тем следует отметить, что количество фолликулов, в которых меньше 10 % мертвых гранулезных клеток, в условиях микрогравитации было достоверно выше, нежели в условиях нормальной силы тяжести [8]. Также получены данные, что в условиях моделирования микрогравитации на 3D-клиностае нарушается нормальное развитие предимплантационных зародышей мышей [9] и, вероятно, увеличивается частота ранней эмбриональной летальности [10].

Таблица

Последовательность праймеров и размер продуктов

Gene	Primer sequence, forward/reverse (5'...3')	Product size, bp
<i>Actb</i> (beta-actin)	<i>gctgcgttttacacccttc/gtttgctccaaccaactgct</i>	218
<i>Actg</i> (gamma-actin)	<i>ctgggggatctctgtgagca/tcaggagggaagaaccaga</i>	184
<i>Actn1</i> (alpha-actinin 1)	<i>ggtcagcagcaacctctc/ tctttctccaccttctcca</i>	167
<i>Actn4</i> (alpha-actinin 4)	<i>accctgaacagactcccttg/gatcgacaagcctcatctc</i>	168
<i>Tubb2b</i> (beta-tubulin 2B)	<i>ggcagcaagaagctaacgag/cgaacacgaagtgtctggc</i>	302
<i>Kdm5b</i> (lysine (K)-specific demethylase 5B, JARID1B)	<i>agtggctttcctgttcgaga/ aagcacatgcccacatacaa</i>	173
<i>Prm1</i> (protamine 1)	<i>atggccagataccgatgct/cgagatgcttgaagtctgg</i>	231
<i>Spaca3</i> (sperm acrosome associated 3, SLLP1)	<i>caaggccaaggctcttcagtc/tcagcttcgatccacagc</i>	150

Наши предыдущие исследования дают некоторые основания полагать, что не цитоскелет в целом, а скорее его подмембранная часть (кортикальный цитоскелет) может быть вовлечена в процесс восприятия внешнего механического стимула [11]. Однако исследования влияния условий невесомости на субклеточные структуры герминативных тканей, в частности на кортикальный цитоскелет яичников, сопряжены с целым рядом трудностей, в первую очередь методического характера.

В связи с вышеизложенным целью данного исследования стало определение содержания цитоскелетных белков: бета-тубулина – одного из основных компонентов микротрубочек, десмина – белка промежуточных филаментов, изоформ актина – бета-актина и гамма-актина – основных компонентов микрофиламентов, актин-связывающих белков альфа-актинина-1 и альфа-актинина-4, так же как и определение относительного содержания мРНК-генов, кодирующих вышеупомянутые цитоскелетные белки в клетках ткани яичников мышей, после антиортостатического вывешивания в течение 23 сут.

Методика

Эксперимент проводили на яичниках мышей линии BALB/c ($n = 14$). Эффекты микрогравитации воспроизводили с помощью стандартной модели антиортостатического вывешивания Ильина – Новикова в модификации Морей-Холтон [12]. Стандартный виварный корм и воду животные получали *ad libitum*, режим день/ночь составлял 12/12 ч, все животные находились в стандартных условиях. Были сформированы 2 группы: контрольная группа – С ($n = 7$, $m = 26,5 \pm 1,7$ г) и группа вывешивания HS ($n = 7$, $m = 24,1 \pm 1,1$ г). После эвтаназии животных выделяли яичники, которые взвешивали и немедленно замораживали для последующего выделения белка и мРНК.

Все процедуры с животными были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 479 от 3 июля 2018 г.).

Определение относительного содержания цитоскелетных белков с использованием метода гель-электрофореза с последующим иммуноблоттингом на нитроцеллюлозной мембране

Для выделения белка ткань яичников гомогенизировали в буфере Лэмли, содержащем коктейль ингибитора протеаз (Calbiochem, США). Электрофорез по методу Laemmli (система Bio-Rad, США) проводили в полиакриламидных гелях. Исходя из измеренной концентрации белка, в каждую лунку наносили по 20 мкг белка, затем после разделения осуществляли перенос на нитроцеллюлозную мембрану [13]. Специфические первичные моноклональные антитела (Santa Cruz Biotechnology, Inc., США) к бета-актину использовали в разведении 1:300, к гамма-актину, альфа-актинину-1, альфа-актинину-4, бета-тубулину и десмину – 1:100. Биотинилированные козы анти-тела использовали в качестве антител для детекции IgG кролика (Jackson ImmunoResearch Lab, Inc., США) и мышиного IgG (Sigma, Германия) при разведении 1:10 000 и 1:20 000 соответственно. Затем все мембраны обрабатывали раствором экстрааидина, конъюгированным с пероксидазой хрена (Sigma, Германия), в разведении 1:10 000. Белковые полосы выявляли с использованием 3,3'-диаминобензидина (Merck, США). Анализ полученных данных проводили в программе ImageJ.

Определение относительного содержания мРНК генов, кодирующих цитоскелетные белки, методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией

Тотальную РНК из замороженных яичников выделяли, используя RNeasy Micro Kit (Qiagen, Германия), согласно инструкции производителя. Обратную транскрипцию производили с использованием в качестве праймера d(T)₁₅ и добавляя 50 нг РНК. Оценку относительного содержания мРНК исследуемых генов осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени с праймерами, подобранными программой Primer3Plus (таблица), результаты которой обрабатывали с использованием метода 2(-DeltaDeltaC(T)) [14].

Статистическая обработка

Результаты, полученные в ходе эксперимента, прошли статистическую обработку в ANOVA, где определяли уровень значимости различий между группами $p < 0,05$ при помощи постхоковского теста. Данные представлены в виде $M \pm SE$, где M – среднее арифметическое; SE – стандартная ошибка среднего значения.

Результаты и обсуждение

Относительное содержание исследуемых белков цитоскелета бета-тубулина и десмина (рис. 1, А), бета- и гамма-актина (см. рис. 1, Б), альфа-актина-1 (см. рис. 1, В) оставалось на одном уровне относительно группы контроля, за исключением альфа-актина-4 (см. рис. 1, В), содержание которого возрастало в группе 23-суточного вывешивания (группа HS) на 29 % ($p < 0,05$).

Противоположный эффект наблюдали в мышечных клетках после 14-суточного антиортостатического вывешивания, где относительное содержание альфа-актина-4 снижалось [15], однако в кардиомиоцитах крысы, так же как и в яичниках, происходило увеличение относительного содержания альфа-актина-4 после 3, 7 и 14 дней гравитационной разгрузки [16]. Возможно, однонаправленность изменений в яичниках и сердечной мышце может быть связана с тем, что органы расположены на одной и той же оси, вдоль которой происходит смещение жидкости при изменении направления вектора силы тяжести в условиях, моделирующих эффекты микрогравитации.

Столь незначительные изменения белкового состава цитоскелета, полученные после антиортостатического вывешивания, хорошо коррелируют с результатами аналогичных исследований, выполненных по окончании КП SpaceX4 (эксперимент Rodent Research), где в исследованных тканях сердца и легких изменений белкового состава практически не было, но на уровне содержания мРНК отмечали значительное количество отклонений от референсных значений [17]. Поэтому и в данной работе, помимо содержания белка, определяли относительное содержание мРНК-генов, кодирующих исследованные белки.

Так, в яичниках группы 23-суточного вывешивания наблюдалось увеличение относительного содержания мРНК бета-тубулина на 26 % ($p < 0,05$) и десмина на 125 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля С (рис. 2, А). Содержание мРНК бета-актина достоверно увеличивалось в группе вывешивания на 108 % ($p < 0,05$), хотя относительное содержание гамма-актина оставалось на прежнем уровне по сравнению с группой контроля (см. рис. 2, Б).

Это может свидетельствовать о разной локализации изоформ актина в тканях яичников, поскольку

известно, что в пределах клетки имеет место распределение изоформ актина по компартментам: бета-актин преобладает на границе между цитоскелетом и клеточной мембраной, в то время как гамма-актин, вероятно, ограничен стресс-фибриллами [18–20]. Более того, например, в мышечных клетках содержание изоформ актина меняется в зависимости от стадии миогенеза с цитоплазматическими изоформами на изоформы, соответствующие данному типу мышечной ткани. При повреждениях целостности тканей, наоборот, происходит возврат к формам, характерным для ранних стадий дифференцировки [21–26], причем замена одних изоформ на другие коррелирует с накоплением соответствующей мРНК [27–29].

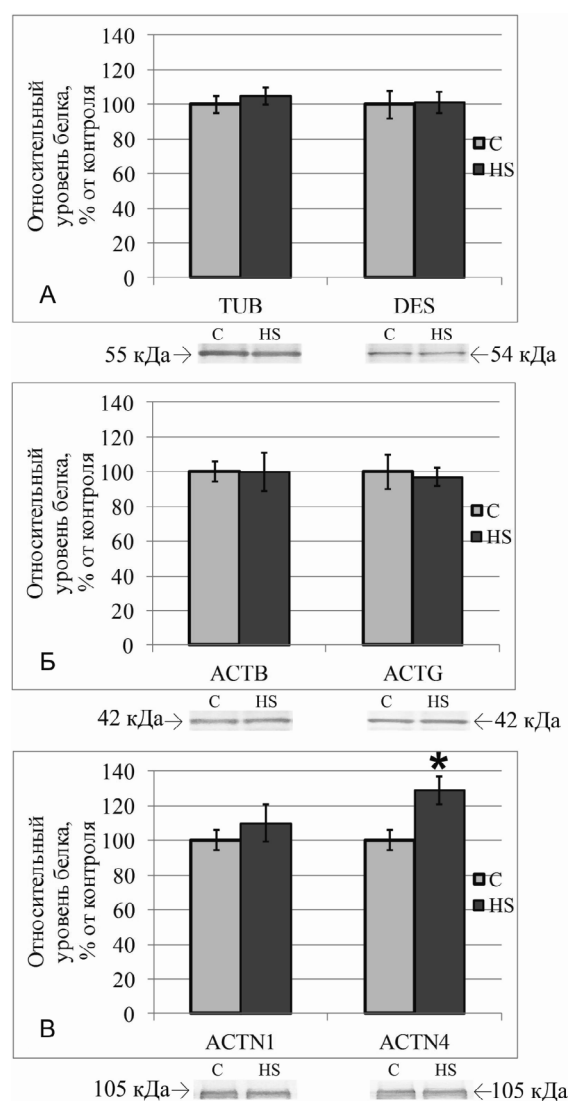


Рис. 1. Цитоскелетные белки яичников мышей и типичные вестерн-блоты.

А – тубулин (TUB) и десмин (DES); Б – бета-актин (ACTB) и гамма-актин (ACTG); В – альфа-актинин-1 (ACTN1) и альфа-актинин-4 (ACTN4). Здесь и на рис. 2: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой С

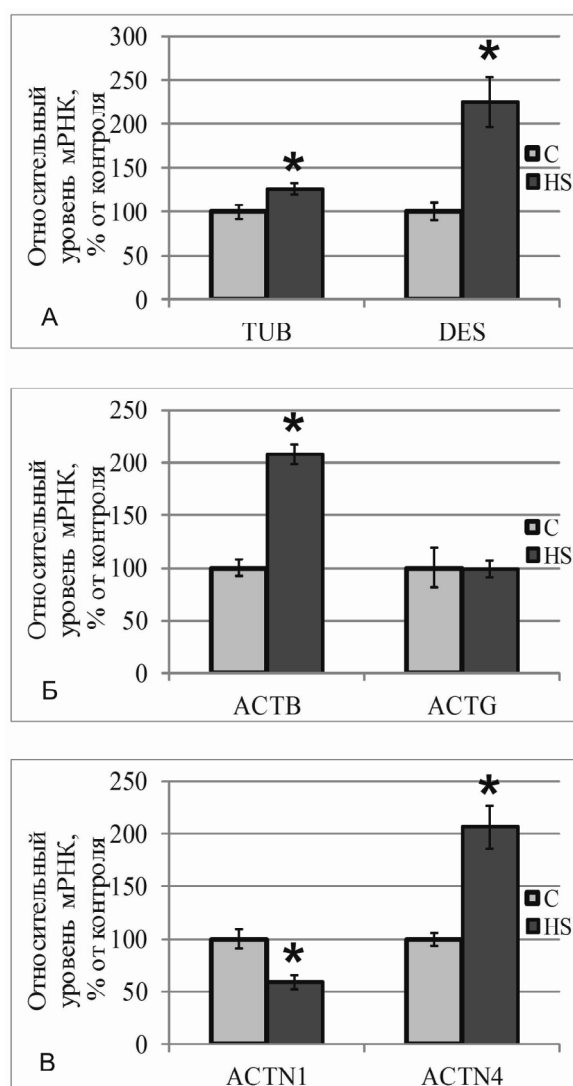


Рис. 2. мРНК генов, кодирующих цитоскелетные белки яичников мышей.

А – тубулин (TUB) и десмин (DES); Б – бета-актин (ACTB) и гамма-актин (ACTG); В – альфа-актинин-1 (ACTN1) и альфа-актинин-4 (ACTN4)

Можно предположить, что накопление мРНК бета-актина в клетках яичников мышей после 23 сут антиортостатического вывешивания, при неизменном содержании мРНК гамма-актина, вероятно, является предпосылкой для более позднего перераспределения изоформ актина в сторону доминирующего содержания бета-актина.

Содержание мРНК актин-связывающих белков имело разнонаправленную динамику: происходило уменьшение относительного содержания мРНК альфа-актинина-1 и увеличение альфа-актинина-4 на 41 % ($p < 0,05$) и 106 % ($p < 0,05$) соответственно в группе вывешивания по отношению к контрольной группе (см. рис. 2, В). Такую же динамику наблюдали в эксперименте с краткосрочным вывешиванием

крыс, где данный эффект появлялся после 12 ч и имел место вплоть до 72 ч вывешивания [30].

Вышеупомянутые изменения, вероятно, являются следствием влияния ряда факторов, которые сопровождают антиортостатическое вывешивание: недостаточность кровоснабжения половых органов, возникающая непосредственно из-за сдвигов жидкостных объемов тела в краниальном направлении [31, 32], изменение ударного объема сердца [33], стресс. Однако воздействие последнего при длительном вывешивании очень незначительно, так как было показано, что уже после 12 ч уровень кортикостерона нормализуется [30].

Сопоставляя данные анализа содержания белков и мРНК кодирующих их генов, можно предположить, что регуляция организации цитоскелета в тканях яичников мышей в условиях длительного антиортостатического вывешивания происходит в первую очередь на уровне трансляции, поддерживая белковый паттерн неизменным при преимущественном возрастании содержания мРНК соответствующих генов.

Выводы

1. В ткани яичников мышей после 23-суточного вывешивания содержание цитоскелетных белков (бета-тубулина, десмина, бета-актина, гамма-актина, альфа-актинина-1) не менялось, за исключением альфа-актинина-4, уровень которого возрастал.
2. Относительное содержание мРНК-генов, кодирующих исследованные белки, в основном возрастало после 23-суточного вывешивания.

Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН, программой Президиума РАН «Постгеномные технологии и перспективные решения в биомедицине», проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров 5-100.

Авторы выражают благодарность Пономареву С.А., Сервули Е.А., Шевченко М.А. за совместную организацию эксперимента.

Список литературы

1. Ingber D. How cells (might) sense microgravity // FASEB J. 1999. V. 13. P. 3–15.
2. Lewis M.L., Reynolds J.L., Cubano L.A. et al. Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat) // Ibid. 1998. V. 12. № 11. P. 1007–1018.
3. Vassy J., Portet S., Beil M. et al. Weightlessness acts on human breast cancer cell line MCF-7 // Adv. Space Res. 2003. V. 32. № 8. P. 1595–1603.

4. Константинова Н.А., Мануйлова Е.С., Гривенников И.А., Буравкова Л.Б. Изучение первичных эффектов длительного клиностагирования на эмбриональные стволовые клетки мыши *in vitro* // *Авиакосм. и экол. мед.* 2006. Т. 40. № 5. С. 34–37.
- Konstantinova N.A., Manuilova E.S., Grivennikov I.A. *et al.* Studies of the primary effects of chronic clinostatting of embryonal mice stem cells *in vitro* // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2006. V. 40. № 5. P. 34–37.
5. Höger G., Gruener R. Cytoskeletal properties are sensitive to vector-free gravity // *ASGSB Bulletin*. 1990. P. 4–55.
6. Higashibata A., Imamizo-Sato M., Seki M. *et al.* Influence of simulated microgravity on the activation of the small GTPase Rho involved in cytoskeletal formation – molecular cloning and sequencing of bovine leukemia-associated guanine nucleotide exchange factor // *BMC Biochem.* 2006. V. 7. № 19.
7. Wu C., Guo X., Wang F. *et al.* Simulated microgravity compromises mouse oocyte maturation by disrupting meiotic spindle organization and inducing cytoplasmic blebbing // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 7. P. e22214.
8. Zhang S., Wu Y., Weng Y. *et al.* In Vitro growth of mouse preantral follicles under simulated microgravity // *J. Vis. Exp.* 2017. V. 130.
9. Wakayama S., Kawahara Y., Li C. *et al.* Detrimental effects of microgravity on mouse preimplantation development *in vitro* // *PLoS One*. 2009. V. 4. № 8. P. e6753.
10. Kojima Y., Sasaki S., Kubota Y. *et al.* Effects of simulated microgravity on mammalian fertilization and preimplantation embryonic development *in vitro* // *Fertil. Steril.* 2000. V. 74. № 6. P. 1142–1147.
11. Огнева И.В., Бирюков Н.С., Лейнсоо Т.А., Ларина И.М. Структура кортикального цитоскелета кардиомиоцитов левого желудочка и волокон камбаловидной мышцы крысы после кратковременного антиортостатического вывешивания // *Авиакосм. и экол. мед.* 2014. Т. 48. № 4. С. 37–45.
- Ogneva I.V., Biryukov N.S., Leinsoo T.A., Larina I.M. Structure of the cortical cytoskeleton of the left cardiac ventricle hystiocytes and of soleus muscle fibers in rats following short-time suspension // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2014. V. 48. № 4. P. 37–45.
12. Morey-Holton E., Globus R.K., Kaplansky A., Durnova G. The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data // *Adv. in Space Biology and Medicine*. 2005. V. 10. P. 7–40.
13. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1979. V. 76. № 9. P. 4350–4354.
14. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method // *Methods*. 2001. V. 25. № 4. P. 402–408.
15. Ogneva I.V. Transversal stiffness and beta-actin and alpha-actinin-4 content of the m. soleus fibers in the conditions of a 3-day reloading after 14-day gravitational unloading // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. P. 393405.
16. Ogneva I.V., Mirzoev T.M., Biryukov N.S. *et al.* Structure and functional characteristics of rat's left ventricle cardiomyocytes under antiorthostatic suspension of various duration and subsequent reloading // *Ibid.* 2012. P. 659869.
17. Ogneva I.V., Loktev S.S., Sychev V.N. Cytoskeleton structure and total methylation of mouse cardiac and lung tissue during space flight // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 5. e01926434.
18. Hoock T.C., Newcomb P.M., Herman I.M. β -Actin and its RNA are localized at the plasma membrane and the regions of moving cytoplasm during the cellular response to injury // *J. Cell Biol.* 1991. V. 112. P. 653–664.
19. Herman I.M. Actin isoforms // *Curr. Biol.* 1993. V. 5. P. 48–55.
20. Хайтлина С.Ю. Механизмы сегрегации изоформ актина в клетке // *Цитология*. Т. 49. № 5. С. 345–354.
- Haytlina S.Yu. Mechanisms of actin isoforms segregation in the cell // *Citologiya*. V. 49. № 5. P. 345–354.
21. Gabbiani G., Kocher O., Bloom W.S. *et al.* Actin expression in smooth muscle cells of rat aortic intimal thickening, human atheromatous plaque, and cultured rat aortic media // *J. Clin. Invest.* 1984. V. 73. № 1. P. 148–152.
22. Franke W.W., Stehr S., Stumpp S. *et al.* Specific immunohistochemical detection of cardiac/fetal alpha-actin in human cardiomyocytes and regenerating skeletal muscle cells // *Differentiation*. 1996. V. 60. № 4. P. 245–250.
23. Schaub M.C., Hefti M.A., Harder B.A., Eppenberger H.M. Various hypertrophic stimuli induce distinct phenotypes in cardiomyocytes // *J. Mol. Med. (Berl)*. 1997. V. 75. № 11–12. P. 901–920.
24. Harder B.A., Hefti M.A., Eppenberger H.M., Schaub M.C. Differential protein localization in sarcomeric and nonsarcomeric contractile structures of cultured cardiomyocytes // *J. Struct. Biol.* 1998. V. 122. № 1–2. P. 162–175.
25. Chaponnier C., Gabbiani G. Pathological situations characterized by altered actin isoform expression // *J. Pathol.* 2004. V. 204. № 4. P. 386–395.
26. Moll R., Holzhausen H.J., Mennel H.D. *et al.* The cardiac isoform of alpha-actin in regenerating and atrophic skeletal muscle, myopathies and rhabdomyomatous tumors: an immunohistochemical study using monoclonal antibodies // *Virchows Arch.* 2006. V. 449. № 2. P. 175–191.
27. Storti R.V., Rich A. Chick cytoplasmic actin and muscle actin have different structural genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1976. V. 73. № 7. P. 2346–2350.
28. Paterson B.M., Eldridge J.D. Alpha-cardiac actin is the major sarcomeric isoform expressed in embryonic avian skeletal muscle // *Sci.* 1984. V. 29. № 224 (4656). P. 1436–1438.
29. Hayward L.J., Zhu Y.Y., Schwartz R.J. Cellular localization of muscle and nonmuscle actin mRNAs in chicken primary myogenic cultures: the induction of alpha-skeletal actin mRNA is regulated independently of alpha-cardiac actin gene expression // *J. Cell. Biol.* 1988. V. 106. № 6. P. 2077–2086.

30. Ogneva I.V., Biryukov N.S., Leinsoo T. A., Larina I.M. Possible role of non-muscle alpha-actinins in muscle cell mechanosensitivity // PLoS One. 2014. V. 9. № 4. e96395.

31. Thornton W.E., Moore T.P., Pool S.L. Fluid shifts in weightlessness // Aviat. Space Environ. Med. 1987. V. 58. № 9. P. 86–90.

32. Watenpaugh D.E., Hargens A.R. The cardiovascular system in microgravity // Handbook of Physiology. Environmental Physiology. 1996. V. I. № 29. P. 631–674.

33. Nixon J.V., Murray R.G., Bryant C. et al. Early cardiovascular adaptation to simulated zero gravity // J. of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology. 1979. V. 46. № 3. P. 541–548.

Поступила 04.10.2018

ORGANIZATION OF MICE OVARY CYTOSKELETON AFTER 23-DAY HEAD-DOWN SUSPENSION

Usik M.A., Biryukov N.S., Zhdankina Yu.S., Ogneva I.V.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 79–84

23-day suspension was used as a model of the physiological effects of microgravity to study the cortical cytoskeleton of germinative tissues in BALB/c female mice.

Relative content of cytoskeleton proteins (beta-tubulin, desmin, beta- and gamma-actin, alpha-actinin-1 and 4) was determined using western-blotting, proteins mRNA genes encoding, and polymerase chain reaction with back transcription. Most of the changes were on the transcription level, i.e. increase of the relative content of mRNA beta-tubulin, desmin, beta-actin and alpha-actinin-4. Gamma-actin remained on the same level and alpha-actinin-1 reduced. With the exception of alpha-actinin-4 that made a rise, the relative number of proteins was unchanged in comparison to the group of control.

Key words: microgravity, cortical cytoskeleton, tail-suspension, ovary.

УДК 629.78+631.234+628.97:001.891.5

ВЫБОР АЛГОРИТМОВ АДАПТИВНОЙ ОПТИМИЗАЦИИ ФОТОСИНТЕЗА РАСТЕНИЙ ДЛЯ КОСМИЧЕСКИХ ОРАНЖЕРЕЙ

Беркович Ю.А.¹, Очков О.А.¹, Переведенцев О.В.¹, Буряк А.А.²

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

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: berkovich@imbp.ru

Для сокращения удельных затрат бортовых ресурсов при выращивании растений в космических оранжереях (КО) предложено применять методы динамической оптимизации показателей фотосинтетической продуктивности посевов путем непрерывного поиска оптимальных параметров среды растений в процессе их роста. Слежение за дрейфом оптимальных параметров среды растений в КО можно осуществлять с помощью экстремального регулятора, использующего поисковые алгоритмы, например градиентные и симплексные. В работе проведено компьютерное моделирование процесса поиска экстремума нестационарной тестовой зависимости видимого фотосинтеза посева пшеницы от облученности и температуры воздуха с помощью градиентного и модифицированного симплексного (Нелдера – Мида) поисковых алгоритмов. Показано, что наименьшая интегральная ошибка отслеживания экстремума за время вегетации растений имеет место в случае применения комбинации алгоритма Нелдера – Мида на первых 20 поисковых шагах, а затем при переходе в окрестность траектории экстремума – градиентного алгоритма. Алгоритм Нелдера – Мида использовали при единичном значении коэффициента отражения и при значении коэффициента растяжения медианы треугольников, равном 1, а коэффициента сжатия медианы – равном 2. В градиентном алгоритме по критерию минимума интегральной ошибки слежения было выбрано значение размера градиентного шага, равное 10^{-3} . Найденные параметры алгоритма слежения целесообразно использовать в системе адаптивной оптимизации режима светодиодного освещения посева растений в КО.

Ключевые слова: космическая оранжерея, фотосинтез посева растений, динамическая оптимизация, поисковый алгоритм, ошибки поиска экстремума.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 85–92.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-85-92

В настоящее время в ряде стран разрабатываются системы жизнеобеспечения (СЖО) экипажей космических аппаратов для продолжительных космических перелетов, включающие космическую оранжерею (КО) с высшими растениями [1–3]. Ввиду ограниченности и высокой стоимости бортовых

ресурсов, таких, как электроэнергия, энергия на охлаждение аппаратуры, масса и объем оборудования, трудозатраты на обслуживание, – одним из главных условий при проектировании космических КО является минимизация удельного потребления этих ресурсов на единицу выращиваемой биомассы. Одним из важных направлений повышения эффективности выращивания растений в КО является оптимальное управление параметрами среды. Известно, что процесс выращивания растений, и в частности их фотосинтез и морфогенез, зависят от ряда показателей состояния растений и факторов среды. Известные математические модели продукционного процесса содержат, как правило, большое количество эмпирических коэффициентов и параметров и требуют предварительной информации о характеристиках объекта [4, 5]. Точность текущих прогнозов продукционных характеристик и физиологического состояния растений с помощью таких моделей дает обычно ошибки в десятки процентов. Вследствие этого технологические программы для каждой конкретной культуры определяются на основе предварительных опытов и интуиции экспериментаторов, причем степень приближения полученных режимов к оптимальным часто остается неизвестной.

В конце XX в. было открыто, что максимальная скорость видимого фотосинтеза в посевах растений на разных стадиях развития растений может достигаться при различных значениях показателей светового режима, концентрации углекислого газа, температуры и влажности воздуха. Основываясь на этих фактах, были разработаны системы адаптивной оптимизации показателей фотосинтетической продуктивности посевов с биологической обратной связью по фотосинтезу растений, способные отслеживать оптимальные параметры среды растений в процессе вегетации [6, 7]. В таких системах осуществляется непрерывное отслеживание в пространстве регулируемых параметров среды дрейфующего экстремума некоторого функционала качества (критерия эффективности) продукционного процесса посева растений, зависящего от их

возраста, с помощью так называемых автоматических экстремальных регуляторов. В результате было найдено, что, например, для посева пшеницы в фитотроне за 84 дня вегетации дрейф оптимальных значений облученности составил около 60 % от начального значения, а дрейф оптимальных значений температуры воздуха составил 50 % от конечного значения [8]. Оптимальные параметры среды обитания в КО существенно изменялись в процессе роста посева растений, что указывает на возможность понижения ресурсных потребностей КО путем непрерывной настройки оптимальных параметров среды обитания растений с помощью регулятора, использующего поисковые алгоритмы, такие как градиентный и модифицированный симплексный (алгоритм Нелдера – Мида) [9].

Целью данной работы являлось исследование зависимости точности слежения адаптивного регулятора за дрейфующим в процессе роста растений максимумом видимого фотосинтеза посева пшеницы от скорости дрейфа и параметров поисковых алгоритмов.

Критерии эффективности продукционного процесса посевов растений в КО

В ряде работ [10–12] предложены показатели, которые могут служить критериями оптимальности процесса культивирования растений в КО. Некоторые из этих показателей, такие, как продуктивность посева и коэффициент использования посевом световой энергии на фотосинтез, отражают соответственно эффективность использования посевом световой энергии и объема оранжерей – наиболее дорогих ресурсов на борту космического корабля.

Однако эксперименты показали, что при фиксированных значениях параметров среды обитания (температура и влажность воздуха, концентрация CO_2 , фотопериод, спектральный состав света, состав минерального питания и т.д.) не существует такого значения плотности светового потока, который обеспечивал бы одновременно возможные максимумы удельного урожая на единицу потребляемой энергии (M_E) и на единицу занимаемого объема (M_V). В работе [12] был предложен критерий оптимальности (1) для посевов в КО в виде максимума линейной комбинации величин M_E и M_V с весовыми коэффициентами, отражающими соотношение значений стоимости основных используемых бортовых ресурсов – объема кабины космического аппарата и производимой в нем электроэнергии:

$$\begin{aligned} \text{Max } Q(I) = \text{Max} \{ [C_V / (C_V + C_E)] M_V(I) + [C_E / (C_V + C_E)] M_E(I) \}, \\ I_{\max} > I > 0, \end{aligned} \quad (1)$$

где C_E – коэффициент стоимости единицы электроэнергии, потребляемой оранжереей на борту

космического объекта; C_V – коэффициент стоимости единицы объема, занимаемого оранжереей на борту; I – плотность светового потока, падающего на посев, $I_{\max}$ – порог светового насыщения фотосинтетического аппарата (ФСА) листа белым светом.

Коэффициенты стоимости в уравнении (1) могут существенно зависеть как от конструкции космического аппарата, в котором установлена оранжерей, так и от особенностей выполняемой им миссии – длительности, программы работы, числа членов экипажа и т.д. Примеры оценок стоимости бортовых ресурсов в единицах массы применительно к конкретным космическим миссиям можно найти в работе [13]. Эти оценки носят ориентировочный характер, и их точность можно будет оценить лишь при реализации будущих космических проектов. Вследствие трудности неинвазивного и точного измерения текущих значений скорости прироста биомассы в посеве целесообразно принять за приближенную меру текущей скорости прироста биомассы интенсивность видимого, или нетто, фотосинтеза посева (далее в тексте – просто фотосинтез) [6]. Напомним, что нетто-фотосинтез – это разность между количеством углекислоты, ассимилированной посевом, и выделенной в процессе дыхания растений за единицу времени. Она может быть измерена, например, газоанализатором по скорости убывания концентрации углекислоты в воздухе внутри герметичной камеры с растениями.

Если обозначить через $F(X, t)$ унимодальную зависимость фотосинтетического показателя продуктивности посева от вектора параметров среды растений X и времени (возраста посева) t , то математическую постановку задачи адаптивной оптимизации фотосинтеза можно записать в следующем виде: найти функцию $X^{\text{opt}}(t)$ такую, чтобы для любого t выполнялось условие:

$$F(\bar{X}^*, t) = \max_{X \in \Omega} F(\bar{X}, t) \quad (2)$$

Здесь Ω – область допустимых для растений параметров среды.

В работе [14] было отмечено, что при оптимизации непрерывного дифференцируемого функционала типа $F(X, t)$ с помощью градиентных алгоритмов возможно отслеживание траектории дрейфующего экстремума с ошибкой, пропорциональной скорости дрейфа. Однако ошибки слежения за траекторией экстремума существенно зависят и от параметров алгоритмов. В нашей работе методом компьютерного моделирования проведена предварительная оценка ошибок слежения за траекторией максимума тестовой нестационарной модели фотосинтеза посева растений в пространстве параметров среды растений с помощью некоторых поисковых алгоритмов.

Методика

Выбор вида тестовой зависимости фотосинтетического показателя продуктивности посева от вектора параметров среды растений

Исследование процессов слежения за дрейфующим максимумом зависимости фотосинтеза посева пшеницы от облученности и температуры воздуха проводилось на динамической модели, описанной в работе [8].

Модель основывается на следующих эмпирически обоснованных свойствах фотосинтеза посева:

1. Оптимальный по выбранному критерию режим является единственным в каждый момент времени, т.е. функционал является унимодальным в любой момент времени.

2. При изменении факторов среды фотосинтез не может измениться мгновенно, т.е. фотосинтез является гладкой функцией параметров среды.

3. Оптимальный режим не совпадает с экстремальным для жизни растений, т.е. область приемлемых значений параметров среды такова, что координаты экстремума зависимости (3) не лежат на ее границе.

4. Информация о реакции фотосинтеза на изменение параметров среды может быть получена только через некоторый промежуток времени, что связано с инерционностью механизмов фотосинтеза.

5. Модель задает два типа изменений фотосинтеза посева: во-первых, циркадные, связанные с длиной суточного фотопериода, и, во-вторых, более медленные онтогенетические, связанные с ростом и развитием растений в процессе вегетации.

6. Измерения фотосинтеза, доступные наблюдению, как правило, искажаются шумами, вызванными как помехами измерительной аппаратуры, так и влиянием неконтролируемых факторов среды.

Свойства 1 и 2 позволяют выбрать квадратичную форму функционала тестовой модели фотосинтеза в области допустимых значений факторов среды. Свойство 3 дает возможность рассматривать поиск оптимального набора параметров среды как задачу безусловной оптимизации, хотя область допустимых значений и является ограниченной. С дополнительным учетом свойств 4–6 зависимость модельного значения фотосинтеза посева пшеницы от облученности посева и температуры воздуха была представлена в виде следующего неотрицательно определенного выражения:

$$\hat{F}(X_i, t) = \sum_i \{D_i \cdot [X_i - (A \cdot t + K \cdot \sin(B \cdot t))]\}^2 + \psi(t). \quad (3)$$

Здесь $\hat{F}(X_i, t)$ – тестовая модель фотосинтеза посева; D_i – масштабные коэффициенты, отражающие влияние на фотосинтез рабочего шага по i -му параметру среды; X_i – регулируемые параметры среды, нормированные нижними значениями

выбранных диапазонов варьирования; A – наибольшая скорость онтогенетического дрейфа максимума фотосинтеза; B – наибольшая частота первой гармоники циркадных биоритмов; $K = 0,15$ – соотношение нормированных амплитуды суточных колебаний и амплитуды онтогенетических для экспериментального посева пшеницы; $\psi(t_j)$ – аддитивная случайная помеха с гауссовским распределением, нулевым средним значением и с дисперсией $S^2 = 10^{-2}$; $\{t_j\}$ – последовательность дискретных моментов времени эксперимента t (сут).

После изменения параметров среды в момент t_1 , следующее значение функционала фотосинтетической активности посева может быть получено только через некоторый период Δt , после завершения переходных процессов в оранжерее, причем для разных параметров среды это время Δt может существенно различаться. При моделировании в нашей работе мы полагали, как и в работе [8], что интервал между последовательными измерениями (Δt) составлял 20 мин, что составляет около $1,39 \cdot 10^{-2}$ сут.

В эксперименте из работы [8] регулировались 3 параметра среды растений: облученность посева (E), концентрация CO_2 (C) и температура воздуха (T) в оранжерее. Границы области допустимых значений регулируемых параметров среды были определены так: $40 \text{ Вт/м}^2 < E < 600 \text{ Вт/м}^2$ в области ФАР; $0,03 \text{ об\%} < C < 0,5 \text{ об\%}$; $12 \text{ }^\circ\text{C} < T < 40 \text{ }^\circ\text{C}$. Однако, согласно описанным результатам моделирования, оптимальная концентрация углекислого газа практически не изменялась в процессе вегетации посева. Вследствие этого в нашей работе проводилось тестирование процесса работы поисковых алгоритмов на функционале (3) в виде эллиптического параболоида (при $i = 2$), дрейфующего в пространстве 2 параметров среды: облученности посева и температуры воздуха. Значения величины выражались в относительных единицах, при этом выражение (3) моделировало все основные закономерности дрейфа экстремума фотосинтеза посева в пространстве 2 выбранных параметров среды растений в процессе вегетации.

Значение коэффициента D_1 принимали за 1. Варианты значений отношения безразмерных параметров D_1/D_2 , A и B в зависимости (3) показаны в табл. 1 в виде рабочей матрицы полного 3-факторного эксперимента 2^3 . Наибольшая скорость онтогенетического дрейфа модельного фотосинтеза A в экспериментальном посеве пшеницы составила $1,4 \cdot 10^{-3} \text{ сут}^{-1}$, нижний уровень этого параметра был равен $5,5 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$. Значения коэффициента $B = 0,087 \text{ сут}^{-1}$ соответствовали циркадным колебаниям фотосинтеза посева с периодом в сутки, а значение $B = 0,175 \text{ сут}^{-1}$ соответствует 12-часовому периоду колебаний.

Поисковые алгоритмы

На основе анализа литературы были выбраны и протестированы следующие известные методы поиска экстремума нестационарного функционала [9].

1. Градиентный метод. Суть метода сводится к построению итерационной последовательности вида:

$$x_{i+1} = x_i - \gamma \cdot \nabla \hat{F}(x_i), \quad (4)$$

где $\hat{F}(x_i)$ – оптимизируемая функция; γ – параметр поискового алгоритма, характеризующий размер градиентного шага, выбираемый постоянным на протяжении всего поиска, ∇ – оператор градиента. Зная приближенное значение градиента на i -м шаге, мы вычисляли координаты для $(i+1)$ шага, используя условие поиска экстремума тестового функционала, т.е. в направлении, противоположном вектору вычисленного градиента. Эффективность градиентного алгоритма проверяли при варьировании γ в диапазоне значений от 10^{-3} до 1 с шагом $5 \cdot 10^{-2}$.

2. Метод сопряженных градиентов. Здесь приближенное значение градиента получали на каждом шаге поиска методом парных проб. В этом случае для получения данных для вычисления координат следующего шага проводили два последовательных измерения значений тестового функционала. Алгоритм можно представить в итеративном виде

$$\vec{x}_k^{j+1} = \vec{x}_k^j + \lambda \cdot \vec{S}_k^j,$$

где $\vec{x}_k^j$ – текущие координаты алгоритма;

$\vec{x}_k^{j+1}$ – вычисляемые координаты для следующего шага; λ – коэффициент ортогональности предыдущего и следующего направлений вычисляемый на каждой поисковой итерации:

$$\lambda = \operatorname{argmin}_{\lambda} f(\vec{x}_k^j + \lambda \cdot \vec{S}_k^j),$$

$\vec{S}_k^j$ – вектор направления поиска, вычисляемый с помощью коэффициента ω_k на каждой поисковой итерации:

$$\vec{S}_k^{j+1} = -\nabla f(\vec{x}_k^{j+1}) + \omega_k \cdot \vec{S}_k^j, \\ \omega_k = \frac{\|\nabla f(\vec{x}_k^{j+1})\|^2}{\|\nabla f(\vec{x}_k^j)\|^2}.$$

3. Метод деформируемых многогранников (алгоритм Нелдера – Мида). Суть метода заключается в последовательном перемещении и деформировании пирамиды (симплекса) в трехмерном пространстве параметров среды растений вокруг точки экстремума по следующему алгоритму:

1 – выбор 3 начальных точек $\vec{x}_1, \vec{x}_2, \vec{x}_3$, служащих вершинами стартового симплекса:

$$\hat{F}(X_i, t) \vec{x}_{\max};$$

2 – выбор вершины симплекса $\vec{x}_{\max}$ с наибольшим значением целевой функции;

3 – вычисление центра тяжести симплекса:

$$\vec{x}_{\text{mid}} = \frac{1}{2} (\vec{x}_1 + \vec{x}_2 + \vec{x}_3 - \vec{x}_{\max});$$

4 – отражение вершины симплекса относительно его основания вдоль прямой, соединяющей $\vec{x}_{\max}$ и $\vec{x}_{\text{mid}}$:

$$\vec{x}_{\text{ref}} = \vec{x}_{\text{mid}} + \alpha \cdot (\vec{x}_{\text{mid}} - \vec{x}_{\max});$$

5 – сжатие высоты симплекса:

$$\vec{x}_{\text{compr}} = \vec{x}_{\text{mid}} + \beta \cdot (\vec{x}_{\max} - \vec{x}_{\text{mid}});$$

или его растяжение:

$$x'_1 = \vec{x}_{\min} + \frac{1}{2} \cdot (\vec{x}_1 - \vec{x}_{\min}) \quad x'_2 = \vec{x}_{\min} + \frac{1}{2} \cdot (\vec{x}_2 - \vec{x}_{\min})$$

$$x'_3 = \vec{x}_{\min} + \frac{1}{2} \cdot (\vec{x}_3 - \vec{x}_{\min})$$

В результате этих операций получали точку, которая затем была использована как одна из 3 вершин нового симплекса следующей итерации. Эффективность поиска алгоритмом экстремума функционала (3) зависит от выбора 3 параметров: α – коэффициента отражения, β – коэффициента сжатия медианы треугольников и γ – коэффициента растяжения медианы треугольников. Моделирование процесса проводили при значении коэффициента отражения $\alpha = 1$ для всех вариантов моделирования, согласно рекомендациям работы [15]; коэффициент сжатия β варьировали в диапазоне от 1 до 10 с шагом 1, а коэффициент растяжения γ – в пределах от 1 до 10 с шагом, равным 1.

Методика оценки качества поиска экстремума фотосинтеза с помощью различных алгоритмов оптимизации

Качество алгоритмов сравнивали, рассчитав и сопоставив 3 типа ошибок процессов компьютерного слежения за нестационарным экстремумом выражения (3): потери на поиск (R), потери на рысканье (ϵ) и полную интегральную ошибку (R_i).

Первый тип ошибок R вычисляется как интеграл от отклонения траектории слежения за экстремумом выражения (3) от реальной его траектории за первые 32 ч работы поискового алгоритма (100 интервалов Δt):

$$R = \sum_{j=0}^N (\hat{F}_j - F_i^{\text{opt}})$$

где F_i^{opt} – значение функционала в точке с оптимальными параметрами на j -м поисковом шаге; N – число итераций, которые совершает алгоритм за первые 32 ч работы; F_i – значение функционала в найденной алгоритмом точке на i -м поисковом шаге.

Ошибка на поиск R характеризует такое свойство выбранного алгоритма, как скорость выхода траектории поиска из произвольной начальной точки в окрестность экстремума нестационарного функционала.

Ошибка на рысканье (ϵ) также обозначает интеграл от отклонения траектории слежения за экстремумом выражения (3) от реальной его траектории, но за время с 33-го часа поиска экстремума и до конца процесса моделирования (в нашем случае 600 итераций для всех алгоритмов). Величина этой ошибки показывает, насколько точно и устойчиво выбранный алгоритм отслеживает движение экстремума выражения (3) после первого выхода в окрестность реальной траектории оптимума тестового функционала.

$$R = \sum_{j=N}^{N_{END}} (F_j - F_j^{opt})$$

где F_i^{opt} – значение функционала в точке с оптимальными параметрами на i -м поисковом шаге; N – число итераций, которые совершает алгоритм за первые 32 ч работы; N_{END} – полное число поисковых итераций; F_i – значение функционала в найденной алгоритмом точке на i -м поисковом шаге.

Полную интегральную ошибку (R_1) вычисляли как сумму первых двух ошибок слежения: $R_1 = R + \epsilon$.

Программа процесса отслеживания траектории экстремума выражения (3) с помощью поисковых алгоритмов была реализована на языке Python [16]. Процесс поиска начинался из точки с безразмерными координатами (20,20). Оценка качества выбранных алгоритмов была проведена при всех указанных значениях параметров поисковых алгоритмов при всех вариантах значений коэффициентов тестовой модели из табл. 1.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов отслеживания дрейфующего экстремума тестовой модели фотосинтеза посева растений (3) с помощью метода сопряженных градиентов выявил следующие особенности. При малых величинах аддитивной случайной помехи $\psi(t)$ – менее 1 % от амплитуды фотосинтеза – метод сопряженных градиентов показал наименьшие ошибки на поиск и на рысканье. Однако при возрастании уровня помех до 1 % и выше наблюдалась потеря устойчивости процесса слежения с помощью этого метода практически при всех значениях параметров D_1/D_2 , A и B из табл. 1. Вследствие этого

применения алгоритма сопряженных градиентов в нашей задаче было признано неперспективным.

На рис. 1 приведены усредненные графики динамики отклонений траекторий поиска нестационарного экстремума тестовой модели с параметрами $A = 1,4 \cdot 10^{-3}$, $B = 0,087$, $D_1/D_2 = 10$ при уровне аддитивной помехи в 1 % с помощью градиентного алгоритма и алгоритма Нелдера – Мида. Поиск экстремума с помощью каждого метода при каждом сочетании параметров модели (3) повторяли 100 раз, а затем усредняли полученные поисковые ошибки. Наиболее эффективными при отслеживании экстремума тестовой модели с уровнем аддитивного шума в 1 % оказались следующие параметры: для градиентного метода: $\gamma = (5 \cdot 10^{-3} \text{ и } 10^{-3})$; для метода Нелдера – Мида: ($\alpha = 1$, $\beta = 1$, $\gamma = 2$) и ($\alpha = 1$, $\beta = 2$, $\gamma = 4$). Также неплохие результаты показала область параметров ($\alpha = 1$, $\beta \in (3,5)$, $\gamma \in (1,9)$).

Таблица 1

Значения коэффициентов тестовой модели фотосинтеза посева пшеницы (3) в экспериментах по отслеживанию траектории экстремума с помощью различных алгоритмов

D_1/D_2	B , сут ⁻¹	A , сут ⁻¹
1	0,087	$1,4 \cdot 10^{-3}$
10	0,087	$5,5 \cdot 10^{-4}$
1	0,175	$5,5 \cdot 10^{-4}$
10	0,175	$1,4 \cdot 10^{-3}$
1	0,087	$5,5 \cdot 10^{-4}$
10	0,087	$1,4 \cdot 10^{-3}$
1	0,175	$1,4 \cdot 10^{-3}$
10	0,175	$5,5 \cdot 10^{-4}$

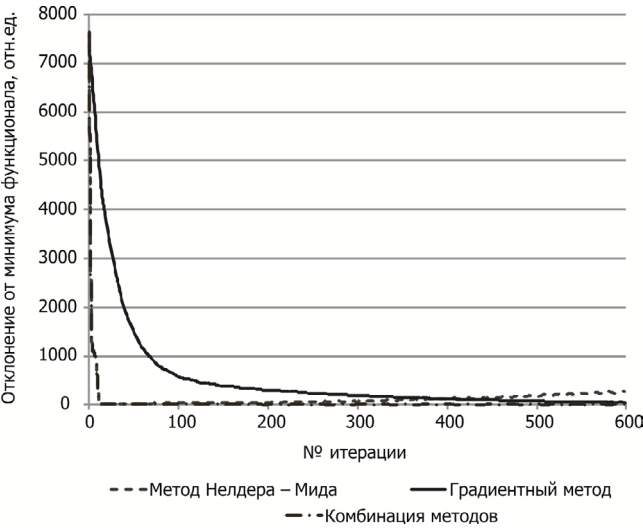


Рис. 1. Усредненные за 100 повторов траектории поиска экстремума нестационарной тестовой модели фотосинтеза посева с помощью 3 алгоритмов при уровне случайной помехи 1 % от амплитуды фотосинтеза; значения параметров модели: $A = 1,4 \cdot 10^{-3}$, $B = 0,087$, $D_1/D_2 = 10$

Таблица 2

Потери на рысканье (ϵ), потери на поиск (R) и полная интегральная ошибка (R_1) слежения за нестационарным экстремумом тестовой модели фотосинтеза посева растений при уровне случайного шума 1 % от амплитуды фотосинтеза

D_1/D_2	$B, \text{сут}^{-1}$	$A, \text{сут}^{-1}$	Метод Нелдера – Мида			Градиентный метод			Комбинированный метод		
			R_1	R	ϵ	R_1	R	ϵ	R_1	R	ϵ
1	0,087	$1,4 \cdot 10^{-3}$	9364	6333	3032	68 895	33 256	35 638	6461	6354	106
10	0,087	$5,5 \cdot 10^{-4}$	31 519	24 080	7440	69 468	51 279	18 189	21 167	24 081	85
10	0,087	$1,4 \cdot 10^{-3}$	75 606	24 193	51 412	69 501	51 371	18 129	24 443	24 204	239
1	0,087	$5,5 \cdot 10^{-4}$	8947	6354	2594	68 222	33 301	34 921	6456	6383	73
1	0,175	$1,4 \cdot 10^{-3}$	9479	6407	3072	67 155	32 751	34 404	6597	6437	158
10	0,175	$5,5 \cdot 10^{-4}$	42 365	24 442	17 923	64 378	47 092	17 286	24 866	24 422	444
10	0,175	$1,4 \cdot 10^{-3}$	82 332	24 238	58 094	70 787	53 009	17 778	24 254	24 048	206
1	0,175	$5,5 \cdot 10^{-4}$	7748	6321	1426	67 691	32 906	34 785	6505	6423	82

Из данных рис. 1 видно, что в целом оба выбранных нами поисковых алгоритма справились с отслеживанием дрейфа тестового функционала, однако наблюдались различия в показателях качества этих процессов. Так, алгоритм Нелдера – Мида быстрее выходил в окрестность экстремума, но после 400 итераций начинал медленно расходиться с траекторией экстремума тестовой модели (рис. 2). При возрастании уровня аддитивных помех до 10 % от амплитуды фотосинтеза посева иногда наблюдалась потеря устойчивости поискового процесса с помощью этого метода. Градиентный алгоритм обеспечивал более медленный, но более устойчивый процесс слежения за дрейфом экстремума.

На рис. 3 представлены усредненные графики динамики отклонений траекторий поиска экстремума тестовой модели с параметрами $A = 1,4 \cdot 10^{-3}$, $B = 0,087$, $D_1/D_2 = 10$ с помощью тех же алгоритмов, что на рис. 1, но при возрастании уровня аддитивных помех до 10 % от амплитуды фотосинтеза посева.

Наиболее эффективными при отслеживании экстремума тестовой модели с уровнем аддитивного шума в 1 % оказались следующие параметры для градиентного метода: $\gamma = (5 \cdot 10^{-3} \text{ и } 10^{-3})$; для метода Нелдера – Мида: $(\alpha = 1, \beta = 1, \gamma = 2)$ и $(\alpha = 1, \beta = 2, \gamma = 4)$. Также неплохие результаты показала область параметров $(\alpha = 1, \beta \in (3,5), \gamma \in (1,9))$.

Ошибки поиска при некоторых значениях параметров тестовой модели из табл. 1 приведены в табл. 2. Поскольку значения ошибки алгоритма зависят от случайного шума, в таблице приведены усредненные данные за 100 повторных процессов моделирования процесса отслеживания дрейфа экстремума тестовой модели при фиксированном наборе значений коэффициентов.

Как видно из представленных результатов, градиентный метод показал хорошую сходимость к экстремуму даже при повышенной скорости его дрейфа, но довольно слабую устойчивость к помехам. Для увеличения устойчивости градиентного метода

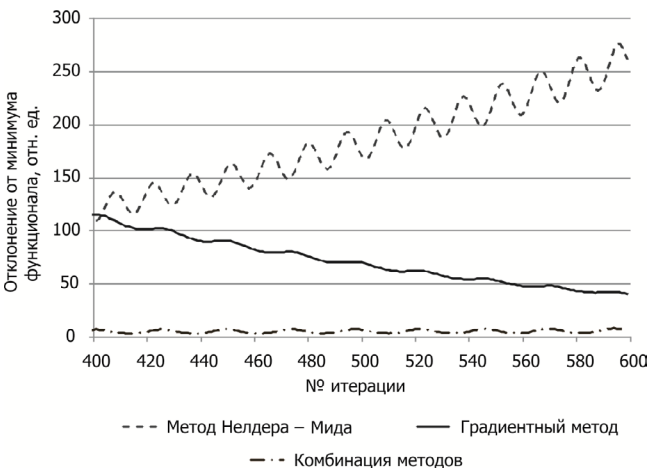


Рис. 2. Потеря устойчивости алгоритмом Нелдера – Мида при отслеживании экстремума тестовой модели фотосинтеза посева при уровне случайной помехи 1 % от фотосинтеза

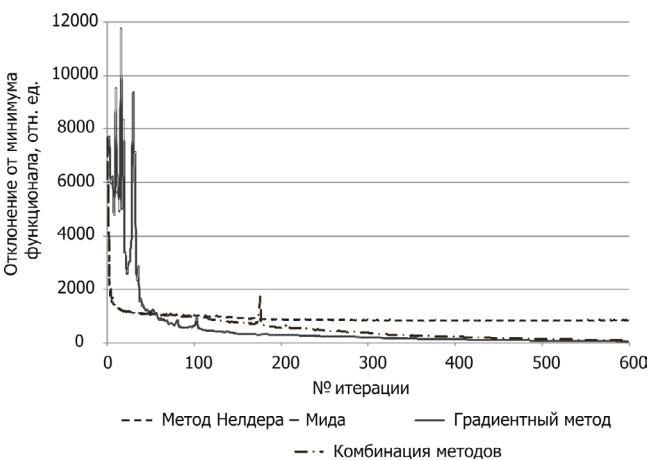


Рис. 3. Усредненная за 100 повторных процессов траектория поиска экстремума нестационарной тестовой модели фотосинтеза посева от номера итерации при уровне случайной помехи 10 % от амплитуды фотосинтеза; значения параметров модели: $A = 1,4 \cdot 10^{-3}$, $B = 0,087$, $D_1/D_2 = 10$

пришлось уменьшать величину шага γ до 10^{-3} , что значительно увеличило время поиска экстремума. Наиболее устойчивым к росту уровня аддитивного шума оказался метод Нелдера – Мида. Однако при некоторых сочетаниях коэффициентов тестовой модели из табл. 1 и достаточно высоком уровне помех этот алгоритм после 100–200 итераций начинал медленно расходиться, т.е. удаляться от области минимума с каждой итерацией.

Чтобы воспользоваться преимуществами каждого из исследованных методов поиска экстремума и повысить устойчивость поискового процесса, мы предложили скомбинировать оба исследованных алгоритма следующим образом. На начальной стадии процесса выхода траектории поиска в окрестность траектории дрейфа экстремума модели, т.е. до 20 итерации, которая соответствует 33 ч реального времени, следует использовать метод Нелдера – Мида с параметрами $\alpha = 1$, $\beta = 1$ и $\gamma = 2$. Потом начинает применяться градиентный метод, вплоть до конца периода поиска. Комбинированный метод применялся с параметрами ($\alpha = 1$, $\beta = 1$, $\gamma = 2$) для итераций по методу Нелдера – Мида, с $\gamma = 10^{-3}$ для последующего градиентного поиска. Примеры усредненных траекторий поиска и оценки ошибок слежения с применением комбинированного метода также представлены на рис. 1–3 и в табл. 2. Данные показывают, что предложенная комбинация 2 поисковых алгоритмов позволила существенно улучшить все основные характеристики процесса слежения за временным дрейфом тестовой модели фотосинтеза посева растений.

Выводы

1. Адаптивная оптимизация режимов выращивания посевов растений в космической оранжерее по критерию удельной эффективности фотосинтетической продуктивности перспективна для сокращения затрат бортовых ресурсов в процессе вегетации растений в космических оранжереях.

2. Для адаптивной оптимизации фотосинтеза посева растений в процессе вегетации (на тестовой модели) наиболее эффективным оказался комбинированный метод, при котором на первых 20 итерациях процесса применялся метод деформируемых многогранников (алгоритм Нелдера – Мида), а для всех последующих поисковых итераций – градиентный метод поиска экстремума.

3. Предложенный комбинированный алгоритм необходимо проверить в реальной системе адаптивной оптимизации режима светодиодного освещения посева растений в наземном прототипе космической оранжереи.

Работа выполнена в рамках плановых фундаментальных исследований, проводимых в ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Список литературы

1. Zabel P, Bamsey M., Schubert D., Tajmar M. Review and analysis of plant growth chambers and greenhouse modules for space // 44th International Conference on Environmental Systems. 2014. P. 1–17.
2. 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 // Adv. Space Res. 2009. V. 44. P. 170–176.
3. Романов С.Ю., Железняков А.Г., Телегин А.А. и др. Системы жизнеобеспечения экипажей длительных межпланетных экспедиций // Известия РАН. Энергетика. 2007. № 3. С. 57–74.
4. Romanov S.Yu., Zheleznyakov A.G., Telegin A.A. et al. Life support systems for crews on long-duration interplanetary missions // Izvestiya RAN. Energetika. 2007. № 3. P. 57–74.
5. Charles-Edwards D.A. The mathematics of photosynthesis and productivity. Academic Press. 1981. P. 251.
6. Купец В.К., Попов Э.Г. Статистическое моделирование системы связей растение – среда. Л., 1991.
7. Kurets V.K., Popov E.G. Statistical modeling of the plant – environment links system. Leningrad, 1991. P. 152.
8. Корбут В.Л. Оптимизация продуктивности растений в биотехнических системах // Проблемы оптимизации в биотехнических системах с использованием вычислительной техники. М., 1981. С. 5–32.
9. Korbut V.L. Optimization of plant productivity in biological system // Problems of optimization in biotechnical systems using computer technology. Moscow, 1981. P. 5–32.
10. Беркович Ю.А., Корбут В.Л., Суслова О.Б. Адаптивная оптимизация газообмена растений в герметичном фитотроне // Косм. биология и авиакосм. мед. 1979. № 4. С. 70–73.
11. Berkovich Yu.A., Korbut V.L., Suslova O.B. Adaptive optimization of gas exchange of plants in hermetic phytotron // Kosmicheskaya biologiya aviakosmicheskaya meditsina. 1979. № 4. P. 70–73.
12. Беркович Ю.А. Многомерная дискретная система оптимизации фотосинтетической продуктивности растений // Проблемы оптимизации в биотехнических системах с использованием вычислительной техники. М., 1981. С. 90–116.
13. Berkovich Yu.A. Multidimensional discrete system optimization of the photosynthetic efficiency of plants // Problems of optimization in biotechnical systems using computer technology. Moscow, 1981. P. 90–116.
14. Карманов В.Г. Математическое программирование. М., 1986.
15. Karmanov V.G. Mathematical programming. Moscow, 1986.
16. Olson R.L., Oleson M.W., Slavin T.J. CELSS for advanced manned mission // Hort. Science: a publication of the American Society for Horticultural Science. 1988. V. 23. № 2. P. 275–286.

11. Wheeler R.M., Mackowiak C.L., Stutte G.W. et al. NASA's biomass production chamber: a testbed for bioregenerative life support studies // *Adv. in Space Res.* 1988. V. 18. № 4–5. P. 215–224.

12. Беркович Ю.А. Выбор режима освещения растений для космической оранжереи по результатам наземных опытов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2000. Т. 34. № 1. С. 38–44.

Berkovich Yu.A. The choice of mode of illumination of plants for space greenhouse based on the results of ground-based experiments // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2000. V. 34. № 1. P. 38–44.

13. Drysdale A.E., Ewert M., Hanford A.J. Equivalent system mass studies of missions and concepts // *SAE Technical Paper*. 1999. № 1999-01-2081.

14. 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.

15. Химмельблау Д. Прикладное нелинейное программирование: Пер. с англ. М., 1975.

Khimmelblau D. Applied nonlinear programming: Transl. from Engl. Moscow, 1975.

16. URL: <https://github.com/houseofbigseals/cropmodels.git>.

Поступила 16.10.2018

SELECTION OF ALGORITHMS FOR ADAPTIVE OPTIMIZATION OF PLANT PHOTOSYNTHESIS IN SPACE GREENHOUSES

**Berkovich Yu.A., Ochkov O.A.,
Perevedentsev O.V., Buryak A.A.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 85–92

Dynamic optimization of crop photosynthetic productivity through continuous search for optimal environmental parameters can reduce the demand of board resources for space greenhouses. Drift of the crop environment can be tracked by an extreme regulator. We modeled search for extremum of nonstationary wheat photosynthesis dependence on lighting intensity and air temperature with the use of gradient and modified simplex (Nelder – Mead) algorithms. It was shown that the least integral tracking error over the period of vegetation is achieved by a combination of the Nelder – Mead algorithm on the initial 20 steps and then, in the neighborhood of extremum trajectory, gradient algorithm. The Nelder – Mead algorithm was applied for a unit magnitude of the reflection coefficient, coefficient of triangles median stretch =1 and median contraction =2. In the gradient algorithm, gradient step 10^{-3} was chosen by the criterion of minimum integral tracking error. These tracking algorithm parameters should be used in the system of adaptive optimization of crop illumination by light-emitting diodes in space greenhouse.

Key words: space greenhouse, crop photosynthesis, dynamic optimization, search algorithm, extremum search errors.

УДК 613.693-084.3

ВИДЫ ОГРАНИЧЕНИЙ В ДЕЙСТВИИ МЕДИЦИНСКИХ СЕРТИФИКАТОВ И ОТМЕТОК В МЕДИЦИНСКИХ ЗАКЛЮЧЕНИЯХ ПИЛОТОВ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ

Кузьмина А.Ю.¹, Катаман Е.А.²

¹«Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²Служба авиационной медицины авиационных властей Республики Молдова; Исполнительный комитет Европейского общества авиационной и космической медицины

E-mail: au_kuzmina@mail.ru

В статье рассматриваются виды ограничений в действии медицинских сертификатов (медицинских заключений) пилотов гражданской авиации в международной, европейской и российской практике. В международной практике применяется ограничение в составе многочленного экипажа (OML) и допускаются другие виды ограничений. Наиболее многообразна практика применения ограничений в европейских странах – 17 видов. В российской авиамедицинской практике используются 6 видов отметок в действии медицинского заключения (эквивалент ограничений медицинских сертификатов). Общепринятыми ограничениями являются 5 из них. Проведен анализ их применения с учетом российского опыта врачебно-лётной экспертизы.

Ключевые слова: авиационная медицина, врачебно-лётная экспертиза, медицинское освидетельствование.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 93–98.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-93-98

Первые медицинские требования к состоянию здоровья пилотов были введены в начале XX в. и постепенно совершенствовались за более чем столетний период развития авиационной медицины. Особое внимание уделялось двум аспектам: наличию физической и психической состоятельности, необходимой для выполнения полетов и предотвращению медицинских состояний, которые могут привести к потере работоспособности в полете. Еще на этапе формирования отечественной врачебно-лётной экспертизы обращалось внимание на необходимость применения ограничений [1], что позволит сохранить опытных пилотов с некоторыми отклонениями в здоровье и продлить лётное долголетие.

Современная медицинская оценка профессиональной пригодности в гражданской авиации России строится на международных принципах (Руководство по авиационной медицине ICAO – International Civil Aviation Organization) с учетом

национальных требований (ФАП МО ГА-2002), принимая во внимание опыт других стран мирового авиамедицинского сообщества (JAA – Joint Aviation Authorities, EASA – European Aviation Safety Agency) [2–9]. Концепция медицинского сертификата (в российской терминологии – медицинского заключения) базируется на применении стандартов и рекомендуемой практики ICAO (SARPS – Standards and Recommended Practices) в соответствии с высокими медицинскими стандартами, которые регулярно пересматриваются на основании достижений современной авиации, медицины и накопленного экспертного опыта.

При пограничном состоянии и/или неполном соответствии медицинским стандартам предусмотрено гибкое использование медицинских требований в соответствии с принципами ICAO, что позволяет исключить неоправданно жесткий, необъективный подход к оценке, не отступая от соответствующих требований. Это позволяет сохранить профессиональное долголетие авиационного персонала без ущерба для безопасности полетов. Принцип гибкости позволяет как расширять, так и ограничивать действие медицинского сертификата (медицинского заключения в РФ) в допустимых пределах.

«Ограничение» – это отметка, устанавливаемая в медицинском сертификате (аналог медицинского заключения в РФ) и определяющая условия, которые должны соблюдаться во время работы. «Ограничение» может означать «аннулирование» или «приостановку» действия определенных привилегий, прилагаемого свидетельства авиационного персонала. В российских документах (ФАП МО ГА-2002) вместо «ограничения в действии медицинского сертификата» используется формулировка «отметка в медицинском заключении».

В соответствии с положениями ICAO (Руководство по авиационной медицине, 2012 и приложение 1 к Конвенции о международной гражданской авиации) предусмотрено использование ограничения

в составе многочленного экипажа – OML, а также допускается использование других ограничений без уточнения – описания даны в разделах экспертной оценки [2, 9].

В европейской практике регламентированы (AMC2 MED.B.001) следующие виды ограничений в действии медицинского сертификата (аналог медицинского заключения в РФ) с указанием кода, принципов применения и комментариями [10]:

1. TML (Time Limitation).

Ограничение сроков действия медицинского сертификата (Limited period of validity of the medical certificate) означает, что срок действия медицинского сертификата ограничивается на период, указанный в сертификате. Медицинский сертификат подтверждает соответствие состояния здоровья пилота предъявляемым медицинским требованиям, которые сгруппированы в 3 класса с учетом характера выполняемой работы. Период действия начинается с даты медицинского освидетельствования в соответствии с указанной продолжительностью. Период, оставшийся от действия предыдущего медицинского сертификата, более недействителен. Обладатель сертификата должен проходить следующее медицинское освидетельствование, как предписано, и следовать всем медицинским рекомендациям.

В приложении 1 к Конвенции о международной гражданской авиации (стандарты ICAO) [9] установлены следующие сроки действия медицинских сертификатов: для пилотов линейной, коммерческой авиации, многочленного экипажа, бортинженеров, штурманов – 12 мес (медицинский сертификат 1-го класса); диспетчеров УВД – 48 мес (медицинский сертификат 3-го класса); частных пилотов, пилотов-планеристов, пилотов свободного аэростата, пилотов сверхлегких летательных аппаратов, летчиков-наблюдателей, парашютистов, бортпроводников, бортоператоров, полетных диспетчеров – 60 мес (медицинский сертификат 2-го класса).

Сроки действия медицинского сертификата сокращаются до 6 мес у пилотов воздушных судов (ВС) коммерческой авиации, управляемых одним пилотом старше 40 лет (п.1.2.5.2.3 Приложения 1 ICAO), и пилотов 1-го класса старше 60 лет (п.1.2.5.2.3 приложения 1 ICAO); до 24 мес у частных пилотов, пилотов-планеристов, пилотов аэростата и диспетчеров УВД старше 40 лет (п.1.2.5.2.4 приложения 1 ICAO) и до 12 мес – в возрасте старше 50 лет (п.1.2.5.2.5 приложения 1 ICAO). Это обусловлено увеличением с возрастом частоты заболеваний, имеющих важное значение для безопасности полетов. Кроме того, сроки действия медицинского сертификата могут быть сокращены по клиническим показаниям (п.1.2.28 приложения 1 ICAO) при наличии заболевания, требующего регулярных медицинских осмотров для наблюдения и контроля за состоянием здоровья [9]. По усмотрению

полномочного органа, выдающего свидетельства, сроки действия медицинского сертификата также могут быть продлены на период до 45 дней с учетом графика работы.

Аналогичные сроки действия медицинского заключения в России были введены в январе 2015 г. Изменение сроков его действия требует обоснования, что должно быть отражено в медицинском экспертном заключении [4]. В медицинском заключении российских пилотов используется формулировка «действительно в течение ...месяцев» с указанием сроков действия медицинского заключения. Сокращение сроков действия медицинского заключения по клиническим показаниям использовалось в отечественных документах и ранее, например, «годен к летной работе пилотом с переосвидетельствованием через 6 месяцев».

2. VDL – Correction for defective distant vision – коррекция дефектов зрения вдаль.

Ношение коррекционных линз и запасной пары очков для коррекции зрения вдаль – Wear corrective lenses and carry a spare set of spectacles. Valid only with correction for defective distant vision. Действительно только при коррекции дефектов зрения вдаль.

Для коррекции зрения вдаль пилот должен носить очки или контактные линзы, подобранные и разрешенные авиамедицинским экспертом. При ношении контактных линз необходимо иметь при себе запасную пару очков (при значительных нарушениях рефракции рекомендуется использование линз из материала с высоким индексом преломления, чтобы свести к минимуму искажение периферического зрения), разрешенную авиамедицинским экспертом для использования. [7-10].

3. VML – Correction for defective distant, intermediate and near vision – коррекция дефектов зрения на ближнее, среднее и дальнее расстояние.

Ношение мультифокальных очков и запасного комплекта очков для коррекции дефектов зрения на ближнее, среднее и дальнее расстояние – Wear multifocal spectacles and carry a spare set of spectacles. Valid only with correction for defective distant, intermediate and near vision. Действительно только при коррекции дефектов зрения на ближнее, среднее и дальнее расстояние.

Использование разных очков для зрения на дальнее расстояние и для чтения неприемлемо у пилотов из-за возможных проблем со сменой очков в ответственный период полета. В таких случаях, как правило, используют специальные функциональные «профессиональные мультифокальные очки для работы» с учетом требуемых фокусных расстояний [7]. Коррекция зрения на ближнее, среднее и дальнее расстояние требует ношения очков, подобранных и разрешенных авиамедицинским экспертом [7-10]. Контактные линзы или полноправные очки для коррекции только ближнего

зрения неприемлемы. Запасная пара очков, разрешенная авиамедицинским экспертом, должна быть доступна для использования.

4. *VNL – Correction for defective near vision* – коррекция дефектов зрения вблизи.

Иметь при себе коррекционные очки и запасной комплект очков – Have available corrective spectacles and carry a spare set of spectacles. Valid only with correction for defective near vision. Действительно только при коррекции дефектов зрения вблизи.

Для коррекции пресбиопии требуются очки на период работы, для чтения. Рекомендуются очки с линзами без верхней полусферы («полуочки»), чтобы не снимая их, смотреть вдаль, так как обычные очки с полноразмерными линзами снижают четкость изображения на расстоянии. Пилот должен иметь доступные для использования очки для коррекции зрения вблизи и запасную пару очков, подобранную и утвержденную авиамедицинским экспертом [7–10]. Контактные линзы или полнооправные очки для коррекции только ближнего зрения неприемлемы для использования. Запасной комплект очков, разрешенный авиамедицинским экспертом, также должен быть доступным для использования.

5. *CCL – Correction by means of contact lenses* – коррекция с использованием контактных линз.

Ношение контактных линз для коррекции дефектов зрения вдаль – Wear contact lenses that correct for defective distant vision.

Применяется при коррекции зрения только с помощью линз. Вместо очков разрешается использование надлежащим образом подобранных современных мягких (гидрофильных) и газопроницаемых твердых контактных монофокальных линз без тонировки для коррекции зрения вдаль, утвержденных авиамедицинским экспертом, в которых комфортно работать. Однако низкая относительная влажность на борту воздушного судна (ВС) может повлиять на мягкие контактные линзы, сокращая время их ношения. Иногда в ходе продолжительного полета могут использоваться глазные капли типа искусственная слеза без консервантов (консервант может вызывать раздражение). Использование бифокальных контактных линз членами летного экипажа не допускается. Запасной комплект очков, разрешенный авиамедицинским экспертом, должен быть доступным для немедленного использования [7–10].

6. *VCL – Valid by day only* – действительно только днем.

Ограничение позволяет допускать частных пилотов с разной степенью дефицита цветового зрения для полетов только в дневное время. Относится только ко 2-му классу медицинских заключений и пилотам сверхлегких воздушных судов (LAPL – Light aircraft pilot licence).

В соответствии с ФАП МО ГА-2002 [3, 4] темновая адаптация должна исследоваться при каждом

медицинском освидетельствовании и соответствовать нормативным значениям (ст. 48).

7. *RXO – Specialist ophthalmological examination(s)* – офтальмологические осмотры у специалиста.

Специальное офтальмологическое обследование, отличающееся от стандартного, необходимо при значительной патологии органа зрения. Ограничение может быть установлено авиамедицинским экспертом, но должно быть снято только лицензирующим органом – Управлением авиационной медицины.

Таким образом, 6 ограничений – VDL, VML, VNL, CCL, VCL, RXO – касаются офтальмологической оценки и используются наиболее часто. В международной (п. 1.2.4.9 приложения 1 ICAO) и европейской практике [7–10] решение о выписывании очков или линз авиационному специалисту должен принимать офтальмолог, ознакомленный с требованиями к зрению для работы в авиации. В сомнительных случаях может проводиться медицинская летная проверка для оценки характеристик зрения в полете.

В российской авиационной медицине все офтальмологические осмотры (обязательные и дополнительные) проводит только офтальмолог ВЛЭК/ЦВЛЭК ГА – такая практика существует многие десятилетия [3, 4]. Также предусмотрено выполнение полетов в корригирующих очках или контактных линзах [3, 4] у летного состава с пониженной остротой зрения или при наличии пресбиопии (ст. 52 ФАП МО ГА-2002) с требованием иметь при себе запасной комплект очков. В разделе «Особые отметки» медицинского заключения рекомендуется указывать использование корригирующих очков. Не допускается ношение линз при выполнении авиационно-химических работ [3].

8. *SIC – Specific medical examination(s)* – специальное медицинское обследование(я).

Это ограничение требует от авиамедицинского эксперта связаться с лицензирующим органом до начала обновления или повторного медицинского освидетельствования. Это, как правило, относится к истории болезни или дополнительному обследованию, о которых должен быть уведомлен авиамедицинский эксперт до проведения освидетельствования. При оценке учитывается [7–10] отсутствие влияния на безопасность полетов при применении данного вида ограничения, а также сведения о способностях, квалификации и опыте, условиях работы заявителя (п.1.2.4.9 приложения 1 ICAO).

В отечественной практике данный вид ограничения как отдельный код не используется, но в ряде сложных экспертных случаев, с учетом выявленных отклонений, в заключении ЦВЛЭК/ВЛЭК ГА может указываться необходимый объем дополнительного обследования, а также уровень проведения освидетельствования, например, «очередное освидетельствование через 6 мес в ЦВЛЭК ГА» и группа

динамического наблюдения. Эти данные находят отражение в личной медицинской книжке в разделе экспертиз.

9. *HAL* – Hearing aids – слуховой аппарат.

Действительно только при ношении слухового аппарата – Valid only when hearing aids are worn.

В соответствии с приложением 1 ICAO (п.1.2.4.9) для владельцев сертификатов всех классов предусмотрена возможность использования слухового аппарата для коррекции дефектов слуха [7], одобренного авиамедицинским экспертом по результатам полного обследования, технических характеристик слухового аппарата, с учетом эксплуатационных соображений (способности, квалификация, опыт и условия работы), при отсутствии угрозы для безопасности полетов. Запасной комплект батарей должен быть легко доступным. Следует отметить, что российскими документами не предусмотрено использование слуховых аппаратов для всех классов медицинского освидетельствования [3, 4].

10. *APL* – Prosthesis or prostheses – протез или протезирование.

Действительно только при использовании протеза – Valid only with approved prosthesis.

Данное ограничение используется, как правило, при патологии опорно-двигательного аппарата, когда во время медицинского летного теста или исследования на летном тренажере подтверждена возможность использования протеза без ущерба для безопасности полета. Протез должен быть утвержден для использования.

11. *AHL* – Hand controls – ручное управление.

Действительно только с утвержденным (разрешенным) ручным управлением – Valid only with approved hand controls.

Это ограничение относится к лицам с повреждением/отсутствием конечностей или другими анатомическими проблемами, которые расценены как приемлемые во время медицинского тестового полета (летного теста) или исследования на тренажере, но требует оснащения ВС надлежащим разрешенным ручным управлением. Применимо только к заключениям второго класса и пилотам сверхлегких воздушных судов (*LAPL* – Light Aircraft Pilot License).

Эти 3 ограничения – *HAL*, *APL*, *AHL* – применяются, как правило, у пилотов с ограниченными возможностями, а *APL* и *AHL* – чаще всего при патологии опорно-двигательного аппарата. В российской практике эти виды ограничений не используются.

12. *OML* (Operational Multi-pilot Limitation) – As, or with a qualified co-pilot – как или с квалифицированным вторым пилотом.

Действительно только как или с квалифицированным вторым пилотом – Valid only as, or with, a qualified co-pilot.

Применяется к членам экипажа, которые не полностью отвечают медицинским требованиям для

одночленного экипажа, но пригодны в составе многочленного экипажа [11]. Относится только к медицинским сертификатам (медицинским заключениям в РФ) 1-го класса. Оценка и принятие решения по медицинскому освидетельствованию проводится Управлением авиационной медицины Комитета гражданской авиации (КГА), которое определяет возможность выдачи медицинского сертификата с таким ограничением. Ограничение *OML* может быть установлено и снято исключительно Управлением авиационной медицины КГА. В ряде стран действует дополнение: другой пилот полностью квалифицирован на соответствующем классе и типе воздушного судна, не имеет *OML*-ограничения и не достиг 60-летнего возраста.

13. *OCL* (Only Co-pilot Limitations) – Valid only as co-pilot – как квалифицированный второй пилот.

Действительно только в качестве квалифицированного второго пилота – Valid only as a qualified co-pilot.

Данное ограничение является дальнейшим продолжением ограничения *OML* и применяется в тех случаях, когда по какой-либо определенной медицинской причине пилот может безопасно выполнять работу только в качестве второго пилота, но не может быть командиром воздушного судна (КВС).

Ограничения *OML* и *OCL* применимы только к 1-му классу медицинских заключений и используются при различных отклонениях в состоянии здоровья. Впервые аналогичные ограничения в медицинском заключении российских пилотов введены в 2015 г. в формулировке «годен в составе многочленного экипажа» и «годен в качестве второго пилота». Однако необходимо отметить, что в практике ЦВЛЭК ГА они использовались и ранее на основании действующих международных документов и возможности проведения индивидуальной оценки в сложных экспертных случаях, как правило, при кардиоваскулярной патологии.

14. *OSL* (Operational Safety Pilot Limitation) – With a safety pilot and in aircraft with dual controls – с безопасным пилотом и на ВС с двойным управлением.

Действительно только с пилотом безопасности и на ВС с двойным управлением – Valid only with a safety pilot and in aircraft with dual controls.

Владелец медицинского сертификата с ограничением *OSL* должен управлять ВС, если пилот безопасности (дублирующий) занимает контрольное место, осведомлен о возможной потере его работоспособности, квалифицирован и готов взять управление ВС во время полета на себя, а ВС оснащено двойным управлением. Требования к пилоту безопасности включают также квалификацию КВС по данному классу/типу ВС и квалификационные отметки для необходимых условий полета (для полета по приборам). Применимо только к заключениям 2-го класса и пилотам сверхлегких воздушных судов

(LAPL). Ограничение OSL для 2-го класса медицинского сертификата может быть установлено или снято авиамедицинским центром или авиамедицинским экспертом при консультации с Управлением авиационной медицины КГА. Данный вид ограничения не используется у российских пилотов.

15. *OPL (Operational Passenger Limitation) – Without passengers* – без пассажиров.

Действительно только без пассажиров – Valid only without passengers.

Пилот с таким ограничением может выполнять полеты только без пассажиров на борту ВС. Как правило, используется у пилотов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата или другой патологией, которая может включать элементы увеличения риска для безопасности полетов, приемлемые для пилота, но неприемлемые для перевозки пассажиров. Применимо только ко 2-му классу и пилотам сверхлегких воздушных судов (LAPL). Ограничение OPL для 2-го класса медицинского сертификата может быть установлено или снято авиамедицинским центром или авиамедицинским экспертом при консультации с Управлением авиационной медицины КГА. OPL для медицинского сертификата LAPL может быть установлено авиамедицинским центром или авиамедицинским экспертом. В медицинском заключении российских пилотов в 2015 г. впервые введено ограничение «годен только без пассажиров».

16. *OAL – Restricted to demonstrated aircraft type* – с ограничением на данном типе воздушного судна.

Это ограничение может применяться к пилоту, который имеет повреждение/отсутствие конечности или другой анатомический дефект, которые по результатам медицинского летного теста или теста на летном тренажере являются приемлемыми, но требуют ограничения с учетом конкретного типа и класса ВС.

В российской практике при вынесении экспертного решения характер выполняемых полетов, как правило, учитывается, а ограниченная годность к летной работе с учетом типа ВС применялась и ранее, но принцип применения данного вида ограничения отличается: используется, как правило, при соматической патологии и не всегда требует проведения летного теста или исследования на тренажере.

17. *SSL – Special Restriction as Specified* – с указанными специальными ограничениями (специальное ограничение, как указано).

При необходимости могут быть наложены другие ограничения в целях обеспечения безопасности полетов. Этот вид ограничений рассматривается индивидуально, учитывая ранее не указанные особенности, которые целесообразно принять во внимание для уменьшения вероятного риска безопасности полетов. Используется, как правило, у пилотов-инвалидов. Например, пилоты с расстройствами

слуха и/или речи могут быть признаны годными с применением SSL при полетах в ограниченных районах и операций, где использование радиосвязи не является обязательным. ВС должно быть оборудовано соответствующими альтернативными устройствами предупреждения вместо звуковой индикации. Описание ограничений должно быть внесено в медицинский сертификат или отдельный документ, который необходимо предъявлять с медицинским сертификатом. В российской авиационной медицине использование данного вида ограничения не предусмотрено.

Следует отметить, что в документах EASA [8, 12] даны подробные разъяснения об их применении: коды, расшифровка, порядок наложения и снятия ограничений (уровни принятия решений), протоколы оценки при различных патологических состояниях, которые даны по классам медицинских заключений, в том числе отдельно для диспетчеров по управлению воздушным движением. В ряде сложных случаев могут использоваться комбинированные (несколько видов) ограничения для уменьшения риска.

На сегодняшний день в российской врачебно-летной экспертизе предусмотрены следующие отметки в медицинском заключении: 1) действительно в течение ...месяцев; 2) годен в качестве второго пилота; 3) годен в составе многочленного экипажа; 4) годен на данном типе воздушного судна; 5) запрещено продление норм полетного времени; 6) годен только без пассажиров. В российских документах в 2015 г. впервые введены ограничения «годен в качестве второго пилота»; «годен в составе многочленного экипажа»; «годен только без пассажиров», которые требуют дальнейшей детализации по их применению и соответствующих инструктивных материалов. Особенностью российской практики является использование запрета на продление норм полетного времени, наиболее часто применяемое у пилотов с хронической нейросенсорной тугоухостью. Кроме того, в российской практике [3] проводится оценка степени годности по состоянию здоровья к: 1) выполнению авиационно-химических работ – предусмотрена негодность к работе с ядохимикатами, так же как и возможность допуска к работе с минеральными удобрениями и биопрепаратами, однако эти полеты в современное время встречаются крайне редко; 2) работе, связанной с особыми условиями труда в районах Крайнего Севера (районы Заполярья), Антарктиды и районах с жарким климатом со сроком командировки более 3 мес; 3) переучиванию на новые виды авиационной техники.

Выводы

1. В международной практике применяется ограничение OML и допускаются другие виды ограничений.

2. Наиболее многообразна практика применения ограничений в европейских странах, которая предусматривает 17 видов с подробными разъяснениями об их применении.

3. В российской авиамедицинской практике используются 6 видов отметок в действии медицинского заключения (эквивалент ограничений медицинских сертификатов). Общепринятыми ограничениями являются 5 из них, которые соответствуют TML, OML, OCL, OAL, OPL, однако имеются некоторые особенности их применения. Частным ограничением, присущим российской практике, можно считать запрет на продление норм полетного времени. Также в России используется дифференцированная оценка годности к выполнению авиационно-химических работ, работе в крайних климатических условиях при командировании сроком на 3 мес и более, которые можно отнести к частным особенностям ограничений.

4. В целом можно отметить, что, несмотря на существующие различия, для пилотов с медицинским заключением 1-го класса в России принципиальных отличий по применению ограничений в рассмотренных документах нет. В то время как для пилотов с ограниченными возможностями в Европе и ИКАО предусмотрено большое количество ограничений, которые касаются, как правило, частных пилотов и пилотов сверхлегких ВС и встречаются в российской практике не так часто.

Список литературы

1. Самтер Я.Ф. Теория и практика врачебно-лётной экспертизы в Гражданском воздушном флоте: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1944.

Samter Ya.F. Theory and practice of medical flight examination in Civil Aviation: Dissertatsiya ... doktora meditsinskikh nauk. Moscow, 1944.

2. International Civil Aviation Organization. Doc 8984. Manual of Civil Aviation Medicine. Third Edition. 2012. URL: http://www.icao.int/publications/Documents/8984_cons_ru.pdf.

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

Federal Aviation Regulations. Medical certification of pilots, air traffic controllers, flight attendants, aviation students (FAP MO GA-02). Moscow, 2002.

4. Приказ № 325 «О внесении изменений в приказ Министерства транспорта Российской Федерации от 22.04.2002 г. № 50 ФАП МО ГА-2002» от 28.11.2014.

Order № 325 «On proposed amendment to Order of the Ministry of Transport of Russian Federation 22.04.2002 № 50 FAP MO GA-2002». 28.11.2014.

5. JAA. Manual of Civil Aviation Medicine. June 2009.

6. JAR-FCL- 3 (Medical). URL: www.aeromedical.dk/images/JAR-FCL3-2.pdf.

7. European Aviation Safety Agency. URL: <https://www.easa.europa.eu/document-library/regulations/commission-regulation-eu-no-11782011>.

8. European Aviation Safety Agency. Part-MED (Annex IV to Commission Regulation (EU) № 1178/2011) and Update of Acceptable Means of Compliance and Guidance Material to Part-MED (ED Decision 2011/015/R). URL: <https://www.easa.europa.eu/document-library/acceptable-means-of-compliance-and-guidance-materials/part-med-amc-gm>.

9. Приложение 1 «Выдача свидетельств авиационному персоналу» к Конвенции международной гражданской авиации, поправка 11, июль 2011 г. Монреаль, Канада: Международная организация гражданской авиации (<http://www.icao.int>).

Annex 1 «Issuance of certificates to aviation personnel» to the Convention on International Civil Aviation, Amendment 11, July 2011. Montreal, Canada (<http://www.icao.int>).

10. European Aviation Safety Agency. Acceptable Means of Compliance and Guidance Material to Part-MED. 2011

11. Книга В.В, Катаман Е.А., Кузьмина А.Ю. Применение ограничений в составе многочленного экипажа (OML) в действии медицинских заключений у пилотов гражданской авиации с сердечнососудистой патологией // Авиакосм. и экол. мед. 2016. Т. 50. № 6. С. 64–69.

Kniga V.V., Kataman E.A., Kuz'mina A.Yu. The use of operational multi-pilot limitation (OML) rule in medical certification of civil pilots with cardiovascular pathologies // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2016. V. 50. № 6. P. 64–69.

Поступила 15.08.2018

TYPES OF LIMITATIONS FOR VALIDITY OF COMMERCIAL PILOT MEDICAL CERTIFICATE AND RECORDS IN MEDICAL REPORTS

Kuzmina A.Yu., Kataman E.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 93–98

The article reviews types of limitations for validity of medical certificates (medical report) of commercial pilots in International, European and Russian regulations. Among others, international regulations apply the operational multi-pilot limitation (OML). In Europe limitations for commercial pilots are particularly numerous reaching 17. In Russia pilots are to meet 6 requirements of which 5 are generally accepted. The authors make analysis of implementing these limitations by the national medical certification boards.

Key words: aviation medicine, aviation medical certification, medical examination.

МЕТОДИКИ

УДК 331.101.1

МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ПАТТЕРНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ БЕСКОНТАКТНОМ МОНИТОРИНГЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ОПЕРАТОРОВ ЭРГАТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Алёхин М.Д.¹, Богомолов А.В.², Кукушкин Ю.А.²

¹АО НПО «Электронное приборостроение», Москва

²Центральный научно-исследовательский институт Военно-воздушных сил Минобороны России, Москва

E-mail: prof.kukushkin@yandex.ru

Перспективные технологии бесконтактного мониторинга психофизиологических состояний операторов эргатических систем основаны на применении биорадиолокации, обеспечивающей бесконтактный респираторный мониторинг на основе анализа биометрической модуляции отраженного радиолокационного сигнала поступательно-возвратными движениями грудной клетки во время дыхательного цикла. При этом исследованию паттернов дыхания, несмотря на их высокую диагностическую информативность в задачах определения развития потенциально опасных психофизиологических состояний, не уделяется должного внимания.

Целью работы является анализ методик бесконтактной диагностики психофизиологических состояний операторов эргатических систем на основе исследования структуры паттернов дыхания во временной и частотной областях.

Приведен критерий для детектирования утомления операторов эргатических систем на основе анализа показателей вариабельности дыхательного ритма. Описано пространство информативных признаков паттернов дыхания для диагностики опасных психофизиологических состояний. Обоснована возможность практического применения рассмотренных методик анализа паттернов дыхания во временной и частотной областях для бесконтактного мониторинга психофизиологических состояний операторов эргатических систем.

Ключевые слова: бесконтактная диагностика, биорадиолокация, психофизиологическое состояние, оператор эргатической системы, распознавание паттернов, паттерн дыхания, дыхательный цикл, вариабельность ритма.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 2. С. 99–101.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-2-99-101

Одним из приоритетных направлений повышения надежности функционирования эргатических систем (ЭС) является обеспечение учета в контурах их управления оценки текущего психофизиологического состояния (ПФС) операторов ЭС. Используемые для этого технологии мониторинга

ПФС не должны создавать помех и дискомфорта осуществлению оператором профессиональной деятельности [1]. В широком спектре задач мониторинга ПФС операторов ЭС приоритетной является задача мониторинга состояния операторов воздушных судов, подвергающихся экстремальным воздействиям неблагоприятных факторов условий профессиональной деятельности (факторов полета) и имеющих минимальный резерв времени для принятия управляющих решений [2].

Перспективные технологии бесконтактного мониторинга ПФС основаны на применении биорадиолокации (БРЛ), обеспечивающей возможность бесконтактного мониторинга ПФС на основе анализа биометрической модуляции радиолокационного сигнала поступательно-возвратными движениями грудной клетки в процессе дыхания [3]. В настоящее время диагностике ПФС операторов ЭС на основе анализа паттернов дыхания (ПД) – совокупности показателей, характеризующих структуру дыхательного цикла (ДЦ), – не уделяется должного внимания, несмотря на их высокую диагностическую информативность в задачах рискометрии развития потенциально опасных ПФС [4, 5].

Цель работы – анализ методик бесконтактной диагностики ПФС операторов ЭС на основе исследования структуры ПД во временной и частотной областях.

При изменении ПФС дыхательные движения (ДД) претерпевают характерные изменения частоты и амплитуды [6]: при возбуждении – увеличение частоты и амплитуды; при напряжении – уменьшение частоты и амплитуды; при тревоге – увеличение частоты и уменьшение амплитуды; при удивлении – мгновенное увеличение частоты при сохранении нормальной амплитуды; при страхе – резкое уменьшение частоты дыхания.

В работе [7] показана информативность показателей продолжительности вдоха и выдоха при изменении ПФС и предложена оценка психофизиологических реакций на основе отношения времени

вдоха к общему времени дыхательного цикла (ДЦ) [8]: в покое – 0,43; при возбуждении – 0,60; при удивлении – 0,71; при испуге – 0,75.

Для анализа влияния изменения ПФС на вариативность дыхательного ритма (ВДР) были проведены исследования (выборка из 7 испытуемых без дыхательных нозологий) с использованием метода респираторной плетизмографии (РПГ) для регистрации ДД при ментальной и эмоциональной нагрузке. Установлено, что основной вклад в увеличение дисперсии параметров ДЦ при ментальной активности вносит вариативность продолжительности вдоха, а при эмоциональной – вариативность продолжительности выдоха ДЦ [8].

Методика диагностики утомления человека при регистрации сигнала РПГ для анализа ВДР на основе расчета TEDD (Thoracic Effort Derived Drowsiness) индекса [9] включает следующие этапы:

- поиск референсного REF(t), наиболее стабильного по показателям ВДР [10], участка сигнала РПГ длительностью $t = 30$ с в первые 3 мин записи;
- формирование последовательности временных интервалов BB(n) между ДЦ;
- формирование последовательности sBB(n) после сглаживания ряда BB(n) медианным фильтром скользящего среднего по 4 ДЦ;
- формирование последовательности sVBB(n) после сглаживания ряда sBB(n) медианным фильтром скользящего среднего по 10 ДЦ;
- расчет индекса TEDD по формуле

$$TEDD(n) = \frac{sVBB(n)}{VBB_{REF}},$$

где VBB_{REF} – среднее значение sVBB внутри референсного участка записи REF(t); n – порядковые номера оценок продолжительности временных интервалов между ДЦ.

Индекс TEDD отражает стабильность частоты дыхания. Для классификации ФС операторов ЭС на основе экспериментальных исследований на водителских тренажерах (выборка из 36 испытуемых без дыхательных нозологий) разработана шкала [9]. Для каждой минуты записи рассчитывается среднее значение индекса TEDD, по величине которого принимается решение об уровне утомления [9]:

- TEDD меньше 3 – бодрствование (чувствительность 0,94, специфичность 0,86);
- TEDD от 3 до 6 – утомление (чувствительность 0,49, специфичность 0,89);
- TEDD больше 6 – сонливость (чувствительность 0,83, специфичность 0,95).

Приведем пространство информативных показателей, описывающих ПД, применительно к решению задач бесконтактной медицинской диагностики [11–13]. Каждая эпоха БРЛ сигнала длительностью 30 с описывается набором основных признаков,

которые извлекаются как непосредственно из целевой эпохи, так и при использовании скользящих окон длиной 5 и 25 эпох:

- для каждой отдельной эпохи [14]: частота дыхания, рассчитанная в спектральной области; медиана и стандартное отклонение продолжительности ДЦ; межквартильный размах амплитуды ДЦ; регулярность ПД по методу энтропии шаблонов;
- для окна длительностью 5 эпох [15]: схожесть ПД эпохи с ПД соседних эпох по методу динамичной временной шкалы; стандартное отклонение корреляции ДЦ;
- для окна длительностью 25 эпох [16]: медиана амплитуды ДЦ; скорость экспираторного потока ДЦ; скорость инспираторного потока ДЦ; медиана дыхательного объема ДЦ.

Использование схожих признаков пространств ПД на основе подхода [13, 14, 17] для определения структуры сна (выборка из 32 испытуемых без дыхательных нозологий) является перспективным при разработке новых методик бесконтактного мониторинга ПФС операторов ЭС на основе анализа ПД.

Для экспериментального обоснования возможности применения методик, основанных на контактной регистрации ПД с использованием РПГ, для бесконтактного мониторинга ПФС операторов ЭС на основе БРЛ проведены исследования (с участием 3 испытуемых без дыхательных нозологий) на базе лаборатории физиологии и биомеханики кардиореспираторной системы ГНЦ РФ – ИМБП РАН при синхронной регистрации различных ДД параллельно с помощью РПГ и БРЛ методов [15]. На основе применения математического аппарата взаимного корреляционно-спектрального анализа сделан вывод о линейной взаимосвязанности сигналов РПГ и БРЛ как во временной (оценки коэффициентов кросс-корреляции до 0,94) так и частотных (оценки среднего уровня когерентности до 0,91) областях, что обеспечивает возможность корректной реализации бесконтактного мониторинга ПФС операторов ЭС.

Рассмотренные методики диагностики психофизиологических состояний на основе анализа паттернов дыхания во временной и частотной областях могут быть использованы для бесконтактного мониторинга психофизиологических состояний операторов эргатических систем с помощью технологии биорадиолокации.

Список литературы

1. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Психофизиологические механизмы формирования и развития функциональных состояний // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. № 10. С. 1130–1137.
- Ushakov I.B., Bogomolov A.V., Kukushkin Yu.A. Psychophysiological mechanisms of formation and development of functional states // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2014. V. 100. № 10. P. 1130–1137.

2. Дворников М.В., Меденков А.А., Нестерович Т.Б. Психофизиологические ресурсы и резервы повышения безопасности полетов // Воен.-мед. журн. 2017. Т. 338. № 3. С. 51–58.

Dvornikov M.V., Medenkov A.A., Nesterovich T.B. Psychophysiological resources and safety enhancement reserves // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2017. V. 338. № 3. P. 51–58.

3. Advanced UWB Radar / J.D. Taylor, ed. Boca Raton (USA), 2016.

4. Бреслав И.С. Паттерны дыхания: физиология, экстремальные состояния, патология. Л., 1984.

Breslav I.S. Patterns of respiration: physiology, extreme conditions, pathology. Leningrad, 1984.

5. Grassmann M., Vlemincx E., Leupoldt A., van den Bergh O. The role of respiratory measures to assess mental load in pilot selection // Ergonomics. 2016. № 6. P. 745–753.

6. Vlemincx E., van Diest I., van den Bergh O. Emotion, sighing, and respiratory variability // Psychophysiol. 2014. V. 52. P. 657–666.

7. Storrer G. Psychologie des menschlichen Gefühlsleben. Bonn, 1922.

8. Melnik O.V., Panfilova S.Y. Using the Parameters of the respiration cycle in the functional status of the organism evaluating // Proc. of 6th Mediterranean Conference on Embedded Computing. Bar (Montenegro), 2017. P. 1–4.

9. Rodrigue-Ibanez N., García-Gonzalez M., Fernandez-Chimeno M. Drowsiness detection by thoracic effort signal analysis in real driving environments // Proc. of 33th Annual International Conference of the IEEE EMBS. Boston (USA), 2011. P. 6055–6058.

10. Inclan C., Tiao G. Cumulative sums of squares for retrospective detection of changes of variance // J. of the Am. Stat. Association. 1994. V. 89. P. 913–923.

11. Alekhin M.D., Anishchenko L.N., Tataraidze A.B. et al. Selection of wavelet transform and neural network parameters for classification of breathing patterns of bio-radiolocation signals // Communications in Computer and Inform. Sci. 2014. V. 404. P. 175–178.

12. Alekhin M.D., Anishchenko L.N., Tataraidze A.B. et al. A novel method for recognition of bio-radiolocation signal breathing patterns for non-contact screening of sleep apnea syndrome // Int. J. of Antennas and Propagation. 2013. V. 2013. 8 p.

13. Алехин М.Д., Анищенко Л.Н., Журавлев А.В. и др. Исследование диагностической информативности биорадиолокационной пневмографии в бесконтактном скрининге синдрома апноэ во сне // Мед. техника. 2013. № 2 (278). С. 36–38.

Alekhin M.D., Anishchenko L.N., Zhuravlev A.V. et al. Estimation of information value of diagnostic data obtained by bioradiolocation pneumography in non-contact screening of sleep apnea syndrome // Meditsinskaya tekhnika. 2013. № 2 (278). P. 36–38.

14. Anishchenko L.N., Bugaev A.S., Ivashov S.I. et al. Determination of the sleep structure via radar monitoring of respiratory movements and motor activity // J. of Communications Technology and Electronics. 2017. № 8. P. 886–893.

15. Long X., Foussier J., Fonseca P. et al. Analyzing respiratory effort amplitude for automated sleep stage classification // Biomed. Signal Proc. and Control. 2014. V. 14. P. 197–205.

16. Alekhin M.D., Anishchenko L.N., Tataraidze A.B. et al. Comparison of bio-radiolocation and respiratory plethysmography signals in time and frequency domains on the base of cross-correlation and spectral analysis // Int. J. of Antennas and Propagation. 2013. V. 2013. 6 p.

17. Кукушкин Ю.А., Майстров А.И., Богомолов А.В. Методы аппроксимации ритмокардиограмм для расчета оценок спектральных показателей вариабельности сердечного ритма // Мед. техника. 2010. № 3 (261). С. 15–30.

Kukushkin Yu.A., Maystrov A.I., Bogomolov A.V. Rhythmocardiogram approximation methods for calculation of spectral parameters of cardiac rhythm variability // Meditsinskaya tekhnika. 2010. № 3 (261). P. 15–30.

Поступила 23.05.2018

METHODS FOR ANALYSIS OF RESPIRATORY PATTERNS DURING NON-CONTACT MONITORING OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATES OF ERGATIC SYSTEMS OPERATORS

Alekhin M.D., Bogomolov A.V., Kukushkin Yu.A.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 2. P. 99–101

Perspective methods for non-contact monitoring of psychophysiological states of operators of ergatic systems are based on bio-radiolocation technology application, providing remote respiratory monitoring, depending on analysis of biometric modulation in reflected radiolocation signals, caused by reciprocal chest wall movements during a respiratory cycle. Wherein, at present not enough attention is paid to the study of respiratory patterns in the tasks of development of potentially dangerous psychophysiological states despite of their high diagnostic value.

The objective of this study is performing analysis of methods for non-contact diagnostics of psychophysiological states of operators of ergatic systems on the base of examination of respiratory patterns structure in time and frequency domains.

A criterion for detection of fatigue of ergatic systems operators based on analysis of characteristics of respiratory rhythm variability is given. An informative feature space for respiratory patterns in the task of diagnostics of dangerous psychophysiological states is described. The prospects for practical application of considered methods for analysis of respiratory patterns in time and frequency domains for non-contact monitoring of psychophysiological states of operators of ergatic systems are substantiated.

Key words: non-contact diagnostics, bio-radiolocation, psychophysiological state, operator of ergatic system, pattern recognition, respiratory pattern, respiratory cycle, rhythm variability.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет
с юбилейными датами сотрудников ИМБП:

Афонина Бориса Васильевича

Булхак Людмилу Ильевну

Домрачеву Марину Владимировну

Ильина Вячеслава Константиновича

Касаткину Татьяну Борисовну

Котровскую Татьяну Ивановну

Мацнева Эдуарда Ивановича

Нюхтикову Светлану Ивановну

Поддубко Светлану Викторовну

Сорокина Олега Геннадьевича

Спирькова Павла Степановича

Чувакову Марину Викторовну

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!