

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

**2019 Т. 53 № 4**

## **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](http://journal.imbp.ru)  
Полные тексты статей доступны в базе данных РИНЦ ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))**

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

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

Сдано в набор 05.08.2019  
Подписано в печать 21.08.2019  
Формат 60 × 84 1/8  
Гарнитура Tahoma  
Печать офсетная  
Усл. печ. л. 12,79  
Тираж 180 экз  
Заказ № ...

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

## Содержание

## Contents

### Обзоры

### Reviews

Орлов О.И., Панасюк М.И., Шуршаков В.А. **5**  
Радиационный фактор при лунных миссиях

*Orlov O.I., Panasiuk M.I., Shurshakov V.A.*  
Radiation factor in lunar missions

Сигалева Е.Э., Мацнев Э.И., Воронков Ю.И.,  
Буйлов С.П., Захарова Л.Н., Кузьмин М.П.,  
Криушев Е.С., Дегтеренкова Н.В., Смирнов О.А.,  
Степанова Г.П. Ретроспективный анализ клинко-  
физиологической адаптации организма человека  
к условиям 370-суточной антиортостатической  
гипокинезии

*Sigaleva E.E., Matsnev E.I., Voronkov Yu.I.,  
Builov S.P., Zakharova L.N., Kuzmin M.P., Kriushev E.S.,  
Degterenkov N.V., Smirnov O.A., Stepanova G.P.*  
Retrospective analysis of clinical and physiological  
adaptation of human organism to 370-day bed rest

Бадаква А.М., Миллер Н.В., Зобова Л.Н.,  
Рошчин В.Ю. Контроль траекторий целенаправ-  
ленных движений руки

*Badakva A.M., Miller N.V., Zobova L.N.,  
Roshchin V.Yu.* Control of the trajectory of purposive  
hand movements

### Экспериментальные и общетеоретические исследования

### Experimental and Theoretical Investigations

Скедина М.А., Ковалева А.А., Потапов М.Г. **38**  
Исследование нейрофизиологических процессов  
головного мозга при моделировании условий ми-  
крогравитации (5-суточная «сухая» иммерсия)

*Skedina M.A., Kovaleva A.A., Potapov M.G.*  
Investigation of neurophysiological processes in the  
brain during modeling of the microgravity conditions  
(5-day dry immersion)

Ильин В.К., Царёв В.Н., Прокопович Л.С.,  
Николаева Е.Н., Морозова Ю.А., Ипполитов Е.В.,  
Подпорин М.С. Обоснование создания и примене-  
ния пробиотических средств профилактики вос-  
палительных заболеваний ротоглотки человека в  
искусственной среде обитания

*Ilyin V.K., Tsarev V.N., Prokopovich L.S.,  
Nikolaeva E.N., Morozova Yu.A., Ippolitov E.V.,  
Podporin M.S.* Substantiation of development and  
use of probiotic agents preventing pharyngo-oral  
inflammatory diseases of humans in artificial  
environments

Еськов К.Н. Особенности психомоторной ак-  
тивности операторов при выполнении методики  
«Гомеостат» в наземных экспериментах с непро-  
должительной камерной изоляцией

*Es'kov K.N.* Specifics of operator's psychomotor  
activities during implementation of the Gomeostat  
procedure in ground-based experiments with short-  
term chamber isolation

Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Ардашев В.Н.,  
Шевелёв О.А., Стулин И.Д., Шаринова И.А.,  
Каленова И.Е. Особенности мозгового кровотока  
в норме и при патологии на фоне краниocere-  
бральной гипотермии

*Boyarintsev V.V., Zhuravlev S.V., Ardashev V.N.,  
Shevelev O.A., Stulin I.D., Sharinova I.A., Kalenova I.E.*  
Characteristics of cerebral blood flow in the norm  
and pathologies in the course of craniocerebral  
hypothermia

- Родина А.В., Семочкина Ю.П., Копеева М.Ю., Стрепетов А.Н., Сафронов В.В., Москалева Е.Ю. Состояние микроглии и когнитивные функции у мышей в отдаленный период после сочетанного действия низких доз гамма- и гамма-нейтронного излучения **65** Rodina A.V., Semochkina Yu.P., Kopaeva M.Yu., Strepetov A.N., Safronov V.V., Moskaleva E.Yu. State of microglia and cognitive functions in mice in the delayed period after combined exposure to low doses of gamma- and gamma-neutron radiation
- Тыганов С.А., Мирзоев Т.М., Рожков С.В., Шенкман Б.С. Роль киназы фокальных контактов в анаболическом ответе на механический стимул в атрофированной постуральной мышце крысы **74** Tyganov S.A., Mirzoev T.M., Rozhkov S.V., Shenkman B.S. Role of the focal adhesion kinase in the anabolic response to the mechanical stimulus in rat's atrophied postural muscle
- Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н., Иванова С.М., Ярлыкова Ю.В., Озеров Д.С., Шафиркин А.В. Фосфолипиды бислоя мембран эритроцитов при сочетанном воздействии ингаляции химических веществ и ионизирующего излучения **80** Barantseva M.Yu., Mukhamedieva L.N., Ivanova S.M., Yarlykova Yu.V., Ozerov D.S., Shafirkin A.V. Phospholipids of erythrocyte membrane bilayer during chemical inhalation combined with ionizing radiation
- Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., Чельная Н.А., Яснецов В.В. Вестибулопротекторные свойства новых производных 3-гидроксипиридина **88** Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Chelnaya N.A., Yasnetsov V.V. Vestibulo-protecting qualities of new 3-hydroxypyridine derivatives
- Платова Н.Г., Лебедев В.М., Спасский А.В., Труханов К.А. Хромосомные aberrации в корневой меристеме проростков салата при облучении семян ускоренными ионами углерода и прорастании в гипомагнитных условиях **93** Platova N.G., Lebedev V.M., Spassky A.V., Trukhanov K.A. Chromosomal aberrations in the lettuce root meristem after seeds irradiation by accelerated carbon ions and germination in hypomagnetic environment

## Методики

## Methods

- Назаров Н.М., Воронина М.А., Короткова Т.П. Метод консервации мочи для получения регенерированной воды применительно к условиям длительного космического полета **101** Nazarov N.M., Voronina M.A., Korotkova T.P. Method of urine conservation for producing regenerated water with a prospect of application in long-duration space missions

## ОБЗОРЫ

УДК 539.1.07+539.1.073+539.1.074.9+524.1-52:524.6

### РАДИАЦИОННЫЙ ФАКТОР ПРИ ЛУННЫХ МИССИЯХ

Орлов О.И.<sup>1</sup>, Панасюк М.И.<sup>2,3</sup>, Шуршаков В.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобельцына Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: shurshakov@imbp.ru

*Рассмотрены вопросы медико-биологического обеспечения лунных миссий в части радиационной безопасности экипажей при воздействии естественных источников радиации – ионизирующего излучения космического пространства. С учетом полученных результатов исследований дозовых нагрузок ионизирующего космического излучения на Международной космической станции (МКС), анализа результатов экспериментов, а также моделирования ожидаемых дозовых нагрузок при полетах за пределами земной магнитосферы сделан вывод о допустимости на первоначальном этапе краткосрочных (до ~1,5 мес) миссий при соблюдении действующих в настоящее время ограничений на облучение космонавтов.*

Ключевые слова: полет на Луну, ионизирующее излучение, измерение доз, радиационная безопасность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 5–18.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-5-18

В настоящее время космическими агентствами ряда стран проводятся работы, направленные на осуществление пилотируемых полетов за пределы околоземных орбит: к астероидам, облету Луны, – а в дальнейшем предусматривается и пребывание экипажей на лунной поверхности с последующим созданием посещаемой лунной базы. Одной из основных задач обеспечения безопасности космонавтов при межпланетных полетах является медико-биологическое обеспечение радиационной безопасности при воздействии ионизирующего космического излучения естественного происхождения.

Адекватный мониторинг, учет и прогноз воздействия космической радиации при осуществлении пилотируемых космических полетов (КП) необходимы, поскольку такое воздействие может вызвать ряд неблагоприятных радиобиологических эффектов у членов экипажа как непосредственно в полете (ближайшие эффекты), так и в отдаленные периоды после завершения миссии [1]. В работах [2–4] отмечается возможность проявления ближайших

острых эффектов, связанных с нарушением когнитивных функций у космонавтов, возникающих под воздействием тяжелых заряженных частиц (ТЗЧ) галактического излучения, что требует отдельного рассмотрения при планировании длительных и дальних внемагнитосферных полетов, где отсутствует ослабление космических излучений геомагнитным полем.

Несмотря на то что полеты автоматических космических аппаратов (КА) и астронавтов на Луну ранее уже были неоднократно осуществлены, в российской научной литературе вопросы радиационного воздействия для всех этапов лунных миссий представлены недостаточно. В ряде современных публикаций (например, [5]) продолжается обсуждение расчетных оценок и подходов, показывающих «запредельные» значения доз радиации для астронавтов миссий «Аполлон», препятствующие осуществлению подобных миссий в принципе.

Цель данной работы: сформулировать основные особенности радиационного воздействия при лунных миссиях и основные подходы к обеспечению радиационной безопасности в пилотируемом КА и на лунной поверхности, которые позволили бы в дальнейшем определиться с оптимальными сценариями осуществления подобных миссий с учетом радиационного и других существенных факторов КП.

#### *Радиационные условия при орбитальных полетах и лунных миссиях*

Космическая радиация является неустранимым фактором КП, влияние которого на человека невозможно полностью исключить путем защиты, создаваемой корпусом КА, конструкционными материалами, а также с помощью других известных мер защиты из-за имеющихся ограничений на массу, энергопотребление и другие ресурсы космических пилотируемых систем [6].

Радиационные нагрузки на экипаж при лунных миссиях обусловлены воздействием:

– галактических космических лучей (ГКЛ) на всех этапах полета;

– электронов и протонов естественных радиационных поясов Земли (РПЗ) при кратковременном пересечении РПЗ в период перелета к Луне и обратно;

– солнечных протонных событий (СПС) с генерацией солнечных космических лучей (СКЛ) преимущественно при полете вне магнитосферы Земли, на орбитах около Луны и на ее поверхности;

– вторичной радиации, возникающей от взаимодействия высокоэнергетичных частиц ГКЛ, РПЗ и СКЛ с конструктивными элементами и материалами КА, лунного грунта, а также непосредственно в теле космонавта.

В настоящее время в России действуют нормы радиационной безопасности, разработанные для класса длительных околоземных полетов [7]. Другие нормативы радиационной безопасности специально для лунных или межпланетных миссий на сегодняшний день отсутствуют как в России, так и в других странах, участвующих в осуществлении пилотируемых КП. Обзор, сопоставление и анализ современных нормативов, ограничивающих радиационное воздействие при КП, приведен в работе [8]. При всем разнообразии подходов к нормированию при КП можно выделить две основные особенности:

– невозможность в полной мере применять подходы и нормы радиационной безопасности, используемые в наземной практике [9], к нормированию облучения в космосе за заданный период миссии (месяц, год и т.п.). Это связано с существенно более высокими уровнями радиационного воздействия при орбитальных КП по сравнению с дозовым воздействием на профессиональных работников атомной промышленности [9] даже при невозмущенной радиационной обстановке;

– совпадение дозовых нагрузок на космонавтов и работников атомной промышленности за весь период профессиональной деятельности: доза за карьеру принимается равной 1000 мЗв [7, 9].

С учетом результатов многолетних наблюдений можно отметить, что доза радиации на орбитальной космической станции при типичной высоте орбиты 400 км и ее наклоне 51,6° приблизительно в 200 раз больше, чем средний наземный фон естественной радиации и соответственно при облучении человека в обычных земных условиях. Так, за год полета на МКС космонавт при среднесуточной мощности дозы 0,6 мЗв/сут [10, 11] получает дозу 220 мЗв/год, более чем в 10 раз превосходящую разрешенную для работника атомной промышленности за год (в среднем 20 мЗв/год [9]). Однако указанная годовая дозовая нагрузка на космонавтов при орбитальных полетах (~220 мЗв/год) является допустимой по критерию радиационной безопасности, поскольку современные российские нормативы

лимитируют дозу в размере 500 мЗв/год на цветочные органы космонавтов [7].

Для каждого из источников космической радиации (ГКЛ, РПЗ и СКЛ) энергетический спектр частиц имеет свой характерный вид, а радиационная нагрузка зависит не только от вида энергетического спектра, но и от других факторов КП, таких, как его длительность, траектория полета, солнечная активность (СА), материал и толщина защитных экранов. Чтобы учесть все эти обстоятельства и оценить радиационную нагрузку для космонавтов и технических систем на количественном уровне, разработаны компьютерные версии эмпирических моделей потоков частиц космических радиационных полей, а также моделей взаимодействия этих частиц с веществом защитных экранов.

Основное отличие лунных миссий от орбитальных – удаление от Земли и полет за пределами земной магнитосферы – в части радиационного воздействия заключается в следующем:

– увеличивается вклад в полную дозу ГКЛ;

– возрастает вероятность существенного увеличения дозы от СКЛ;

– вклад РПЗ в полную дозу зависит от выбора конкретной траектории полета КА и в конечном итоге от времени пересечения наиболее опасных зон – внутренней протонной и внешней электронной.

Рассмотрим последовательно воздействие этих факторов на радиационную обстановку в околоземном космическом пространстве.

#### *Воздействие РПЗ*

При лунных миссиях траектория полета с неизбежностью проходит через области РПЗ при полете к Луне и обратно. Описание радиационных условий РПЗ представлено, например, в наиболее широко используемых моделях АЕ8/АP8 [12, 13]. Доза, получаемая экипажем при прохождении РПЗ, сильно зависит от выбранной траектории и времени нахождения КА в области РПЗ. Основные потоки частиц РПЗ сконцентрированы в области экватора (приблизительно  $\pm 30^\circ$  широты), начиная с высот приблизительно 500 км и выше, опускаясь ниже только в области Южно-Атлантической аномалии (ЮАА). Радиационные условия на орбите КА зависят от ее наклона. При этом на КА, летающий в плоскости экватора или с небольшим наклоном орбиты (например, на геостационарной – ГСО), постоянно воздействуют потоки частиц РПЗ. С увеличением наклона орбиты время нахождения КА в интенсивных потоках частиц РПЗ уменьшается, что ведет к периодическому и кратковременному (по сравнению с периодом орбиты) возрастанию потоков частиц РПЗ на участках орбиты, пересекающих область экватора. На остальных участках орбиты поток частиц РПЗ зависит как от наклона, так и от высоты орбиты. Например, потоки частиц

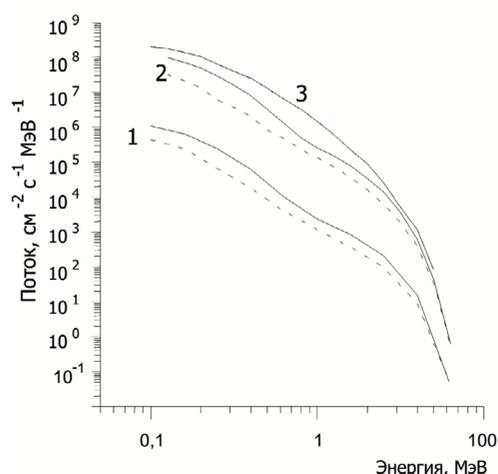


Рис. 1. Дифференциальные энергетические спектры потока электронов РПЗ на орбитах в годы максимума (сплошные линии) и минимума (пунктирные линии) солнечной активности.

Здесь и на рис. 2 орбиты: 1 – МКС; 2 – ВЭО; 3 – ГСО

РПЗ, воздействующие на экипаж Международной космической станции (МКС), возрастают только на коротких участках орбиты, проходящих над областью ЮАА, и практически отсутствуют на других участках. Такой же пиковый характер радиационного воздействия потоков РПЗ испытывают КА на высокоэллиптических орбитах (ВЭО).

На рис. 1 и 2 приведены энергетические спектры среднего потока соответственно электронов и протонов РПЗ для типичных орбит [14]. Как видно из рисунков, на ГСО (во внешнем РПЗ) поток электронов наибольший во всем энергетическом интервале, а поток протонов состоит только из протонов низких энергий (менее 1 МэВ). В годы максимума СА поток электронов и протонов на ГСО практически не меняется с изменением СА. На орбитах, имеющих участки на более низкой высоте, поток протонов возрастает, а поток электронов уменьшается с уменьшением СА [14].

Потоки частиц РПЗ, существующие только в магнитосфере Земли, воздействуют на КА в течение короткого времени на опорных отлетных орбитах, которое значительно меньше, чем время его нахождения за пределами магнитосферы Земли. Конкретные значения доз от частиц РПЗ зависят от выбранного сценария отлетной траектории КА.

В качестве примера можно привести результаты измерений [15] доз радиации в период с 22 октября 2008 г. по 31 августа 2009 г., полученных непосредственно на борту окололунного индийского зонда «Чандрайян-1», на котором был установлен болгарский полупроводниковый дозиметр. Принимая во внимание, что при пилотируемой лунной миссии выход за магнитосферу (на 2-й космической скорости)

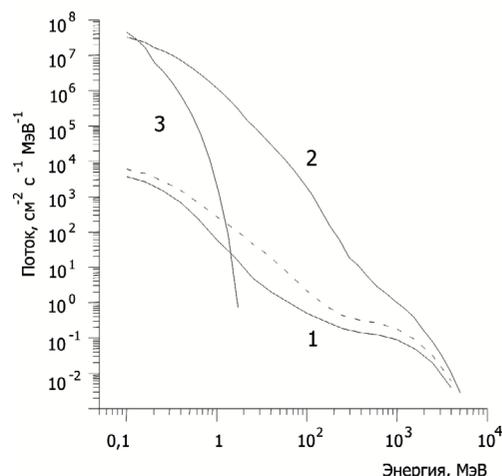


Рис. 2. Дифференциальные энергетические спектры потока протонов РПЗ на орбитах в годы максимума (сплошные линии) и минимума (пунктирные линии) солнечной активности

проходит за ~2 ч, т.е. примерно ~1/10 суток, для консервативной оценки доза на этом участке перелета определена равной ~1 мЗв. Это – относительно малая величина дозы по сравнению с суммарной, ожидаемой в течение всей лунной экспедиции. Однако надо учитывать, что в варианте реализации траектории КА с опорной околоземной орбитой на низких высотах доза от РПЗ будет значительно больше и определяться временем нахождения КА на этой орбите. Кроме этого, не исключено, что на начальном этапе миссии может произойти проникновение СКЛ в магнитосферу Земли (см. ниже), что приведет к увеличению дозовых нагрузок на экипаж КА.

#### Воздействие ГКЛ

На околоземной орбите на высоте 400 км в отсеке космической станции в невозмущенных условиях (без СКЛ) вклад ГКЛ составляет около 50 % от суммарной дозы от всех источников космической радиации, т.е. 0,3 мЗв/сут [16].

За пределами магнитосферы Земли (на расстоянии от Земли больше 10 земных радиусов) мощность дозы от ГКЛ увеличивается в несколько раз по сравнению с орбитой МКС. Это увеличение обусловлено двумя факторами: отсутствием «затеняющего» эффекта Земли в половине полного телесного угла и отсутствием защитного эффекта магнитосферы. Как результат действия этих факторов в межпланетном пространстве (и на трассе полета к Луне) мощность дозы от ГКЛ по данным имеющихся измерений на межпланетном зонде «ЭкзоМарс» прибором «Люлин-МО» составляет уже от 1,5 до 1,8 мЗв/сут [17], т.е. в 5–6 раз превышает вклад ГКЛ на околоземных орбитах.

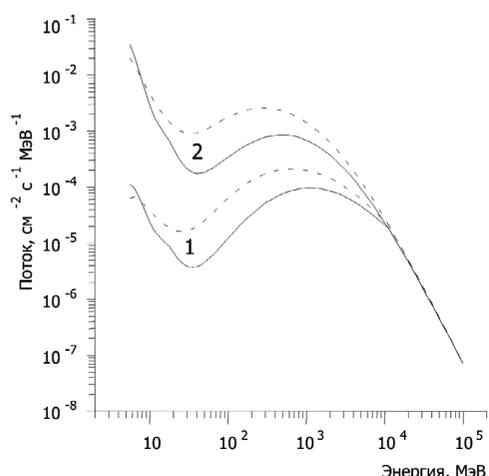


Рис. 3. Типичные дифференциальные энергетические спектры потока протонов ГКЛ, усредненные по орбитам МКС (1) и геостационарной (2) в годы максимума (сплошные линии) и минимума (пунктирные линии) солнечной активности

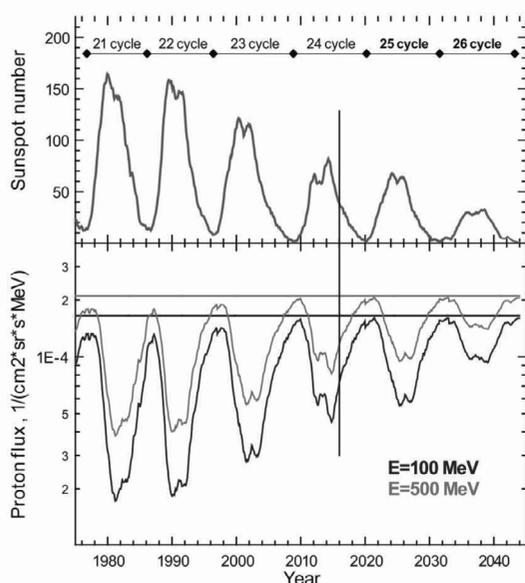


Рис. 4. Модель солнечной активности до 2016 г. и ее прогноз в будущем (верхняя панель) и потоки протонов ГКЛ с энергиями  $E = 100$  и  $500$  МэВ (нижняя панель). Горизонтальные линии – уровень потоков ГКЛ для гипотетического случая  $W = 0$

Мощность дозы непосредственно в окололунном пространстве с учетом 30 % экранирования от ГКЛ Луной (для низкоорбитальных окололунных полетов эффект экранирования может приближаться к 50 %) принимается равной 1,2 мЗв/сут.

В настоящее время наиболее используемой моделью ГКЛ в практике расчетов радиационных нагрузок является международный стандарт ISO

(Международная организация стандартизации) [18] – результат консенсуса между специалистами, работающими в этой области. Эта модель дает возможность прогнозировать потоки частиц ГКЛ (от протонов до урана) в зависимости от СА, в качестве меры которой выступают сглаженные ( $\pm 6$  мес) среднемесячные числа Вольфа. Можно отметить, что многие авторы традиционно применяют и модель [19, 20], которая также учитывает изменение СА, используя менее очевидный так называемый параметр солнечной модуляции, определяемый по данным нейтронных мониторов. Недавно была опубликована новая модель ГКЛ [21], учитывающая современные экспериментальные данные по потокам ГКЛ в межпланетной среде.

В течение 11-летнего цикла СА потоки частиц (протонов и ядер химических элементов) ГКЛ изменяются от максимальных в годы минимума СА до минимальных в годы максимума СА (модуляция потоков ГКЛ). На ГСО (как и во всем внешнем РПЗ) поток частиц ГКЛ практически совпадает с потоком частиц в межпланетном пространстве. На низколежащих орбитах наблюдается значительное уменьшение количества частиц ГКЛ из-за их отклонения магнитным полем Земли.

На рис. 3 в качестве примера приведены типичные энергетические спектры потока протонов ГКЛ и их временных вариаций, которые типичны для потоков всех ядер ГКЛ в межпланетной среде [18]. Характерным признаком энергетических спектров ГКЛ является наличие модуляционного пика при энергиях в сотни МэВ, обусловленного воздействием потоков плазмы и магнитных полей Солнца с амплитудой, зависящей от фазы СА.

При планировании долговременных космических миссий для определения дозовых нагрузок необходимо знать уровень СА, определяемой по числам Вольфа ( $W$ ), которые, согласно моделям потоков ГКЛ, и определяют амплитуду модуляции их потоков. Это можно сделать на основе прогностических моделей СА. Однако здесь следует заметить, что к настоящему времени точных прогностических моделей СА не существует. В связи с этим представляется необходимым воспользоваться моделями, относящимися к «экстремальным», т.е. описывающими модуляцию ГКЛ при наиболее низких прогнозных значениях СА в будущем. Именно при низких уровнях СА следует ожидать повышенные потоки ГКЛ. Одна из таких моделей изменения потоков ГКЛ [22], основанная на прогнозе СА, использованной в работе [23], демонстрирует монотонное увеличение потоков ГКЛ в будущем (рис. 4). Несомненно, это должно привести к увеличению доз радиации от ГКЛ для будущих планируемых лунных экспедиций, которое может составить до 20 % и более в зависимости конкретного временного интервала миссии.

### Воздействие СКЛ

В существующих моделях СКЛ применяются различные подходы к описанию их характеристик. Большинство моделей СКЛ учитывают вероятностный характер появления потоков частиц, либо только потоков протонов (см., например, [24–26], либо еще и флюенсов и пиковых потоков тяжелых ионов [27, 28] во время эпизодически возникающих солнечных событий. Модели потоков энергичных заряженных частиц СКЛ имеют статистический вероятностный характер, т.е. задают значение флюенса протонов заданной энергии за некоторый достаточно длительный интервал времени (за 1 год и т.п.), которое может быть превышено с заданной вероятностью. Для расчета дозовых нагрузок от СКЛ при космических полетах активно используется в качестве модели международный стандарт [29], согласно которому может быть получена вероятность непревышения заданной дозы от СКЛ за рассматриваемый интервал времени, например, 1 %. Это означает, что для 99 подобных миссий из 100, заданная доза СКЛ превышена не будет.

Существующие отличия разных моделей СКЛ заключаются в основном в описании влияния СА на частоту возникновения солнечных событий, а также вида энергетических спектров частиц. Эти отличия в моделях потоков частиц СКЛ, созданных за более чем 30-летний период их наблюдений, естественно, сказываются на оценках радиационного риска, который существует для экипажей околоземных и особенно межпланетных космических экспедиций.

В качестве примера на рис. 5 приведены функции распределения частоты событий СКЛ за более чем 30-летний период (с 1974 по 2005 г.) их наблюдений в межпланетной среде на КА [30]. Столь большая разница в модельных представлениях функции распределения частоты СКЛ при их больших потоках связана, с одной стороны, с небольшой статистикой наблюдений мощных событий СКЛ, так называемых GLE (Ground Level Enhancement) на наземных нейтронных мониторах, а с другой – с недостаточно точным определением их спектральных характеристик, которые являются модельно зависимыми для этой методики их регистрации. При больших флюенсах СКЛ имеется существенная неопределенность, обусловленная недостатком экспериментальных данных и поэтому снижающая точность модельных оценок доз радиации.

Характерные дозовые нагрузки от СКЛ можно проиллюстрировать на примере измерений на ОПС «Мир» в сентябре – октябре 1989 г., когда вследствие серии мощных событий СКЛ суточная доза в каюте станции повышалась в среднем в 10 раз [31, 32] и по оценкам достигала 6 мЗв. Такие события происходят не чаще, чем 1 раз за 11-летний цикл СА.

При выходе за пределы магнитосферы, кратность ослабляющего эффекта которой в дозовом

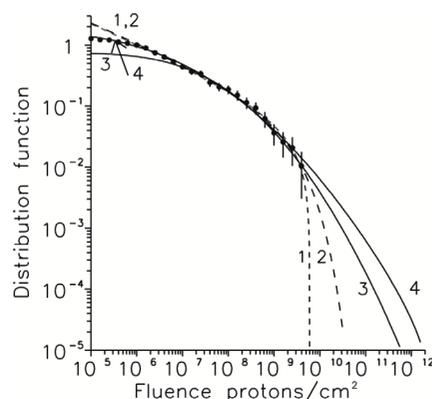


Рис. 5. Функция распределения частоты СКЛ по данным нескольких КА с 1974 по 2005 г.: кривая 2 основана на международном стандарте ISO/TR 18147, кривые 1, 3 и 4 – на моделях и данных других авторов

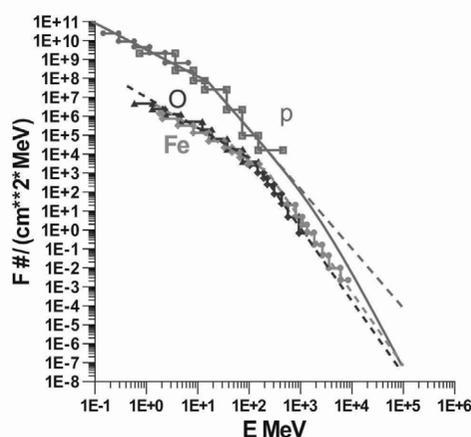


Рис. 6. Энергетические спектры протонов и более тяжелых частиц для одного из типичных событий GLE

эквиваленте для подобных уникальных событий принимается за 100 [33], соответственно доза оказывается равной 600 мЗв при полете вне магнитосферы Земли. Отметим, что в предельном «худшем» варианте развития событий СКЛ вне магнитосферы Земли с вероятностью много меньше 1 % дозы могут быть и выше выбранной величины 600 мЗв. Однако для относительно непродолжительных лунных миссий (по сравнению с марсианскими и т.п.) вероятность превышения указанного значения при выбранном подходе можно принять близкой к нулю.

Для определения величин эквивалентных доз необходимо знать элементный состав космических частиц. На рис. 6 демонстрируются спектры протонов и более тяжелых частиц одного из зарегистрированных типичных GLE [28]. При больших энергиях данные по протонам основываются на наземных измерениях нейтронных мониторов, которые дают весьма приблизительные оценки спектров протонов

Таблица 1

**Дозовые нагрузки при годовом окололунном полете**

Защита, г/см <sup>2</sup>	Поглощенная доза, Гр (Эквивалентная доза, Зв)			
	Минимум СА		Максимум СА	
	ГКЛ	СКЛ	ГКЛ	СКЛ
0,01	0,13 (0,92)	344 (3080)	0,12 (0,82)	3380 (29600)
0,1	0,12 (0,87)	43,1 (192)	0,062 (0,45)	440 (1900)
1	0,12 (0,82)	2,75 (5,88)	0,062 (0,43)	32,9 (69,3)
10	0,11 (0,50)	0,12 (0,17)	0,060 (0,29)	1,86 (2,68)
100	0,08 (0,19)	0,0028 (0,0066)	0,052 (0,29)	0,064 (0,15)

*Примечание.* В расчетах учтен вклад протонов и более тяжелых заряженных частиц, входящих в состав ГКЛ и СКЛ.

и не могут дать оценки относительного содержания более тяжелых ядер. Особенно следует отметить важность знания элементного состава частиц СКЛ при энергиях, приближающихся к максимальным для ускоренных частиц СКЛ. Увеличение доли тяжелых частиц в этой области энергий (что нельзя исключать из анализа аппроксимаций спектров отдельных компонентов СКЛ, приведенных на данном рисунке) должно привести к увеличению эквивалентных дозовых нагрузок на биологические объекты. Недостаток экспериментальных данных по протонам в области больших энергий не дает окончательного ответа о соотношении потоков протонов и более тяжелых ядер, однако тенденция к увеличению относительного содержания тяжелых частиц очевидна. Вследствие этого следует подчеркнуть необходимость дальнейшего экспериментального исследования СКЛ при мощных солнечных вспышках в целях уточнения наших знаний о реальных дозовых нагрузках при осуществлении космических миссий.

*Совместное воздействие СКЛ и ГКЛ*

За пределами магнитосферы Земли в межпланетном пространстве, где большую часть времени проходит полет КА лунной миссии, существуют только потоки ГКЛ и СКЛ. Причем потоки частиц ГКЛ постоянно существуют в космическом пространстве, а потоки частиц СКЛ появляются эпизодически. Поэтому модели ГКЛ устанавливают детерминированные значения потоков частиц ГКЛ для заданного периода времени, а модели СКЛ – верхнюю границу потоков частиц СКЛ, которая может быть превышена с заданной вероятностью в заданный период времени.

В табл. 1 и на рис. 7, представленных в работе [34], в качестве оценки радиационной опасности в межпланетном пространстве приводятся годовые значения поглощенной и эквивалентной дозы, которые ожидаются при полете КА в районе Луны, рассчитанные с использованием стандартизованных в России моделей СКЛ и ГКЛ [25, 35], а также международного стандарта для ГКЛ [18]. Для СПС предельные значения поглощенной дозы рассчитаны для вероятности превышения 1 % (т.е. расчетные значения могут быть превышены в одном из 100 полетов). Все значения получены для годов минимума и максимума СА в зависимости от разной толщины сферической защиты с учетом возникновения в ней вторичных излучений (нейтронов) и, естественно, должны корректироваться для реальной конфигурации КА, траектории и продолжительности его полета.

В табл. 1 наглядно демонстрируется соотношение между ожидаемым вкладом в дозы от потоков частиц ГКЛ и СКЛ. Дозы от ГКЛ начинают доминировать при толщинах защит более 10 г/см<sup>2</sup>. Однако в случае мощных (но редких) солнечных событий

дозы радиации от СКЛ (типа GLE) будут превосходить дозы от ГКЛ.

Отличия разных моделей СКЛ в основном заключаются в описании влияния СА на частоту их возникновения, а также вида энергетических спектров частиц. Эти отличия в моделях потоков частиц СКЛ, естественно, должны отразиться на оценках радиационного риска, который существует для экипажей околоземных и особенно межпланетных космических экспедиций.

В работе [36] приведен расчет эквивалентной дозы на основе моделей ГКЛ и СКЛ [18, 25] и сделан вывод, что при одинаковом уровне радиационного риска длительность пребывания человека на Луне должна быть меньше в период максимума СА, чем в период минимума СА. Этот результат показан на рис. 8 из работы [36]. Так, например, для вероятности проявления СКЛ на уровне 3–5 % в максимуме СА предельное время пребывания человека на Луне для данных толщин экрана (10 г/см<sup>2</sup>) составляет не более 1,5 мес, в то время как в минимуме СА – около года. При больших толщинах вклад от ГКЛ в общую дозу будет увеличиваться, а от СКЛ – снижаться.

Противоположный вывод сделан в работе [37], в которой в качестве моделей ГКЛ и СКЛ использовались соответственно модели ГКЛ [20] и СКЛ [26]. Согласно оценкам продолжительности экспедиций, приведенным в этой работе, их возможная максимальная длительность достигается в максимуме СА. Это противоречие связано с фундаментальным расхождением энергетических спектров потоков протонов СКЛ в области энергий выше 100 МэВ в используемых моделях, что, в свою очередь, приводит к различиям расчетных значений доз за защитными экранами. Тем не менее надо вновь отметить, что наши знания об энергетических спектрах

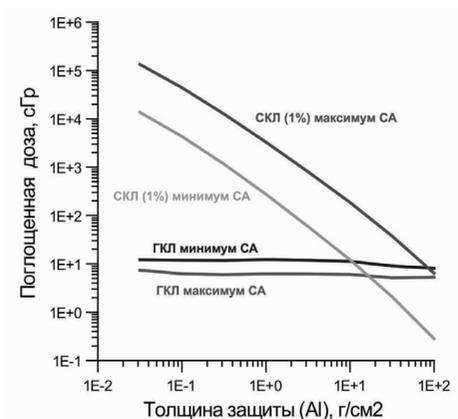


Рис. 7. Расчетные значения поглощенных доз СКЛ и ГКЛ в зависимости от толщины защиты

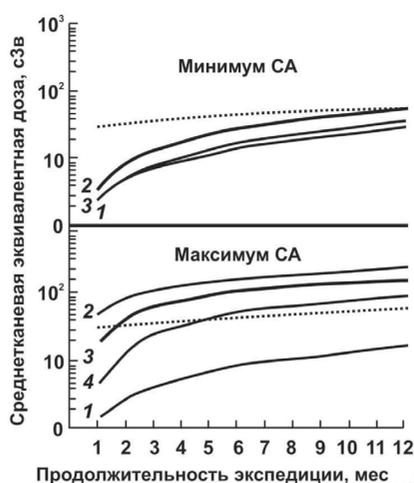


Рис. 8. Расчетные значения среднетканевой эквивалентной дозы (сплошные кривые), созданные потоками частиц ГКЛ (кривая 1) и СКЛ (кривая 2 – для вероятности превышения дозы СКЛ 1 %, 3 – 3 % и 4 – 10 % в зависимости от продолжительности лунной экспедиции в минимуме и максимуме солнечной активности на поверхности Луны с защитным экраном 10 г/см<sup>2</sup>. Пунктирная кривая – предельно допустимая доза в зависимости от продолжительности экспедиции [7]

СКЛ при больших энергиях ограничены (см. рис. 6) и нуждаются в дальнейшей верификации. От этих результатов будет зависеть точность оценок доз для конкретных временных интервалов циклов СА и как следствие оценка длительности лунных экспедиций.

В действительности оценка радиационного риска должна быть адаптирована к реальному сценарию пребывания человека на Луне, в котором должны учитываться возможные изменения толщины защиты при изменении условий работы, например, при работе в скафандре на поверхности Луны или при

переходе в более защищенное помещение во время солнечных событий.

Таким образом, следует признать, что для достоверных выводов о величине радиационного риска при лунных миссиях требуется коррекция и модификация моделей потоков частиц в космическом пространстве с учетом влияния на них факторов космического пространства. В этой связи, например, важно правильно учитывать взаимосвязь мониторинговых рядов экспериментальных данных (включая потоки тяжелых ионов) с СА, которая меняется как в пределах одного цикла СА, так и от цикла к циклу.

Космическая радиация на поверхности Луны помимо вклада ГКЛ с учетом экранирования Луной и стохастическими СПС, свободно проникающими на лунную поверхность, также определяется и вторичными излучениями от лунного грунта. Современные расчетные модели [36–39] дают более жесткие уровни радиации на лунной поверхности по сравнению с измеренными радиационным зондом НАСА на поверхности Марса [40]. В качестве консервативной (т.е. принимаемой в интересах обеспечения радиационной безопасности) оценки среднесуточной дозы на поверхности Луны можно принять 1,2 мЗв/сут без учета вклада СКЛ. По данным, полученным с марсохода «Кьюриосити», средняя мощность дозы на поверхности Марса составляет 0,7 мЗв/сут [40], что сопоставимо со среднесуточной дозой в отсеках МКС, изменяющейся от 0,3 до 0,8 мЗв/сут [10]. По расчетным оценкам на поверхности Луны мощность дозы примерно вдвое превышает уровень, зафиксированный на Марсе. Это связано с несколькими факторами. Во-первых, Луна ближе к Солнцу, чем Марс, и доза от солнечных энергичных частиц на поверхности Луны с учетом разницы расстояния от Солнца в 2–3 раза больше, чем на Марсе. Во-вторых, на Марсе, в отличие от Луны, все же есть разреженная атмосфера толщиной ~20 г/см<sup>2</sup>, которая ослабляет как галактическую, так и солнечную радиацию. И в-третьих, на Марсе имеется вода (в виде льда в составе грунта и т.п.), которая эффективно замедляет вторичные нейтроны, появляющиеся после бомбардировки космическими частицами марсианского грунта, т.е. лед уменьшает выход вторичных нейтронов на поверхность.

*Характеристики дозового воздействия на экипаж для некоторых сценариев лунных миссий*

Рассмотренные выше уровни радиационного воздействия различных источников космической радиации систематизированы в табл. 2, где представлены характерные величины дозовых нагрузок для современных пилотируемых космических полетов, наряду с используемыми нормативами по ограничению дозового воздействия в наземной и космической практике. Отметим, что приведенные в таблице дозы

Таблица 2

**Характерные величины дозовых нагрузок для современных пилотируемых космических полетов и нормативы по ограничению дозового воздействия в наземной и космической практике**

Период экспонирования	Доза, мЗв
Фоновая доза на поверхности Земли за сут/год	0,003/1,1
Доза на борту космической станции за сут/год	0,6/220
Доза от мощного солнечного протонного события на околоземной орбите	6
Доза от мощного солнечного протонного события вне магнитосферы Земли	600
Основные дозовые пределы для космического полета (кроветворная система) за ~1 сут/ за 1 мес/ за 1 год	150/250/500
Дозовый предел за 1 год для персонала группы А на Земле (в среднем за 5 лет)	20
Профессиональный предел дозы космонавта и наземного персонала группы А	1000
Доза в межпланетном пространстве за сут	1,8
Доза в ближайшем окололунном пространстве за сут	1,2
Доза на поверхности Луны за сут	1,2
Доза на поверхности Марса за сут	0,7

Таблица 3

**Кратковременный облет Луны**

Этап полета	Длительность, сут	Доза за сут, мЗв/сут	Доза за этап, мЗв
1) Пребывание на околоземной орбите до отлета к Луне	1	0,6	0,6
2) Полет от Земли до Луны	1	1,8	1,8
3) Пребывание на окололунной орбите	7	1,2	8,4
4) Возврат на околоземную орбиту	1	1,8	1,8
5) Пребывание на околоземной орбите до посадки на Землю	1	0,6	0,6
Итого	11		13,2

Таблица 4

**Кратковременное пребывание на лунной поверхности**

Этап полета	Длительность, сут	Доза за сут, мЗв/сут	Доза за этап, мЗв
1) Пребывание на околоземной орбите	1	0,6	0,6
2) Полет от Земли до Луны	1	1,8	1,8
3) Пребывание на окололунной орбите	1	1,2	1,2
4) Пребывание на поверхности Луны	3	1,2	3,6
5) Возврат на околоземную орбиту	1	1,8	1,8
6) Пребывание на околоземной орбите до посадки на Землю	1	0,6	0,6
Итого	8		9,6

космической радиации являются усредненными консервативными оценками дозовых нагрузок в ткани за защитой из алюминия ~10 г/см<sup>2</sup>, предназначенными для использования на начальном этапе планирования и выбора сценария миссии с учетом требований по радиационной безопасности экипажа.

Дозы космической радиации при полете на Луну зависят от многих факторов:

– траектории полета (рассматриваются кратковременные – в течение всего нескольких часов

– пересечения протонного (внутреннего) и электронного (внешнего) РПЗ; в зависимости от траектории доза может меняться в несколько раз);

– фазы цикла СА (минимум или максимум СА или промежуточная фаза, доза может меняться на десятки процентов; далее рассматриваются полеты вблизи минимума СА, когда дозы ГКЛ максимальны, а вкладом СКЛ можно пренебречь);

– защиты (массы) лунного корабля (доза может меняться в разы для разных вариантов защиты

отсека; оценки сделаны для усредненной алюминиевой защиты  $10 \text{ г/см}^2$ );

– возникновение СПС, в том числе в период минимума СА (дозы, хотя и с малой вероятностью, могут меняться в десятки и сотни раз по сравнению с фоновыми, когда этих событий нет);

– длительность миссии, ее сценарий (табл. 3, 4).

Поскольку специальных нормативов радиационной безопасности экипажа для класса космических полетов к Луне на сегодняшний день не существует, то дальнейшее рассмотрение основано на нормативах для орбитальных полетов [7]. Если принять, что длительность лунных экспедиций не должна превышать 1,5 мес (согласно приведенной выше оценке для наиболее неблагоприятных условий в космической среде в максимуме СА для средней защиты КА  $10 \text{ г/см}^2$  и радиационного риска СКЛ в несколько процентов), то доза космонавта в соответствии с указанной в работе [7] должна быть меньше 250 мЗв (используется более жесткий норматив для 1 мес полета вместо пересчета к 1,5 мес).

Для консервативных оценок доз для различных сценариев лунных миссий принимаются значения дозовых нагрузок космонавтов, описанные выше и приведенные в табл. 2 (эти оценки являются средними, но усреднение проводилось скорее в сторону завышения доз, чтобы не допустить занижения ожидаемых дозовых нагрузок в интересах радиационной безопасности экипажа).

Приведем пример расчета доз с использованием данных из табл. 2 для некоторых типичных сценариев лунных миссий.

Кратковременный облет Луны:

- 1 сут на околоземной орбите;
- 1 сут – полет от Земли до Луны;
- 7 сут на окололунной орбите;
- 1 сут – возврат на околоземную орбиту;
- 1 сут на околоземной орбите до посадки на Землю.

Расчет доз для этого случая представлен в табл. 3.

Получаемая при данном сценарии доза 13,2 мЗв много меньше, чем определенный выше норматив за 1 мес (250 мЗв). Условия обеспечения радиационной безопасности полета могут быть выполнены. Полученная за 11 сут доза при облете Луны эквивалентна  $13,2 \text{ мЗв}/0,6 \approx 22$  сут полета по орбите МКС по критерию полной дозы ионизирующего космического излучения.

Если в выбранном сценарии нахождение на окололунной орбите продлить до 1,5 мес, то полная доза за такую миссию с учетом полета от Земли и обратно составит уже 58,8 мЗв, т.е. много меньше 250 мЗв, что будет эквивалентно уже  $\approx 98$  сут полета по орбите МКС по критерию полной дозы ионизирующего космического излучения.

Кратковременное пребывание на лунной поверхности (по сценарию полетов миссий «Аполлон» НАСА):

- 1 сут на околоземной орбите;
- 1 сут – полет от Земли до Луны;
- около 1 сут на окололунной орбите;
- 3 сут на поверхности Луны;
- 1 сут – возврат на околоземную орбиту;
- 1 сут на околоземной орбите до посадки на Землю.

Расчет доз для этого случая представлен в табл. 4.

Получаемая при данном сценарии доза 9,6 мЗв также много меньше, чем норматив за 1 мес (250 мЗв). Полученная за 8 сут доза при посещении Луны эквивалентна  $\approx 16$  сут полета по орбите МКС по критерию полной дозы ионизирующего космического излучения.

Как известно из опубликованных источников [41], при полетах по программе «Аполлон» на Луну в 1969–1972 гг. дозы измерялись индивидуальными дозиметрами, не позволявшими определить эквивалентную дозу (и коэффициент качества космического излучения) и учесть вклад в дозу ионизирующих излучений всего энергетического спектра. При длительности миссий «Аполлон» от 6 до 12,5 сут суммарные дозы, измеренные за всю миссию, находились в интервале от 1,6 до 11,4 мГр, при этом среднесуточные мощности дозы составили от 0,22 до 1,27 мГр/сут. Использование усредненного коэффициента качества ГКЛ ( $QF = 3,5$ ) дает эквивалентные дозы в диапазоне от 6 до 40 мЗв, сопоставимые с полученной в наших оценках величиной дозы  $\sim 10$  мЗв за подобную миссию (см. табл. 4).

Отметим, что оценки дозовых нагрузок в табл. 3 и 4 сделаны без учета вклада в дозу СКЛ в период рассматриваемой миссии. Относительно низкие уровни облучения астронавтов миссий «Аполлон» объясняются исключительно благоприятной космической погодой во время их полетов к Луне. Однако известно, что, например, во время мощного СПС в августе 1972 г. суммарная доза на пути к Луне в обычном, слабо защищенном отсеке корабля составила бы для каждого члена экипажа в десятки раз большую величину, составляющую по оценкам на основе работы [42] свыше 500 мЗв (по некоторым данным – до 4 Зв). Иными словами, если бы полет не был отложен (по техническим причинам), за несколько суток члены экипажа получили бы дозу, превышающую сегодняшний годовой лимит, предусмотренный для МКС.

Однако, несмотря на зарегистрированные относительно низкие дозы облучения, у астронавтов миссии «Аполлон» отмечались неблагоприятные отдаленные эффекты [43], что может быть связано с комбинированным действием различных факторов подобного КП, таких, как невесомость, космическая радиация и пониженное более чем в тысячу раз магнитное поле по сравнению с земными условиями (гипомагнитная среда).

*Методы защиты и основные подходы  
к обеспечению радиационной безопасности  
при лунных миссиях*

Защититься от радиационного воздействия ГКЛ в КП современные средства защиты не позволяют. Энергии частиц ГКЛ столь высоки, что дозы ГКЛ весьма слабо уменьшаются за практически достижимой защитой КА. Например, в самом защищенном отсеке космической станции ослабление дозы ГКЛ не превысит 10–20 % по сравнению с наименее защищенным отсеком. Более того, современными расчетными методами с использованием уточненных моделей переноса излучения в веществе, основанными на данных экспериментов на ускорителях, было показано, что в случае защиты из алюминия дальнейшее наращивание толщины и массы защитного экрана приведет только к увеличению эквивалентной дозы ГКЛ за счет образования вторичных частиц в веществе самой защиты [44]. В случае ГКЛ имеется оптимальная толщина защиты алюминия равная  $\sim 30$  г/см<sup>2</sup>, до достижения которой эквивалентная доза ГКЛ медленно, но снижается, а затем при дальнейшем наращивании толщины защитного экрана начинается возрастание и дозы.

Энергетический спектр СКЛ является более мягким по сравнению с ГКЛ, поэтому защита от протонов СКЛ при мощных СПС может быть обеспечена на окололунных орбитах с помощью применения специального радиационного убежища или отсеков с относительно большей массовой толщиной, эффективно снижающих дозы от СКЛ.

Подходящими материалами для дополнительной радиационной защиты от ГКЛ и СКЛ являются полиэтилен, пластик (углепластик, стеклопластик, органопластик и др.), композитные материалы. Преимуществом таких материалов является то, что они в меньшей степени приводят к образованию вторичной радиации, в том числе нейтронов, так как в основном состоят из относительно легких атомов углерода и водорода. Как результат в случае применения таких материалов не происходит возрастания эквивалентной дозы при дальнейшем увеличении толщины защиты, как это имеет место в случае алюминия, используемого в качестве основного защитного материала современных КА.

Еще одним перспективным материалом дополнительной радиационной защиты от космической радиации является вода. Использование воды в качестве радиационной защиты возможно при размещении емкостей хранения воды рядом с зонами радиационных убежищ, что позволит значительно снизить дополнительную массу КА, специально привлекаемую для обеспечения защиты от космической радиации. Примером эффективного использования воды в качестве дополнительной защиты является укладка «Шторка защитная» в каюте служебного модуля МКС, заполняемая располагаемыми в

несколько слоев средствами личной гигиены космонавтов – салфетками и полотенцами, пропитанными водой и помещенными в полиэтиленовые пакеты в преддверии их использования по основному назначению [45, 46], при этом снижение дозы радиации в каюте составляет до 20–30 %. Использование «Шторки защитной» эффективно для снижения доз РПЗ при орбитальном полете или доз СКЛ при полете за пределами земной магнитосферы. Кроме того, в качестве дополнительных способов, повышающих защищенность членов экипажа от облучения, рекомендуется использование противорадиационной локальной (зонной) и индивидуальной защиты (например, шторок, пледов, шлемов из специальных материалов и др.). Этот подход требует дальнейшей расчетной и экспериментальной проработки в условиях КП с учетом эргономичности использования экипажем предлагаемых средств защиты.

Для обитаемых баз на лунной поверхности необходимо иметь укрытие – радиационное убежище, – в котором обитатели лунной базы смогли бы переждать СПС. В качестве таких убежищ подходят естественные лунные пещеры или надувные лунные модули, покрываемые сверху слоем реголита. В глубине лунного грунта основной вклад в эквивалентную дозу дает поток вторичных нейтронов от потоков частиц ГКЛ, что заставляет с осторожностью относиться к созданию бытовых отсеков, защищенных веществом грунта планет. По расчетным оценкам [36, 38] используемая для защиты от радиации толщина реголита должна превышать  $\sim 1$  м, чтобы обеспечить эффективное поглощение вторичных заряженных частиц, включая нейтроны. Наиболее благоприятны для развертывания лунных баз участки, где в составе лунного грунта имеется вода (в виде льда), эффективно замедляющая вторичные нейтроны.

При полетах на окололунных орбитах поле ионизирующего излучения космического пространства имеет сложный, варьирующийся в широких пределах состав, резко меняющуюся интенсивность, что обуславливает повышенные требования к средствам дозиметрического и радиационного контроля и методам прогноза изменения радиационной обстановки.

Средства бортового дозиметрического контроля становятся важнейшей составной частью обеспечения радиационной безопасности экипажа. Эти средства должны не только обеспечивать измерения радиационных полей и сброс данных на Землю, но также осуществлять оценку радиационной обстановки и обеспечивать информирование экипажа в режиме реального времени для обеспечения своевременного перехода в радиационное убежище. Необходимый опыт создания, отработки и эксплуатации аппаратуры системы бортового радиационного контроля и средств индивидуального

дозиметрического контроля накоплен по результатам эксплуатации РС МКС [1, 47, 48].

Для определения уровня допустимой радиационной опасности при полетах за пределами магнитосферы Земли необходимо с использованием исходных данных по конкретной миссии провести расчеты поглощенных и эквивалентных доз от различных источников космических излучений, исследовать характер распределения дозовой нагрузки по телу космонавтов во времени и оценить с максимально возможной точностью различные радиобиологические эффекты, приводящие к нарушению работоспособности и жизнеспособности космонавтов в процессе полета, а также определить риск нарушения их здоровья в отдаленном послеполетном периоде.

Поскольку имеющиеся нормативы радиационной безопасности ориентированы на применение к орбитальным полетам, то возникает необходимость разработки и утверждения новых нормативов для полетов вне магнитосферы Земли, с учетом специфики облучения экипажа в полетах данного класса. Особого рассмотрения при лунных миссиях требует учет радиационного воздействия ГКЛ с учетом отмеченной выше возможности острых эффектов от ТЗЧ, входящих в состав ГКЛ [2–4]. Отметим, что основной вклад в эквивалентную дозу ГКЛ (до 80 %) дают именно ТЗЧ [49].

Однако помимо дозовых эффектов, обусловленных воздействием ТЗЧ на биообъекты, в настоящее время большое внимание уделяется изучению биологических эффектов этих частиц на уровне клеточных структур, а также на состояние центральной нервной системы. Последний фактор может привести к изменению поведенческих реакций, влиять на память, психику человека и т.п. Поскольку на низких орбитах (МКС и т.п.) дозы ГКЛ ослаблены примерно в 5–6 раз за счет экранирования телом Земли и действия геомагнитного поля, то для моделирования воздействия ГКЛ на космонавта при годовом полете в межпланетном пространстве необходимо будет провести ~5 лет на борту околоземной станции. Пока такие сроки полета космонавтами не достигнуты даже с учетом суммирования длительностей нескольких полетов, и радиобиологический эффект ГКЛ при длительных космических полетах, даже с учетом опыта длительных полетов на МКС, изучен недостаточно.

Моделирование ГКЛ в наземных условиях представляет собой сложную (и достаточно дорогостоящую) задачу, так как необходимо иметь набор ускоренных пучков заряженных тяжелых ядер нескольких типов в весьма широком диапазоне энергий с последующим хроническим облучением биообъектов [49, 50]. Тем не менее следует полагать, что дальнейшие исследования в этой области могут привести к существенному уточнению величины

радиационного риска космических полетов в сторону его увеличения.

### Выводы

1. С учетом радиационного фактора полеты к Луне существенно опаснее околоземных орбитальных полетов. Из-за отсутствия защиты магнитосферой Земли дозы в случае мощных СПС могут быть в десятки и сотни раз выше, чем это регистрируется на орбите МКС. При полетах к Луне в такие радиационно-возмущенные периоды предъявляются особые требования к прогнозу СПС в процессе полета и к характеру оперативной работы Службы радиационной безопасности пилотируемых КП.

2. В отличие от детерминированных моделей ГКЛ, статистические модели СКЛ (в том числе модель НИИЯФ МГУ) рассчитывают прогнозируемый поток частиц (с учетом их энергетического спектра), который создадут множество отдельных событий СКЛ в расчетный период времени и который может быть превышен с заданной вероятностью. Очевидно, что при подобном прогнозировании для обеспечения радиационной безопасности экипажа и техники эта вероятность должна задаваться на уровне, не превышающем нескольких процентов. Как и поток частиц СКЛ, рассчитываемая для заданного периода времени доза за лунную миссию является случайной величиной. В этой связи встает вопрос о радиационной опасности для экипажей космических кораблей и персонала планетных станций как вероятности, с которой полученная доза в течение заданного времени может превысить предельно допустимую дозу. Или при другой постановке задачи: какой продолжительности должна быть космическая миссия, чтобы полученная доза не превышала предельно допустимую с заданной вероятностью (или уровнем надежности).

3. Расчеты с использованием модели СКЛ НИИЯФ МГУ показывают, что при заданном уровне надежности 97 % (вероятность превышения допустимых нормативов по радиационной опасности менее 3 %) прогнозируемая длительность пребывания человека на окололунной орбите или поверхности Луны при защите алюминиевым экраном толщиной 10 г/см<sup>2</sup> не должна превышать 1,5 мес во время максимума СА и 1 года во время минимума СА.

4. Для управления проектным уровнем надежности по радиационной безопасности лунных миссий в лунных кораблях потребуется использовать средства локальной (размещается на теле космонавта) и/или дополнительной (размещается на менее защищенной стенке отсека) защиты со специально подобранным защитным материалом. Использование прототипов такой защиты и опыт сопровождения полетов в радиационно опасные периоды уже отработаны специалистами Службы

радиационной безопасности пилотируемых КП в рамках реализации пилотируемых полетов на МКС.

5. Вклад в дозу тяжелых заряженных частиц при полетах к Луне в несколько раз больше, чем для полетов по орбите МКС той же длительности, что увеличивает вероятность неблагоприятных эффектов ГКЛ на когнитивные функции у космонавтов, приводящих к ошибкам в операторской деятельности непосредственно в период полета. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования с учетом большой неопределенности получаемых радиобиологических результатов в экспериментах на животных на ускорителях.

6. Для лунных миссий необходим учет комбинированного эффекта воздействия невесомости, радиации и пониженного магнитного поля (гипомагнитные условия), что на сегодняшний день изучено недостаточно.

7. Пилотируемые лунные полеты с приемлемым уровнем надежности по критерию радиационной безопасности возможны, однако необходимы дальнейшие исследования и разработка особых организационно-технических мер и средств по обеспечению радиационной (и в более широком смысле медицинской) безопасности экипажей.

8. С учетом недостаточности наших знаний о радиобиологических эффектах под действием ТЗЧ от ГКЛ и при мощных событиях СКЛ представляется целесообразным ограничиться на первом этапе длительностью лунных миссий до 1,5 мес. В дальнейшем, по мере накопления данных по медицинскому обеспечению, методам и средствам радиационной защиты, длительность лунных миссий может быть увеличена.

Работа выполнена в рамках базовой НИР РАН № 63.2.

#### Список литературы

1. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные полеты. Радиационный риск для космонавтов (Радиобиологическое обоснование). М., 2009.  
Shafirkin A.V., Grigoriev Yu.G. Interplanetary and orbital flights. Radiation risk for astronauts (Radiobiological justification). Moscow, 2009.
2. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99. № 3. С. 273–280.  
Grigoriev A.I., Krasavin E.A., Ostrovskiy M.A. To the risk assessment of the biological effect of galactic heavy ions in interplanetary flight conditions // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2013. V. 99. № 3. P. 273–280.
3. Cucinotta F, Alp M., Sulzman F, Wang M. Space radiation risks to the central nervous system // Life Sci. in Space Res. 2014. V. 2. P. 54–69.
4. Parihar V.K., Allen B., Tran K.K. et al. What happens to your brain on the way to Mars // Sci. Adv. 2015. № 1. e1400256.
5. Дозы радиации при полете на Луну. URL: <http://ligaspace.my1.ru/news/2010-02-06-217>.  
Doses of radiation during the flight to the Moon. URL: <http://ligaspace.my1.ru/news/2010-02-06-217>.
6. Assessment of Radiation Exposure of Astronauts in Space. ICRP Publication 123. Annals of the ICRP. 42(4). ICRP, 2013.
7. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ОКОКП-2004). Методические указания МУ 2.6.1.44-03-2004. М., 2004.  
Limitation of cosmonauts' irradiation during near-earth space flights (LCINESP-2004). Methodical instructions MI 2.6.1.44-03-2004. Moscow, 2004.
8. McKenna-Lawlor S. Feasibility study of astronaut standardized career dose limits in LEO and the outlook for BLEO // Acta Astronaut. 2014. V. 104. P. 565–573.
9. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) СП 2.6.1.758-99. М., 2009.  
Radiation safety standards (RSS-99/2009) SP 2.6.1.758-99. Moscow, 2009.
10. Шафиркин А.В., Бенгин В.В., Бондаренко В.А. и др. Дозовые нагрузки и суммарный радиационный риск для космонавтов при длительных полетах на ОС «Мир» и Международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2018. Т. 52. № 1. С. 12–23.  
Shafirkin A.V., Benguin V.V., Bondarenko V.A. et al. Dose loads and total radiation risk for cosmonauts in long-term missions to the orbital station «Mir» and the International space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2018. V. 52. № 1. P. 12–23.
11. Stradi A., Szabo J., Inozemtsev K.O. et al. Comparative radiation measurements in the Russian segment of the International Space Station by applying passive dosimeters // Rad. Meas. 2017. V. 106. P. 267–272.
12. Sawyer D.M., Vette J.I. AP-8 trapped proton environment for solar maximum and solar minimum. NSSDC/WDC-A-R&S 76-06. 1979.
13. Vette J.I. The AE-8 trapped electron environment. NSSDC/WDC-A-R&S 1–24. 1991.
14. Кузнецов Н.В., Панасюк М.И. Космическая радиация и прогнозирование сбое- и отказоустойчивости интегральных микросхем в бортовой аппаратуре космических аппаратов // Вопросы атомной науки и техники (ВАНТ). Сер. радиационного воздействия на радиоэлектронную аппаратуру. 2001. Вып. 1–2. С. 3–8.  
Kuznetsov N.V., Panasyuk M.I. Space radiation and prediction of failure and fault tolerance of integrated circuits in the spacecraft onboard equipment // Voprosy atomnoy nauki i tekhniki (VANT). Ser. Effect of radiation on radio electronic equipment. 2001. Is. 1–2. P. 3–8.
15. Dachev T.P., Tomov B.T., Matviichuk Yu.N. et al. An overview of RADOM results for earth and moon radiation environment on «Chandrayaan-1» satellite // Adv. in Space Res. 2011. V. 48. № 5. P. 779–791.

16. *Badhwar G.D., Atwell W., Cash B. et al.* Radiation environment on the «Mir» orbital station during solar minimum // *Ibid.* 1998. V. 22. № 4. P. 501–510.
17. *Mitrofanov I., Malakhov A., Bakhtin B. et al.* Fine resolution epithermal neutron detector (FREND) onboard the ExoMars trace gas orbiter // *Space Sci. Rev.* 2018. e214:86.
18. ISO 15390. Space environment (natural and artificial) – Galactic cosmic ray model (1st edition 2004-06-01) – ISO, 2004.
19. *Badhwar G., O'Neill P.* Galactic cosmic radiation model and its applications // *Adv. in Space Res.* 1996. V. 17. № 2. P. 7–17.
20. *O'Neill P., Badhwar G.* 2010 galactic cosmic ray flux model; revised // *IEEE Transact. on Nucl. Sci.* 2010. V. 57. P. 3148–3153.
21. *Matthia D., Berger T., Mrigakshi A.I., Reitz G.* A ready-to-use galactic cosmic ray model // *Advances in Space Research.* 2013. V. 51. № 3. P. 329–338.
22. *Kuznetsov N.V., Popova H., Panasyuk M.I.* Empirical model of long-time variations of galactic cosmic ray particle fluxes // *J. of Geophys. Res.: Space Phys.* 2017. V. 122. P. 1463–1472. DOI: 10.1002/2016JA022920.
23. *Obridko V., Shelting B.* Anomalies in the evolution of global and large-scale solar magnetic fields as the precursors of several upcoming low solar cycles // *Astron. J. Lett.* 2009. V. 35. № 4. P. 247–252. DOI: 10.1134/S1063773709040045.
24. *Feynman J., Spitale G., Wang J., Gabriel S.* Interplanetary fluence model: JPL 1991 // *J. Geophys. Res.* 1993. V. 98. P. 13281–13294.
25. ГОСТ Р 25645. 165-2001. Лучи космические солнечные. Вероятностная модель потоков протонов. 2001 (разработчик НИИЯФ МГУ).
26. *GOST R 25645. 165-2001.* Cosmic solar rays. Probabilistic model of proton fluxes. 2001 (developer SINP of MSU).
27. *Kim Myung-Hee Y., Hayat M.J., Feiveson A.H., Cucinotta F.A.* Prediction of frequency and expose level of solar particle events // *Health Phys.* 2009. V. 97. № 1. P. 68–81.
28. *Xapsos M.A., Stauffer C., Jordan T. et al.* Model for cumulative solar heavy ion energy and linear energy transfer spectra // *IEEE Transact. on Nucl. Sci.* 2007. V. 54. № 6.
29. *Nymmik R.A.* Probabilistic model for fluences and peak fluxes of solar energetic particles // *Rad. Measur.* 1999. V. 30. № 3. P. 287–296.
30. ISO/TR 18147. Space environment (natural and artificial) – The method of the solar energetic protons fluences and peak fluxes determination – ISO, 2014.
31. *Nymmik R.A.* Averaged energy spectra of peak flux and fluence values in solar cosmic ray events // *Proc. 23rd ICRC. Calgary,* 1993. V. 3. P. 29–32.
32. *Benghin V.V., Makhmutov V.S., Panova N.A. et al.* «Mir» radiation dosimetry results during the solar proton events in September – October 1989 // *Adv. in Space Res.* 1992. V. 12. № 2–3. P. 321–324.
33. *Lobakov A.P., Lyagushin V.I., Panasyuk M.I. et al.* Increase of solar cosmic rays on the «Mir» space station in orbit during September – October 1989 // *Nucl. Tracks and Rad. Measur.* 1992. V. 20. № 1. P. 59–64.
34. *Zil' M.V., Kolomenskiy A.V., Petrov V.M.* Ослабление дозы солнечных космических лучей геомагнитным полем // *Косм. исследования.* 1986. Т. 24. № 6. С. 944–947.
35. *Zil' M.V., Kolomenskiy A.V., Petrov V.M.* The attenuation of the dose of solar cosmic rays by the geomagnetic field // *Kosmicheskie issledovaniya.* 1986. V. 24. № 6. P. 944–947.
36. *Denisov A.N., Kuznetsov N.V., Nymmik R.A. et al.* Assessment of the radiation environment on the Moon // *Acta Astronaut.* 2011. V. 68. P. 1440–1447.
37. ГОСТ 25645.150-90. Лучи космические галактические. Модель изменения потоков частиц. М., 1991.
38. *GOST 25645.150-90.* Galactic cosmic rays. Model of particle flux changes. Moscow, 1991.
39. *Кузнецов Н.В., Ныммик Р.А., Панасюк М.И.* Оценка радиационного риска для космонавтов на Луне // *Косм. исследования.* 2012. Т. 50. № 3. С. 224–228.
40. *Kuznetsov N.V., Nymmik R.A., Panasyuk M.I.* Radiation risk assessment for cosmonauts on the Moon // *Kosmicheskie issledovaniya.* 2012. V. 50. № 3. P. 224–228.
41. *Cucinotta F.A., Hu S., Schwadron N.A. et al.* Space radiation risk limits and Earth – Moon – Mars environmental models // *Space Weather.* 2010. V. 8. S00E09. DOI: 10.1029/2010SW000572.
42. *De Angelis G., Badavi F.F., Clem J.M. et al.* Modeling of the lunar radiation environment // *Nucl. Phys. B (Proc. Suppl.).* 2007. V. 166. P. 169–183.
43. *Reitz G., Berger T., Matthiae D.* Radiation exposure in the Moon environment // *Planetary and Space Sci.* 2012. V. 74. P. 78–83.
44. *Guo J., Zeitlin C., Wimmer-Schweingruber R.F. et al.* Modeling the variations of dose rate measured by RAD during the first MSL Martian year: 2012–2014 // *The Astrophys. J.* 2015. e810:24.
45. *Benton E.R., Benton E.V.* Space radiation dosimetry in low-Earth orbit and beyond // *Nucl. Instr. and Methods in Phys. Res. B* 184. 2001. P. 255–294.
46. *Коломенский А.В., Петров В.М.* К вопросу оценки радиационной опасности от солнечной вспышки 4 августа 1972 года // *Косм. исследования.* 1978. Т. 16. №. 4. С. 535–538.
47. *Kolomenskiy A.V., Petrov V.M.* On the issue of assessing the radiation hazard from a solar flare on August 4, 1972 // *Kosmicheskie issledovaniya.* 1978. V. 16. №. 4. P. 535–538.
48. *Delp M.D., Charvat J.M., Limoli C.L. et al.* Apollo lunar astronauts show higher cardiovascular disease mortality: possible deep space radiation effects on the vascular endothelium // *Sci. Reports.* e6:29901. DOI: 10.1038/srep29901. www.nature.com/scientificreports.
49. *Slaba T.C., Bahadori A.A., Reddell B.D. et al.* Optimal shielding thickness for galactic cosmic ray environments // *Life Sci. in Space Res.* 2017. V. 12. P. 1–15.
50. *Сато Т., Ниита К., Шуршаков В.А. и др.* Оценка ослабления дозы в отсеке космического аппарата при использовании воды как дополнительной защиты // *Косм. исследования.* 2011. Т. 49. № 4. С. 329–334.
51. *Sato T., Niita K., Shurshakov V.A. et al.* Assessment of dose attenuation in the spacecraft compartment using water

as an additional protection // *Kosmicheskie issledovaniya*. 2011. V. 49. № 4. P. 329–334.

46. Kodaira S., Tolochek R.V., Ambrozova I. et al. Verification of shielding effect by the water-filled materials for space radiation in the International Space Station using passive dosimeters // *Adv. in Space Res.* 2014. V. 53. № 1. P. 1–7.

47. Петров В.М., Шуршаков В.А. Радиационно-физические исследования на МКС в период 2001 – 2008 годов: эксперимент «Матрешка-Р» // Медико-биологические исследования на российском сегменте МКС. 2011. Т. 2. С. 389–426.

Petrov V.M., Shurshakov V.A. Radiation-physical studies on the ISS in the period 2001–2008: the «Matreshka-R» experiment // *Medical and biological studies on the Russian segment of the ISS*. 2011. V. 2. P. 389–426.

48. Petrov V.M., Bengin V.V., Shurshakov V.A. et al. Absorbed doses in October – November 2003 onboard the Russian segment of the International Space Station according to the data of radiation control system // *Cosmic Res.* 2006. V. 44. № 2. P. 106–110.

49. Norbury J.W., Schimmerling W., Slaba T.C et al. Galactic cosmic ray simulation at the NASA Space Radiation Laboratory // *Life Sci. in Space Res.* 2016. V. 8. P. 38–51.

50. Timoshenko G.N., Krylova A.R., Paraipana M., Gordeev I.S. Particle accelerator-based simulation of the radiation environment on board spacecraft for manned interplanetary missions // *Rad. Measur.* 2017. V. 107. P. 27–32.

Поступила 14.05.2019

## **RADIATION FACTOR IN LUNAR MISSIONS**

**Orlov O.I., Panasiuk M.I., Shurshakov V.A.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2019. V. 53. № 4. P. 5–18

*Crew safety from ionizing space radiation is one of the aims of biomedical support to lunar missions. Results of International space station dose estimations and experimental data analysis, as well as modeling anticipated doses beyond the Earth's magnetosphere advocate for acceptability of ~1.5 month missions provided the existing dose limits are not exceeded.*

Key words: lunar mission, ionizing radiation, dose measurement, radiation safety.

УДК 613.693+629.786:001.891.57+612.017

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА К УСЛОВИЯМ 370-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Сигалева Е.Э., Мацнев Э.И., Воронков Ю.И., Буйлов С.П., Захарова Л.Н., Кузьмин М.П., Криюшев Е.С., Дегтеренкова Н.В., Смирнов О.А., Степанова Г.П.

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

E-mail: sigaleva@mail.ru

*В статье представлен краткий ретроспективный анализ клинико-физиологических данных о состоянии здоровья добровольцев, принимавших участие в уникальном отечественном эксперименте с 370-суточной антиортостатической гипокинезией (АНОГ-370), проведенном в ГНЦ РФ – Институте медико-биологических проблем МЗ РФ с 1 апреля 1986 г. по 10 апреля 1987 г.*

Ключевые слова: 370-суточная антиортостатическая гипокинезия, наземное моделирование, микрогравитация, добровольцы, медицинский отбор, адаптация к микрогравитации, клинико-физиологическая экспертиза.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 19–27.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-19-27

Как известно, наземное моделирование физиологических эффектов длительного пребывания человека в условиях микрогравитации является важным и перспективным направлением в пилотируемой космонавтике межпланетных полетов. Эти полеты, несомненно, потребуют модификации ряда медицинских требований к функциональному состоянию организма будущих космонавтов – участников межпланетных полетов, совершенствования методов медицинского отбора и подготовки экипажей, разработки новых критериев оценки физического и психофизического состояния их здоровья [1].

Уровень нервно-эмоционального напряжения, физического стресса в продолжительном космическом полете (КП) нередко вызывает те или иные функциональные изменения в деятельности различных органов и систем [2]. Психологический стресс, сопряженный с такими полетами, длительная изоляция членов экипажа в замкнутом пространстве сопровождаются большой психоэмоциональной нагрузкой. В этой связи критерии и требования, предъявляемые к испытуемым-добровольцам, участвующим в экспериментах с наземным моделированием факторов будущих КП, должны учитывать не только физический, психологический и культурный статус членов экипажа, но также и особенности их социальной реадaptации после завершения экспериментальных исследований [3].

Подготовка такого сложного эксперимента, как 370-суточная антиортостатическая гипокинезия (-5<sup>0</sup>), потребовала консолидации усилий многих профильных лабораторий и отделов Института медико-биологических проблем, а также смежных учреждений, принимавших активное участие в реализации данного эксперимента, который проводился в период с 1 апреля 1986 г. по 10 апреля 1987 г. на базе МСЧ-10 МЗ РФ.

### *Организационно-структурные мероприятия по подготовке эксперимента с 370-суточной антиортостатической гипокинезией*

В данном обзоре представлены краткие результаты клинико-диагностических, биохимических, иммунологических и других исследований, проведенных у 10 практически здоровых мужчин-добровольцев, признанных годными к данному уникальному по продолжительности эксперименту на основе решения врачебно-экспертной и биоэтической комиссий Института медико-биологических проблем.

Общие сведения о добровольцах, возрасте, динамике массы их тела в течение эксперимента представлены в табл. 1.

По условиям эксперимента были сформированы 2 экспериментальные группы, по 5 человек в каждой. При формировании групп учитывались антропометрические данные, возраст, исходный уровень минеральной насыщенности различных участков костного скелета (по данным фотонной абсорбциометрии), результаты фоновой оценки физической работоспособности и ортостатической устойчивости.

Предварительный отбор добровольцев на амбулаторном этапе для участия в эксперименте с 370-суточной антиортостатической гипокинезией (АНОГ-370) проводился в течение 1 года. Первичный стационарный этап (клинико-лабораторные исследования, обследования специалистов различного медицинского профиля) прошли более 26 кандидатов. Заключительный этап в условиях стационара клинического отдела ИМБП проводился непосредственно перед началом эксперимента.

Таблица 1

## Общие сведения об испытателях-добровольцах

Группа	Испытатели-добровольцы	№ испытателя	Год рождения	Рост, см	Масса тела, кг
А	А-ев	1	1945	168	63
	А-н	2	1959	176	88
	В-ов	3	1949	200	100
	Г-ин	4	1944	173	77
	С-в	5	1949	179	69
	М ± m			179,2 ± 5,5	79,4 ± 6,6
Б	К-ев	6	1952	186	87
	П-в	7	1951	171	87
	Р-н	8	1956	172	59
	С-ко	9	1946	186	88
	Ю-н	10	1949	182	71
	М ± m			179,4 ± 3,3	78,4 ± 5,8

Таблица 2

## Оценка состояния здоровья добровольцев по итогам медицинского экспертного обследования на этапе первичного отбора

Группа	Добровольцы, № п/п	Особенности состояния здоровья
А	1	Практически здоров
	2	Практически здоров
	3	Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гребень перегородки носа без нарушения функции носового дыхания. Единичный спавшийся наружный геморроидальный узел
	4	Начальные рентгенологические признаки остеохондроза шейного отдела позвоночника. Локальное варикозное расширение вен правой голени без признаков нарушения кровообращения
	5	Начальные явления атеросклероза со склонностью к гипертензивным реакциям
Б	6	Близорукость правого глаза 2D, близорукость левого глаза 3D. Гребень перегородки носа без нарушения функции носового дыхания
	7	Практически здоров
	8	Практически здоров
	9	Единичная желудочковая экстрасистолия
	10	Рентгенологические признаки остеохондроза верхнегрудного отдела позвоночника без клинических проявлений

К фоновому периоду (ФП) эксперимента было допущено 14 добровольцев. Окончательный состав добровольцев (10 человек) определился после первого этапа клиничко-физиологических исследований, включающего проведение различных функциональных нагрузочных тестов, включая оценку переносимости перегрузок на центрифуге (ЦФ).

С разрешения Комиссии по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП все 10 испытателей-добровольцев были допущены к участию в эксперименте. По результатам фонового обследования, переносимости физиологических проб с ортостатическим воздействием, физических нагрузок, спортивного тестирования и исследования исходного уровня минеральной насыщенности различных участков скелета все

добровольцы были разделены на 2 группы (А и В), по 5 человек в каждой группе.

Состав экспериментальных групп и особенности состояния здоровья добровольцев, выявленные на этапе отбора кандидатов для участия в данном эксперименте, представлены в табл. 2.

*Мониторинг состояния здоровья добровольцев в период постельного режима*

Структура исследований в период постельного режима (ПР) была согласована со схемами использования профилактических мероприятий. Каждые 2 месяца (на 60, 120, 180, 240, 300 и 360-е сутки ПР), проводились циклы физиологических исследований, включавших оценку переносимости

ортостатической пробы и пробы с физической нагрузкой на тредбане.

На 120, 240 и 360-е сутки ПР вышеперечисленным тестам предшествовало исследование переносимости перегрузок на ЦФ (максимально до +8,3 Gx). В эти же сроки исследовали состояние структуры костной ткани и проводили биопсию мышц.

Этапным физиологическим исследованиям предшествовало обследование добровольцев в условиях ПР, которое включало оценку переносимости пробы с отрицательным давлением на нижнюю половину туловища (ОДНТ), обследование сердечно-сосудистой системы на базе ВКНЦ АМН СССР, тестирование двигательных качеств различных мышечных групп, физиологические исследования опорно-двигательного аппарата, исследования биохимических параметров крови и мочи, УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря и простаты [4].

Методики проведения обследований и их последовательность были одинаковыми в течение всего периода эксперимента. После перерывов в физических тренировках (ФТ), при смене тренажеров или режимов ФТ проводилась проба с физической нагрузкой лежа на тредбане (эксперимент М-108). Исследования функции органов пищеварения, липидного обмена (кроме исследований по циклограмме) проводились до и после применения целенаправленных средств коррекции.

Все вышеперечисленные исследования были проведены в следующей последовательности: в фоновом периоде, на 7, 15, 30-е сутки и далее в конце каждого месяца АНОГ, а также на 3-й и 60-е сутки восстановительного периода (ВП). Электрокардиограмма (ЭКГ) у некоторых добровольцев по клиническим показаниям регистрировалась чаще. Исследования проводили утром натощак, до проведения функциональных проб.

Проба с физической нагрузкой состояла из «ходьбы» по движущейся ленте тредбана в течение первых 3 мин со скоростью движения 5 км/ч. Начиная с 4-й минуты скорость возрастала до 6 км/ч и далее оставалась постоянной до конца пробы. Длительность проведения пробы определялась самочувствием добровольцев и состоянием ЭКГ [4, 5]. Эхокардиограмму (ЭхоКГ) регистрировали непосредственно перед началом пробы, а также на 1, 5, 10 и 15-й мин после ее окончания.

Ортостатическая проба заключалась в пассивном (на 20 мин) переводе обследуемого из горизонтального в вертикальное положение (+75°). Регистрацию ЭхоКГ проводили перед началом пробы, в горизонтальном положении добровольца: на 1–2, 5, 10 и 15-й минутах ортопробы и на 1–2-й минутах после его возвращения в горизонтальное положение.

Радиоизотопные исследования обмена железа и кроветворной функции костного мозга были

проведены на базе 6-й клинической больницы г. Москвы на 92, 96, 260 и 332-е сутки ПР. При этом на 260-е сутки, с использованием радиоизотопных методов, была проведена оценка эффективности компенсирующего костюма «Каркас». Радиоизотопные исследования состояния жидкостных сред организма проводились на 52, 172 и 344-е сутки периода ПР.

На завершающем этапе эксперимента в связи с необходимостью проведения дополнительной серии исследований на центрифуге (в соответствии с Дополнением к программе эксперимента от 30.03.87 г.) и для сохранения преемственности циклограммы ПР у добровольцев был продлен на 10 сут.

В этот период у 4 добровольцев была проведена серия исследований на переносимость перегрузок на ЦФ до +12 Gx (4, 5, 6 и 7-й добровольцы), определение содержания кальция в различных участках костного скелета на базе НИИМР в г. Обнинске и биопсия гребня подвздошной кости.

Медицинский контроль в эксперименте осуществлялся путем ежедневного осмотра добровольцев терапевтом отделения МСЧ № 10, дежурным врачом, регулярными обследованиями специалистами клинического отдела ИМБП (терапевтом, кардиологом, хирургом, невропатологом, окулистом, оториноларингологом).

Согласно циклограмме, проводилась динамическая регистрация ЭКГ, ФКГ, ПКГ, УЗИ, выполнялись клинические анализы крови и мочи. По показаниям проводились также консультации специалистами другого клинического профиля.

#### *Анализ заболеваемости в эксперименте*

Структура заболеваемости и частота заболеваний наблюдавшихся у добровольцев в эксперименте представлена в табл. 3.

#### *Общие реакции организма*

Среди индивидуальных реакций добровольцев при проведении медицинских проб и манипуляций (катетеризация локтевой вены, введение фармакологических препаратов) чаще отмечались осложнения в виде подкожных гематом. При венепункции и катетеризации кубитальной вены подобные осложнения наблюдались в фоновом периоде, во время АНОГ и в реадаптационном периоде практически у всех добровольцев. Для их лечения использовали полуспиртовые компрессы, мазевые аппликации, содержащие гепарин.

Воспалительные инфильтраты мягких тканей после пункционной пробы костной ткани (из области крыла подвздошной кости) наблюдались у 4 человек. У 3 из них (у 5, 6 и 8-го добровольцев) эти осложнения имели место при проведении первой костной пункции (в начальный период АНОГ), причем

**Функциональные нарушения и заболевания у добровольцев в период 360-суточной АНОГ**

Наименование патологии	Число случаев
Подкожные гематомы	10
Воспалительные инфильтраты мягких тканей в области костной пункции	4
Выраженные реакции на введение инсулина	2
Пирогенные реакции при внутривенных введениях препаратов	1
Аритмогенный эффект во время в/в кальциевой нагрузки	1
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	1
Выраженные нарушения сердечного ритма	1
Острые респираторные заболевания	7
Воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек:	7
– кожные заболевания	2
– фурункул наружного слухового прохода	1
– наружный отит	1
– конъюнктивит	1
– мейбомит	2
– острый гастроэнтерит	1
Тромбоз наружного геморроидального узла	1
Заболевания периферической нервной системы:	
– межреберная невралгия	1
– пояснично-крестцовый радикулит	1
Артралгия височно-челюстного сустава	1
Бородавка пальца	1
Выраженные астенические и дистонические проявления	5

у 8-го добровольца при этом регистрировалась общая реакция в виде субфебрильной температуры. У 9-го добровольца воспалительный инфильтрат значительного размера образовался в результате пункции костной ткани, проведенной через 4 мес от начала АНОГ. Для лечения указанных осложнений применяли повязки с мазью Вишневского, проводили и физиотерапевтическое лечение с хорошим терапевтическим эффектом.

Общие реакции организма на введение инсулина наблюдались у 2 добровольцев. У 4-го добровольца при проведении инсулиновой пробы (подкожное введение 14 единиц инсулина) через 1,5 мес от начала АНОГ наблюдалась реакция в виде чувства жара, гиперемии лица, сужения зрачков, влажности кожных покровов, АД снизилось до 82/50 мм рт. ст., уровень глюкозы крови – до 43 мг%.

В фоновом периоде у 7-го добровольца при определении чувствительности к инсулину (в/к проба) была отмечена индивидуальная гиперергическая реакция, в связи с чем данная проба у него не проводилась.

В табл. 2 представлены данные о функциональных изменениях и заболеваниях в эксперименте с 360-суточной АНОГ.

Пирогенная реакция на в/в введение изотопа железа на физиологическом растворе наблюдалась у 8-го добровольца за 1 мес до окончания АНОГ, и характеризовалась выраженным ознобом, повышением температуры тела до 39 °С. Данное состояние было купировано в/в введением супрастина и дексана.

*Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем*

Другая группа заболеваний была обусловлена длительным пребыванием добровольцев в условиях антиортостатической гипокинезии. Среди них следует особо выделить развитие тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии у 1-го добровольца из 1-й группы на 112-е сутки АНОГ, потребовавшей прекращения его участия в эксперименте и госпитализации в кардиологическое отделение для последующей интенсивной терапии.

Согласно хронологии событий, на 112-е сутки АНОГ у данного добровольца внезапно появились боли в грудной клетке с иррадиацией в левое плечо, усиливающиеся при дыхании. Объективно отмечалась бледность кожных покровов, тахикардия до 100–107 уд/мин, при аускультации легких прослушивались рассеянные мелкопузырчатые хрипы, отмечалось психомоторное возбуждение.

В анализах крови был отмечен лейкоцитоз до 19 000, СОЭ до 48 мм/ч, появление С-реактивного белка +++++, повышение уровня фибриногена до 5 г/л. На ЭКГ (лежа в покое) у него имел место небольшой подъем сегмента ST в отведениях V3-6. В последующие 2 дня наблюдалась тенденция к снижению АД.

30.07.86 г. у добровольца внезапно развился коллапс (АД 50/0 мм рт. ст.), возрастание СОЭ до 55 мм/ч, тенденция к повышению уровня протромбина, фибриногена до 7,0 г/л, небольшое увеличение содержания сывороточного железа.

Консилиум специалистов расценил данное осложнение у добровольца как последствие

тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, и он на 114-е сутки АНОГ был выведен из эксперимента. Дифференциальный диагноз проводился с рядом urgentных заболеваний: инфарктом миокарда (ИМ), расслаивающей аневризмой аорты (РАА), спонтанным пневмотораксом, пневмонией и плевритом, сердечной и бронхиальной астмой.

Отклонить диагноз ИМ позволили указания об отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) и приступов стенокардии в анамнезе, а также данные переносимости физической нагрузки на тредбане и велоэргометре, нормальные показатели КФК, КФК МВ, АСТ, миоглобина, отсутствие патологических зубцов Q и изменений конечной части желудочкового комплекса по «ишемическому типу» при ЭКГ-исследовании.

Отвергнуть РАА позволило отсутствие характерного болевого синдрома, симптомов острого кровотечения, отрицательные результаты ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки.

Предположительный диагноз очаговой плевропневмонии в 1-е сутки заболевания в связи с наличием болевых ощущений в области грудной клетки и выслушиванием влажных мелкопузырчатых хрипов был снят после рентгенологического исследования легких, показавшего отсутствие типичных изменений в легочных полях и плевральной полости.

Исключить сердечную и бронхиальную астму у добровольца позволили данные анамнеза, характер одышки, отсутствие болевого синдрома и результаты рентгенографии, а также нормальные показатели ЭхоКГ и функции внешнего дыхания.

Лечение добровольца проводилось с помощью прямых и непрямых антикоагулянтов под контролем показателей свертывающей системы крови. Быстрая динамика процесса на фоне лечения, исчезновение клинических признаков тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии показали правильность установленного диагноза. После стационарного и последующего реабилитационного лечения наступило полное выздоровление.

Выраженные нарушения сердечного ритма были зарегистрированы у 3-го добровольца из 1-й группы, начиная со 2-го месяца эксперимента, в виде частой политопной желудочковой экстрасистолии, эпизодов аллоритмии в покое (после кальциевой нагрузки) и при функциональных нагрузочных пробах. У данного добровольца на протяжении основного периода гипокинезии регистрировались прогностически неблагоприятные нарушения ритма сердца, в связи с чем проводилась медикаментозная коррекция. Впервые нарушения сердечного ритма были отмечены у него через 45 сут пребывания в условиях АНОГ, когда при проведении пробы с физической нагрузкой были зарегистрированы частые политопные желудочковые экстрасистолы, из-за чего проба на тредбане была досрочно прекращена.

При биохимическом исследовании крови была выявлена выраженная гипокалиемия. С 50-х суток периода гипокинезии доброволец начал получать оротат калия, а в состав рациона питания были введены продукты, богатые калием. Однако желудочковая экстрасистолия периодически возникала как при проведении функциональных нагрузочных проб, так и в покое.

21.07.1986 г. (через 3,5 мес от начала АНОГ) после в/в введения 100 мл 5%-ного раствора глюконата кальция доброволец пожаловался на сердцебиение. На ЭКГ была зарегистрирована частая желудочковая экстрасистолия (периодически по типу аллоритмии). При 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ было зарегистрировано до 140 политопных желудочковых экстрасистол в час, периоды аллоритмии и наджелудочковые экстрасистолы. С 30.07.1986 г. добровольцу был назначен препарат из группы антагонистов кальция (коринфар в дозе 40 мг и панангин). Ему были отменены запланированные по циклограмме физические тренировки и функциональные пробы.

После улучшения клинической картины доброволец был допущен к физическим тренировкам с ограничениями объема нагрузки под контролем ЭКГ. Постоянно возрастающие физические нагрузки, повышенное потребление калия с пищей, медикаментозная терапия привели к значительному урежению частоты нарушений сердечного ритма, повышению уровня калия в крови. Препарат коринфар был отменен, и доброволец был допущен к функциональным пробам в конце 6-го месяца ПР, которые были им перенесены с удовлетворительным результатом.

Однако в начале 7-го месяца ПР после перенесенного острого респираторного заболевания эпизоды нарушений сердечного ритма вновь повторились. 30.10.1986 г. в течение суток было зарегистрировано 119 политопных желудочковых экстрасистол. С 05.11.1986 г. данному добровольцу был назначен кордарон (в течение 2 нед по 600 мг в день с переходом на поддерживающую дозу 400 мг в день). На фоне приема данного препарата наблюдалось практически полное подавление желудочковой эктопической активности в покое и при проведении функциональных нагрузочных проб. После его отмены экстрасистолия вновь возобновилась, однако дальнейший прием препарата обеспечил достижение быстрого (в течение 2–3 дней) полного терапевтического эффекта. Общая продолжительность приема кордарона составила около 3 мес. Побочных эффектов от приема препарата не было зарегистрировано. Не отмечалось также отрицательных гемодинамических сдвигов и ухудшения переносимости функциональных нагрузочных проб. Сохранялась рекомендация постоянного повышенного потребления калия (в основном за счет натуральных продуктов) в течение всего периода ПР.

На основании клинико-лабораторных данных консилиум специалистов исключил наличие органического заболевания сердца как причины выявленных нарушений сердечного ритма. После проведения активной антиаритмической терапии нарушения ритма были практически полностью купированы, что позволило данному добровольцу в дальнейшем в полном объеме провести всю программу эксперимента.

#### *Вирусные и другие инфекционные заболевания*

Острые респираторные заболевания были зарегистрированы у 7 добровольцев (у 3 человек – в 1-й группе и у 4 человек – во 2-й группе), причем большинство из них болели повторно. Всего у 7 человек было зарегистрировано 17 случаев заболевания продолжительностью от 2 до 20 дней. Заболевания протекали по типу ринита, фарингита, трахеита. Чаще всего они протекали в легкой форме, сопровождались фебрильной и субфебрильной температурой. Общее количество дней болезни составило 62 дня, при этом на 1-группу добровольцев пришлось 18 дней, на 2-ю – 44 дня болезни.

В 1-й группе дни болезни у добровольцев равномерно распределялись по полугодиям АНОГ (11 дней в первой половине и 7 дней во второй половине).

Во 2-й группе преобладала заболеваемость во второй половине АНОГ, что в основном было обусловлено заболеванием 10-го добровольца (20 дней во второй половине эксперимента).

Для лечения острых респираторных заболеваний применялись традиционные средства: горячее питье, горчичники, отхаркивающие и жаропонижающие препараты. Эпизодически назначались сульфаниламидные препараты и анальгетики.

Среди других заболеваний следует выделить развитие артралгии левого височно-челюстного сустава у 6-го обследуемого за 1,5 мес до окончания АНОГ. Доброволец предъявлял жалобы на умеренную болезненность в области левого височно-челюстного сустава при открывании рта, жевании. Отмечалась легкая болезненность при пальпации данной области. Описанные явления сохранились в течение 1 нед и были купированы коротким курсом приема индометацина.

Воспалительные заболевания кожных покровов в виде раздражений кожи в подмышечных впадинах и множественных одиночных высыпаний на спине и груди в начальном периоде АНОГ были отмечены у 4-го и 5-го добровольцев. Проведение гигиенических мероприятий, обработка гнойничковых элементов йодной настойкой, бриллиантовым зеленым привели к быстрому излечению.

У 7-го добровольца через 2 нед от начала АНОГ образовался фурункул в переднем отделе слухового прохода слева с явлениями наружного отита.

После закладывания в наружный слуховой проход марлевой турунды с борным спиртом воспалительные явления были купированы в течение 3–4 дней.

Наличие бородавки на коже ладонной поверхности левой кисти размером 0,5 x 0,4 см через 1,5 мес от начала АНОГ было отмечено у 5-го добровольца, что сопровождалось болью при физических тренировках с использованием эспандера. Кератолитическая терапия 30%-ной ацетилсалициловой мазью привела к излечению в течение 10 дней.

#### *Состояние пищеварительной системы*

В фоновом периоде патологических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта выявлено не было, за исключением 9-го добровольца, имевшего по данным УЗИ, признаки жировой инфильтрации ткани печени и небольшое увеличение поджелудочной железы. У этого же добровольца отмечалось небольшое увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) сыворотки крови. У 5-го добровольца имелся единичный наружный спавшийся геморроидальный узел.

В начальном периоде АНОГ у всех добровольцев отмечалась тенденция к запорам, затруднения при дефекации из-за плотной консистенции каловых масс. При пальпации живота определялась спазмированная, а у некоторых испытуемых-добровольцев – болезненная левая половина толстого кишечника. У 1, 3, 5 и 7-го добровольцев эпизодически отмечалось появление нескольких капель свежей крови в каловых массах, что было обусловлено травматизацией аноректальной зоны толстой кишки плотными каловыми массами. Описанная симптоматика послужила основанием к проведению диагностической ректороманоскопии, при которой у 3-го и 7-го добровольцев были диагностированы признаки хронического геморроя (множественные внутренние геморроидальные узлы), эрозированный внутренний геморроидальный узел у 7-го добровольца. Для лечения и профилактики запоров было рекомендовано обогащение диеты растительной клетчаткой, прием слабительных средств, использование ректальных свечей с ксероформом, анестезином, красавкой.

У 5-го добровольца через 6,5 мес от начала АНОГ был диагностирован тромбоз наружного геморроидального узла (последний был напряжен, синюшного цвета, размером 2 x 2 см). Ему были назначены лечебные ректальные свечи, гепариновая мазь на область узла, ванночки с раствором ромашки. Воспалительные явления удалось полностью купировать в течение 7 дней.

Седьмой доброволец, начиная с 240-х суток АНОГ, предъявлял жалобы на периодически возникающую тяжесть в эпигастральной области, в связи с чем была проведена эзофагогастродуоденоскопия,

выявившая эндоскопические признаки атрофического антрального гастрита. Нельзя было исключить хроническое и бессимптомное течение этого заболевания. После терапии препаратами гастрофарм и альмагель клинические симптомы заболевания были полностью купированы.

У 5-го добровольца через 2,5 мес от начала АНОГ развился острый гастроэнтерит в виде болей в области живота, метеоризма, тошноты, отрыжки, повторного жидкого стула, повышения температуры тела до 37,5–38,2 °С. При лечении интестопаном (по 2 т. 3 раза в день) и бисептолом (1 т. 3 раза в день) заболевание закончилось полным выздоровлением в течение нескольких дней.

На протяжении всего периода АНОГ пальпаторно и перкуторно увеличение печени не было отмечено ни у одного из добровольцев.

Вместе с тем по результатам УЗИ органов брюшной полости было зарегистрировано умеренное увеличение размеров левой доли печени у всех обследуемых, а у 6-го и 10-го добровольцев отмечалось небольшое увеличение головки поджелудочной железы. По мнению специалистов, наиболее вероятной причиной этих изменений явилось перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении.

#### *Состояние центральной и периферической нервных систем*

При клинико-неврологическом обследовании в фоновом периоде в неврологическом статусе патологических изменений у добровольцев не было отмечено. Обследуемые в 1-й группе субъективно перенесли «острый период адаптации» к АНОГ легче, чем добровольцы 2-й группы.

В неврологическом статусе добровольцев 1-й группы было отмечено легкое оживление сухожильных и периостальных рефлексов. У 4-го добровольца на фоне физических перегрузок в начальном периоде АНОГ появились нерезкие боли в области поясницы с иррадиацией по задней поверхности бедра, что было расценено как умеренные проявления пояснично-крестцового радикулита. После кратковременного прекращения физических тренировок и местного применения раствора анестезина, ментола и новокаина данные явления были купированы и не возобновлялись.

У 3-го добровольца в течение 2 дней в первой половине АНОГ отмечались боли во 2-м межреберном промежутке слева, болезненность при пальпации данной области. Обнаруженные явления были расценены как миофасциальный синдром передней грудной клетки. Использование массажа данной области привело к быстрому положительному эффекту.

В неврологическом статусе добровольцев 2-й группы наблюдались симптомы астенизации,

общего утомления, снижения интереса к происходящим событиям. Со стороны черепно-мозговых нервов патологических изменений не было отмечено. У большинства добровольцев отмечалось оживление сухожильных и периостальных рефлексов. Симптомы вегетативной дисфункции наблюдались у всех лиц этой группы в виде дистального гипергидроза, гиперемии, разлитого, стойкого красного дермографизма. У 10-го добровольца признаки дисбаланса в вегетативной регуляции были более выраженными, чем у остальных обследуемых.

Выраженные астенические и дистонические проявления отмечались по ходу проведения эксперимента у 10-го добровольца, неоднократно предъявлявшего жалобы на периодически возникающую слабость, дурноту, подташнивание, головную боль, в связи с чем он неоднократно принимал анальгетики. Через 6 мес от начала АНОГ у данного добровольца развилось состояние по типу вегетативно-сосудистого криза с головной болью, тошнотой, повышением АД до 150/100 мм рт. ст. После внутримышечной инъекции папаверина и дибазола данное состояние было купировано в течение 1,5 ч и более не повторялось до конца эксперимента.

Редкие явления общего дискомфорта, слабости и эпизоды головной боли наблюдались также у 3, 5, 7 и 8-го добровольцев. Важно отметить, что вышеописанные проявления регистрировались главным образом в первую половину АНОГ.

#### *Состояние зрительной системы*

Всем добровольцам до и после АНОГ проводились осмотр глаз, определение остроты зрения, рефракции, биомикроскопия, офтальмоскопия в прямом виде с помощью электрического офтальмоскопа ОР-2, измерение внутриглазного давления тонометром Маклакова, офтальмодинамометрия с расширенными зрачками. Во время АНОГ проводились (по циклограмме) осмотр глаз, офтальмоскопия, офтальмодинамометрия, измерение внутриглазного давления.

При офтальмологическом обследовании до АНОГ у испытуемых 1-й группы патологии со стороны глаз не было выявлено, за исключением 2-го добровольца, у которого был обнаружен старый хориоретинальный очаг левого глаза.

Из испытуемых 2-й группы у 7-го добровольца было зарегистрировано легкое раздражение глаз под влиянием яркого света, у 8-го испытуемого – близорукость OD: 2.0D и близорукость OS: 3.25D, у 9-го испытуемого отмечался себорейный мейбомит, а у 10-го испытуемого – простой близорукий астигматизм левого глаза в 1.5D.

В первые 2–3 сут АНОГ у добровольцев обеих групп отмечались умеренно выраженные одутловатость век, инъекция сосудов конъюнктивы глазных яблок, легкое увеличение калибра вен сетчатки, умеренное

повышение диастолического давления крови в центральной артерии сетчатки. Данные симптомы являлись свидетельством адекватной реакции сосудов глаз на перераспределение жидких сред организма в условиях АНОГ в краниальном направлении. В последующие 3–5 сут эти изменения уменьшились или практически полностью исчезли. Внутриглазное давление колебалось в пределах нормы, с тенденцией к его повышению в глазу той стороны, на которой длительное время лежал доброволец.

У 5-го добровольца на 306-й день АНОГ было отмечено развитие мейбомита верхнего века правого глаза. У 9-го добровольца на 52-й день АНОГ развилось обострение себорейного мейбомита обоих глаз. У 8-го добровольца на 32-й день АНОГ было зарегистрировано раздражение конъюнктивы обоих глаз. Эти явления были связаны, по-видимому, с изменением иммунологической реактивности организма испытуемых. Местное лечение, витаминотерапия привели к купированию воспалительных проявлений.

После АНОГ у всех добровольцев состояние органа зрения не отличалось от исходного и не требовало лечебных мероприятий. Следует отметить лишь умеренное увеличение ортоклиностатического индекса – разницы в уровне диастолического давления крови в центральной артерии сетчатки в положении сидя и в положении лежа – за счет более низкого давления в центральной артерии сетчатки в положении сидя. Эти данные свидетельствуют о снижении адаптации кровообращения глаза к ортостатическому воздействию. При обследовании через 1 мес после АНОГ ортоклиностатический индекс диастолического давления в центральной артерии сетчатки не отличался от исходного.

Реакция сосудов глаза при годовом пребывании в условиях АНОГ была типичной для здоровых лиц среднего возраста. Обострение заболеваний, в частности мейбомита, имело место и до АНОГ, но протекало в стертой форме.

#### *Состояние ЛОР-органов*

Клиническое состояние ЛОР-органов оценивалось общепринятыми методами опроса, экзо- и эндоскопии согласно циклограмме и по мере возникновения жалоб и симптомов заболеваний у испытуемых-добровольцев. В фоновом периоде никто из добровольцев не имел заболеваний ЛОР-органов. У 4-го и 5-го добровольцев были отмечены особенности в виде гребня перегородки носа без функциональных нарушений. Склонность к повышенному серообразованию с многократным образованием серных пробок наружных слуховых проходов была отмечена в анамнезе у 9-го добровольца.

Наблюдавшиеся в течение первых нескольких суток АНОГ у большинства добровольцев изменения носили функциональный характер и были

обусловлены гемодинамическими сдвигами, характерными для острого периода адаптации к условиям антиортостатической гипокинезии. Они отмечали периодическую заложенность носа и ушей преимущественно на стороне лежания, изменение тембра голоса, ощущение прилива крови к голове.

Объективно при эндоскопии наблюдались признаки вазомоторных изменений слизистой носа, в меньшей степени – слизистой оболочки гортаноглотки. В последующем у 7 добровольцев в различные сроки АНОГ регистрировались умеренно выраженные симптомы воспалительных заболеваний ЛОР-органов (риниты, ринофарингиты, наружный отит). Последние купировались в течение нескольких дней после проведения местного противовоспалительного лечения (сосудосуживающие препараты в нос, полоскание горла раствором фурацилина или соды, борный спирт на турунде в ушной проход, согревающие компрессы).

Таким образом, функциональные изменения ЛОР-органов отмечались в основном в остром периоде адаптации к условиям АНОГ. Зарегистрированные заболевания ЛОР-органов не отличались существенно по частоте возникновения, характеру и тяжести от наблюдаемых в общей популяции мужчин соответствующего возраста в общеклинической практике.

#### *Выводы*

1. Проведенный клинико-физиологический анализ заболеваемости и функциональных нарушений, отмеченных у добровольцев в эксперименте АНОГ-370, свидетельствует о том, что наиболее значимой клинической патологией, зарегистрированной у добровольцев в этих условиях, являлось развитие тромбозмболии мелких ветвей легочной артерии и эпизоды нарушения сердечного ритма у отдельных добровольцев.

2. Факт повышенного риска тромбозмболических осложнений при длительном постельном режиме хорошо известен из клинической практики. В этой связи при планировании будущих продолжительных КП профилактике развития этих осложнений необходимо уделить особое внимание.

3. Гемодинамические изменения, сопутствующие продолжительной антиортостатической гипокинезии (нарушения электролитного баланса, свертывающих и антисвертывающих свойств крови, эмоциональный стресс), являются провоцирующими факторами, предрасполагающими к развитию описанных нарушений ритма сердца.

4. Ограниченная численность добровольцев не позволила выявить достоверных различий в частоте отдельных нозологических форм функциональных нарушений и заболеваний в различных группах добровольцев в данном исследовании.

5. Медико-биологические исследования, проведенные в эксперименте АНОГ-370, задолго до осуществления планомерных продолжительных пилотируемых КП на МКС позволили усовершенствовать систему медицинского отбора и подготовки космонавтов, способы и методы медицинского контроля за состоянием здоровья космонавтов в полете (с акцентом на состояние сердечно-сосудистой системы), укомплектовать состав бортовой медицинской укладки эффективными средствами для оказания экстренной медицинской помощи в полете.

факторов сердечно-сосудистого риска у космонавтов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 2. С. 28–30.

*Buylov S.P., Voronkov Yu.I., Stepanova G.P., Filatova L.M.* Prognostic value of some cardiovascular risk factors in cosmonauts // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2016. V. 50. № 2. P. 28–30.

5. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Функциональные пробы в кардиологии. М., 2007.

*Aronov D.M., Lupanov V.P.* Functional tests in cardiology. Moscow, 2007.

Поступила 13.11.2018

### Список литературы

1. *Моруков Б.В.* Регуляция минерального обмена в условиях длительной гипокинезии и космического полета: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.

*Morukov B.V.* Regulation of mineral metabolism in prolonged hypokinesia and space flight: Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk. Moscow, 1999.

2. *Ушаков И.Б., Воронков Ю.И., Бухтияров И.В. и др.* Ретроспективный анализ состояния здоровья космонавтов после участия в космических полетах // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 2. С. 14–19.

*Ushakov I.B., Voronkov Yu.I., Bukhtiyarov I.V. et al.* Retrospective health assessment of cosmonauts after participation in space flights // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2016. V. 50. № 2. P. 14–19.

3. *Буйлов С.П., Воронков Ю.И.* Некоторые особенности медицинского отбора и медикаментозной коррекции у участников космических полетов // *Железнодорожная медицина.* 2007. № 11. С. 66–70.

*Buylov S.P., Voronkov Yu.I.* Some features of the medical screening and pharmacotherapy of space flights participants // *Zheleznodorozhnaya meditsina.* 2007. № 11. P. 66–70.

4. *Буйлов С.П., Воронков Ю.И., Степанова Г.П., Филатова Л.М.* Прогностическое значение некоторых

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL ADAPTATION OF HUMAN ORGANISM TO 370-DAY BED REST

**Sigaleva E.E., Matsnev E.I., Voronkov Yu.I., Builov S.P., Zakharova L.N., Kuzmin M.P., Kriushev E.S., Degterenkova N.V., Smirnov O.A., Stepanova G.P.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).* 2019. V. 53. № 4. P. 19–27

*The article presents a short retrospective analysis of clinical and physiological data of volunteered subjects in the IBMP-based 370-day bedrest study conducted from April 1, 1986 till April 10, 1987.*

Key words: 370-day bed rest, ground modeling, microgravity, volunteered subjects, medical selection, adaptation to microgravity, clinical and physiological investigations.

УДК 612.825.1

## КОНТРОЛЬ ТРАЕКТОРИЙ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫХ ДВИЖЕНИЙ РУКИ

Бадаква А.М.<sup>1</sup>, Миллер Н.В.<sup>1</sup>, Зобова Л.Н.<sup>1</sup>, Роцин В.Ю.<sup>1, 2</sup>

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

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

E-mail: ambadakva@mail.ru

Цель обзора – анализ современного представления о контроле целенаправленных движений руки у обезьян и человека, необходимого для адекватной оценки влияния опорной разгрузки с помощью водной иммерсии по уровень шеи у обезьян *Macaca mulatta* на состояние нейронов областей коры мозга, участвующих в управлении движениями руки, по изменениям характеристик траекторий движения компьютерного курсора к периферической мишени. Многочисленные исследования были проведены с использованием двухступенчатых задач, когда в последовательность одноступенчатых задач движения руки обезьяны к периферической мишени включаются непредсказуемые скачки начального положения мишени, требующие изменения траектории движения руки с помощью корректирующих воздействий механизмов коры мозга. Установлено, что у обезьяны и человека планирование, выполнение и коррекция целенаправленных движений руки осуществляются в основном париетальной, дорзальной премоторной и первичной моторной областями коры, образующими взаимосвязанную парието-фронтальную нейрональную сеть. В обзоре приведены латентные периоды и кинематические параметры движений руки во время их онлайн-коррекции при различных характеристиках экспериментальной задачи. Описаны нейрофизиологические процессы в задействованных областях коры, полученные с помощью регистрации одиночных нервных клеток у обезьян. Сделаны выводы, что степень участия различных областей парието-фронтальной системы в управлении движениями руки к цели не является фиксированной и в значительной мере зависит от конкретных параметров задачи; сложные и требующие вычислений планирование и выполнение движения руки управляются фронтальным путем, тогда как париетальный путь, вероятно, является альтернативным и более быстрым для приведения в действие простых планов.

Ключевые слова: онлайн-коррекция траектории руки, двухступенчатое движение руки, *Macaca mulatta*, парието-фронтальная система, париетальная кора, дорзальная премоторная область коры, первичная моторная кора.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 28–37.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-28-37

Исследования в космических полетах (КП) и наземных модельных экспериментах с опорной разгрузкой показали выраженное влияние микрогравитации на организм, в частности, на кору головного мозга [1]. Расширение этих знаний для создания профилактических средств является чрезвычайно важным, особенно с точки зрения перспективы длительных межпланетных полетов.

Ранее нами было обнаружено заметное влияние 5-часовой опорной разгрузки с помощью водной иммерсии по уровень шеи на качественное изменение траекторий перемещения компьютерного курсора, управляемого обезьяной с помощью джойстика, при переводе курсора из центра экрана на периферическую мишень, что могло быть следствием изменения состояния нейронов областей коры мозга, участвующих в управлении движениями руки. Адекватный анализ полученных результатов возможен лишь на основе современных представлений о контроле целенаправленных движений руки, изложение которых является целью обзора.

В осуществлении моторного поведения участвуют главным образом 3 области коры головного мозга: первичная моторная кора (M1), премоторная кора (PM) и постериорная париетальная кора (PPC) [2].

Эксперименты с применением электрической стимуляции выявили соматотопическую организацию первичной моторной коры [3]: стимуляция медиальных участков вызывает движения ноги и стопы, более латеральных последовательно расположенных участков – движения руки, кисти, пальцев, мимику лица и движения языка, т.е. все участки тела человека спроецированы в области M1 как бы вверх ногами. Карты моторных представлений, отражающие организацию M1, обычно основаны на использовании коротких серий низкоамплитудных импульсов электрического тока, подводимых с помощью микроэлектродов, кончики которых располагаются достаточно близко к пирамидальным нейронам пятого слоя. При этом вызываются еле заметные кратковременные движения с участием малого количества мышц. Использование для стимуляции высоких уровней тока в течение большего

времени вызывает более сложные движения, но моторная карта может быть создана на основе параметров первого из возникающих движений. Такие карты как M1 лишь грубо соматотопичны [3]. Так, например, у приматов в M1 в области представительства руки движения пальцев могут быть вызваны в разных местах – соседствующих не только с зоной представительства кисти, но и с зоной, где последовательно вызываются движения локтя и плеча.

Премоторная область, хотя и меньшая по размеру, с более сжатыми представительствами, также имеет несмежные зоны, стимуляция которых вызывает одни и те же движения. Дорзальная и вентральная премоторные области, PMd и PMv, наиболее исследованы и наиболее существенны с точки зрения организации париетально-фронтальных сенсомоторных сетей [4]. При пороговых уровнях тока кратковременная стимуляция PMd и PMv вызывает простые дискретные движения, подобные вызываемым в M1, но при более высоких уровнях тока. Эти области несколько отличаются соматотопически: в PMd движения задней, передней конечностей и лица представлены в дорзовентральной последовательности, а в PMv движения передней конечности, лица и рта представлены в большей степени от дорзоростральной к вентроростральной последовательности. Однако, как и M1, эти премоторные области не имеют точной соматотопии, и различные типы движений, как правило, вызываются из близко расположенных мест стимуляции. Более того, по-видимому, PMd и PMv, так же как и M1, имеют больше функциональных зон для более сложных движений.

Дополнительная моторная область (SMA) представляет движения тела от нижней конечности до лица в каудоростральной кортикальной последовательности [5]. Движения, вызываемые стимуляцией SMA при близких к порогу уровнях тока, часто ограничиваются одной мышцей или одним суставом, как и в M1.

Постериорная париетальная кора традиционно рассматривалась как типичная ассоциативная кора, важная для пространственного внимания и мультисенсорной интеграции в создании единой карты, выход которой переключается на фронтальную долю для управления движением [6]. Прогресс в нейрофизиологии и нейроанатомии выявил наличие различных функциональных зон в PPC в противовес представлению о гомогенности этой области, создающей единое унифицированное сенсорное представительство [7]. Более того, было показано, что PPC вовлекается в планирование движения в нескольких различных контекстах [8]. По-видимому, PPC состоит из мозаичных интенциональных карт (карт планирования движения), каждая из которых считается специализированной для различных видов

движения определенной части тела [7]. Недавние достижения подтвердили, что индивидуальные эффектор-специфичные зоны являются гетерогенными [9] с иерархической организацией различных подразделений, с предпочтением одного и того же эффектора [10], показывая тем самым, что некоторые зоны PPC вовлекаются в сенсомоторную интеграцию на множестве уровней, вместо того чтобы функционировать параллельно внутри плоской интенциональной карты. Наиболее связанными с целенаправленными движениями руки являются 2 структуры PPC: париетальный «Рич» регион (PRR) и дорзальная область 5 (область 5d).

PRR первоначально был определен как область, лежащая медиорострально от латеральной интрапариетальной области (LIP) и включающая в себя несколько клеточно-структурных зон, клетки которых более активны при целенаправленных движениях (дотягивающихся движениях) руки, чем при саккадических движениях глаз [11]. Обратимая инактивация PRR у обезьян вызывает потерю целенаправленных движений руки. Планирование целенаправленных движений руки в PRR включает в себя не только расположение целей или конечных точек движений, но также и кинематические характеристики высокого уровня, такие, как траектории движения [12], таким образом поддерживая точку зрения, что траектории движения формируются геометрически, т.е. независимо от физических моторных команд [13].

Область 5d, которая расположена каудально по отношению к первичной соматосенсорной коре (S1) и медиально по отношению к интрапариетальной борозде (IPS), вовлекается в представление пространственной информации о конечностях и в управление целенаправленными движениями руки [14, 15]. Она получает основные кортикальные входы от S1 [16] и реципрокно взаимосвязана с первичной и премоторной корой [17]. В сравнении с первичной и премоторной корой область 5d, по-видимому, вовлекается в управление мышечно-скелетной динамикой не напрямую: она, вероятно, нечувствительна к внешней силовой нагрузке и кодирует кинематику движения вместо динамики [18]. К тому же многие нейроны области 5d показывают выраженные паттерны разрядов, которые непрерывно изменяются совместно с траекторией движения руки [19, 20] или управляемого рукой курсора [21].

Вместе париетальная, дорзальная премоторная и моторная кора [22, 23] формируют рекуррентную сеть [24], которая может быть вовлечена в планирование, выполнение и управление движением достижения рукой визуальных целей.

Приведенные данные и представления основаны на классическом взгляде на центральную борозду как функциональную границу, разделяющую

моторную и сенсорную кору. Согласно этому взгляду, кортикальные области, расположенные anteriorно по отношению к центральной борозде, вовлекаются в генерацию движения и являются основным источником нисходящих моторных команд к спинному мозгу. Напротив, кортикальные области, расположенные posteriorно, вовлекаются в обработку сенсорной информации и являются мишенью восходящих сигналов, появляющихся на периферии. Проекции от PPC к моторным областям опосредуют исполняемые париетальные команды к спинному мозгу. Однако этот распространенный взгляд не соответствует полностью имеющимся экспериментальным данным.

В 1955 г. было показано [25], что моторные ответы, вызванные электрической стимуляцией PPC, продолжают существовать после удаления моторной коры. В 1975 г. Mountcastle et al. предположили [26], что PPC содержит командный аппарат для оперирования конечностями, руками и глазами в ближайшем экстраперсональном пространстве. Эта гипотеза была основана на наблюдении за поведением некоторых нейронов в областях PPC 5 и 7, которые активировались не сенсорными стимулами, а целенаправленным движением животного к желаемому объекту или манипулированием с ним. «Командная» гипотеза была новой во взгляде на PPC, так как она включала в PPC механизм для создания и выдачи моторных командных сигналов, обеспечивающих движения к объектам интереса в ближайшем экстраперсональном пространстве.

И наконец, в 2017 г. были опубликованы убедительные экспериментальные аргументы [27, 28], свидетельствующие о том, что область 5 в PPC содержит моторную зону с кортикоспинальными нейронами, которые могут функционировать как командный аппарат для операций кистью руки. В исследованиях, проведенных на 11 обезьянах Macaca mulatta с использованием электрической стимуляции для картирования латерального участка области 5 PPC перед инъекцией конвенционального анатомического трейсера (CTb), а также инъекции вируса бешенства в одиночную мышцу верхней конечности, было получено 3 линии конвергирующих свидетельств того, что латеральный участок области 5 имеет кортикоспинальные нейроны, которые прямо связаны с управлением движениями кисти руки. Во-первых, электрическая стимуляция латерального участка области 5 вызывает движения пальца и запястья руки. Во-вторых, кортикоспинальные нейроны того же участка области 5 заканчиваются в области спинного мозга, которая содержит интернейроны последнего порядка, иннервирующие мотонейроны кисти руки. В-третьих, латеральный участок области 5 содержит много нейронов, образующих дисинаптические связи с мотонейронами кисти. Дисинаптический вход к мотонейронам из области

5 является настолько же прямым и заметным, как вход от любой из премоторных областей фронтальной доли мозга. Эти результаты доказывают, что латеральный участок области 5 содержит моторную область с кортикоспинальными нейронами, которая может функционировать как командный аппарат для операций кистью руки.

Начиная с работы Georgopoulos et al. [29] для исследования моторного контроля обычно используют задачи одно- и двухступенчатых целенаправленных движений руки к мишени [30]. В этих экспериментах субъекту исследования, рука или палец которого находится в исходном положении, предъявляется периферическая мишень и дается инструкция достичь ее так быстро, как только возможно (одноступенчатая задача). Однако в некоторых случайно выбранных попытках положение достигаемой мишени внезапно изменяется (двухступенчатая задача), требуя изменения направления движения руки к новому положению мишени. Отношение предъявлений одно- к двухступенчатым задачам, как и их последовательность, утаиваются от субъектов, чтобы предотвратить какое-либо предвидение, которое могло бы повлиять на их поведение. При выполнении одноступенчатых (прямых) задач сначала возникает саккада глаз, за которой следует движение руки. После начальной саккады глаз могут наблюдаться одна или несколько корректирующих саккад. Соответственно различают латентные периоды движения глаз (eRT1) и руки (hRT1), а также длительность движения руки (hMT).

В двухступенчатых (корректированных) целенаправленных движениях к мишени ее предъявление во втором положении ведет к другой саккаде глаз, за которой следует изменение траектории движения руки. В то время как саккада глаз появляется быстро и не корректируется, траектория движения руки перестраивается онлайн после предъявления мишени во втором положении. Поэтому различают первый и второй латентные периоды движений глаз (eRT1, eRT2) и руки (hRT1, hRT2), а также время движения руки (hMT).

Для того чтобы онлайн-коррекция наблюдалась, необходимо, чтобы было достаточно времени для реакции субъекта, т.е. интервал между запуском движения к первому положению мишени и моментом изменения положения мишени должен быть больше длительности зрительно-моторной реакции. Напротив того, если сдвиг положения мишени появляется слишком рано (т.е. в начале первого латентного периода), тогда субъект будет двигать руку прямо ко второму положению мишени, не начиная движения к первому положению. Наоборот, если изменение положения мишени появляется слишком поздно, тогда движение к первому положению может уже завершиться. Поэтому в целом сдвиг в расположении мишени варьирует от конца

первого латентного периода реакции руки до некоторого максимального момента времени во время движения руки, зависящего от протяженности и скорости движения руки.

В пределах этих временных ограничений субъекты способны осуществлять гладкие корректирующие движения руки в ответ на сдвиг положения мишени. Конкретные реализации двухступенчатых движений руки различаются по паттерну и времени изменения расположения мишени [31]. Мишень могла смещаться или параллельно начальному направлению движения руки или, более часто, перпендикулярно ему [32]. Время перемещения мишени может устанавливаться в интервале 0–200 мс от начала движения руки [32] или после предустановленной величины перемещения руки [33]. В этих случаях изменение положения мишени происходит во время движения руки.

В других исследованиях использовали фиксированное время после предъявления мишени в первом положении, так что изменение положения мишени может происходить во время hRT или hMT [34]. В другом варианте изменение положения мишени может происходить во время hRT, когда оно запускается первой саккадой глаз [35]. В этом случае субъект может даже не заметить изменения положения мишени, так как осознанное зрительное восприятие уменьшается во время саккады глаз. Чтобы это произошло, изменение положения мишени должно быть относительно небольшим: при изменении зрительного угла на  $3,5^\circ$  испытуемые замечают смещение мишени приблизительно в 30 % случаев.

Независимо от используемой двухступенчатой парадигмы временное распределение движений руки и глаз во время коррекции стабильно. Существует временная синхронизация между глазами и рукой, так как hRT всегда следует за началом саккады через 50–100 мс [36] в одно- или двухступенчатых условиях и для первого или второго положения мишени. В большинстве исследований hRT2 лежал в пределах от 100 до 200 мс [32]. Следует отметить, что hRT2 в целом, по-видимому, не зависит от момента времени изменения положения мишени. В многочисленных исследованиях с изменением положения мишени в различные моменты hMT или после различных смещений руки не отмечено заметных изменений hRT2. Более того, при выполнении одними и теми же субъектами двухступенчатых движений с изменением положения на 15 или 30 мм и через 150 или 250 мс после начала движения руки [32] не было найдено достоверных различий в латентных периодах скорректированных движений руки для этих различных условий.

Возможно, что различия в опубликованных значениях латентных периодов могут быть объяснены методически. Действительно, временные характеристики различия траекторий руки при

сопоставлении двух- и одноступенчатых задач вычисляли, основываясь на позиции, скорости или ускорении руки и используя фиксированный порог, относительный порог или доверительный интервал [37]. Кроме того, линейные методы фильтрации, которые обычно применяются к кинематическим данным, могут вносить временные сдвиги, которые предваряют начало движения [38], что может объяснить несколько сообщений об очень быстрых корректирующих движениях. Использование моделирования траекторий движения руки [37] позволило предполагать, что метод экстраполяции может быть наиболее правильным для корректного измерения hRT2. Этот метод использует часть двухступенчатой траектории руки, очевидно отклоняющуюся от одноступенчатой траектории, с последующей экстраполяцией назад во времени, чтобы найти начало отклонения.

Формы кривых скорости руки и глаз для одно- и двухступенчатых задач существенно различаются [19]. В одноступенчатых задачах они имеют колоколообразный профиль. В двухступенчатых задачах наблюдаются 2 последовательных колоколообразных профиля. Пиковая скорость движения руки обычно выше для корректирующего движения в двухступенчатых задачах, чем для движения к первому положению мишени или для одноступенчатых движений. Несмотря на более высокую скорость, протяженность траектории руки в двухступенчатых задачах обычно больше, чем в одноступенчатых. В результате общее время движения должно быть также большим во время скорректированного движения по сравнению с прямым движением к мишени.

Только в нескольких исследованиях измеряли латентные периоды реакций у обезьян. Georgopoulos et al. [29] оценили hRT1 как величину около 220 мс без заметных изменений для hRT2, хотя последняя величина имела тенденцию к небольшому увеличению, когда перемещение мишени во второе положение происходило вскоре (через 50–100 мс) после ее появления в первом. Значение eRT1 у 2 обезьян [19, 39] было равно в среднем 200 мс и не отличалось от eRT2 в двухступенчатых попытках. Величины hRT1 и hRT2 равнялись 325 и 265 мс соответственно. При использовании экстраполяционной процедуры к профилям скорости руки [40] у 3 обезьян получено среднее значение hRT1 и hRT2, равное приблизительно 200 мс.

Хотя разницу между этими наборами данных можно объяснить методическими различиями в вычислении латентных периодов движения руки, величины, найденные у обезьян, в целом превышают значения, полученные у человека. Это удивительно, учитывая, что реакция руки у обезьян на видимые мишени обычно является более быстрой по сравнению с человеком. Частично это можно объяснить тем, что обезьяны, участвующие в поведенческих

экспериментах, обычно получают длительную тренировку с использованием пищевого подкрепления [41]. Обезьяны находят пути максимизировать вероятность подкрепления при одновременной минимизации усилий. Так как одно- и двухступенчатые попытки перемешаны во времени, возможно, что обезьяны обучаются ждать так долго, как они могут после предъявления мишени в первом положении, или обучаются более медленному движению руки в пределах ограничений параметров задачи с целью учета вероятности того, что мишень может изменить или не изменить положение; т.е., ожидая дольше, они уменьшают вероятность ошибки.

Первыми, кто исследовал активность одиночных нейронов у обезьян, выполняющих одно- и двухступенчатое движение, были Georgopoulos et al. [42]. Они зарегистрировали 79 нейронов у 3 обезьян-резусов в М1. Обезьяны выполняли с помощью манипуляндума целенаправленные движения из центрального положения к 8 возможным положениям мишени, расположенным на окружности. В некоторых попытках достигаемая мишень могла исчезать через 50-400 мс и неожиданно изменять свое положение на противоположное; таким образом, изменение положения мишени происходило в латентный период реакции руки или во время ее движения. При этом профиль активности клеток при выполнении одно- и двухступенчатых задач был одно- или двухпиковым, соответствуя одно- или двухпиковым профилям скорости руки. Кроме того, форма клеточной активности во время корректированного движения в двухступенчатых задачах очень напоминала форму клеточной активности в одноступенчатых целенаправленных движениях к тому же положению мишени. Например, клетка, уменьшающая активность вначале одноступенчатого движения к определенному положению мишени, будет показывать такое же падение активности вначале корректированного движения к этому же положению мишени. И наконец, исследователи отметили более высокую нейрональную активность во время корректированного движения, чем во время одноступенчатого движения, что соответствовало более высокой скорости руки во время коррекции.

Почти 30 лет спустя исследования активности одиночных нейронов были проведены у 2 обезьян *Macaca mulatta* в PMd (119 клеток), M1 (155 клеток) и PPC (250 клеток) [19, 39]. От обезьян требовалось совершать естественные (без манипуляндума) целенаправленные движения в 3 измерениях из центрального положения к одной из 8 мишеней, расположенных на вершинах воображаемого куба, в случайном порядке. В двухступенчатых задачах достигаемая мишень могла быть переключена во время латентного периода или в начале движения руки в противоположное или прилегающее расположение. В этих работах также наблюдались двухпиковые

паттерны нейрональной активности во всех 3 кортикальных областях и при всех двухступенчатых парадигмах.

Изменение клеточной активности в ответ на предъявление мишени как во время одноступенчатого движения, так и на вторичное предъявление мишени во время двухступенчатого движения, является первым в премоторной коре. Используя линейную регрессию, было исследовано взаимоотношение между клеточной активностью и параметрами движения руки (скоростью, направлением, положением мишени). Было найдено, что M1, PMd и PPC содержат клетки, которые кодируют кинематику движения руки в равной степени хорошо, независимо от того, связано ли движение с изменением положения мишени, или нет, изменяется ли положение мишени на соседнее или противоположное, происходит переключение положения во время латентного периода или вовремя движения руки к мишени [19, 39]. Это позволяет реконструировать «нейрональные» траектории, которые хорошо совпадают с наблюдаемыми.

Анализ паттернов наблюдаемой клеточной активности не обнаруживает клеток, которые специфически сигнализируют о появлении изменения расположения мишени. Однако предсказательная способность нейрональной активности несколько уменьшается у клеток PMd и M1, но не PPC. Это может быть показателем большей роли PPC в онлайн-коррекции траектории движения руки по сравнению с PMd и M1, совпадающим с наблюдением, что у человека повреждение PPC ведет к оптической атаксии, выражающейся в ошибках при достижении конечной точки движения и коррекции движений руки в ответ на быстрые сдвиги мишеней [41]. Разумеется, текущую кинематику движения руки нельзя объяснить только нейрональной активностью, другие факторы могут играть свою роль. Например, моторная кора благодаря прямым связям со спинным мозгом может также играть основную роль в кодировании силы, необходимой, чтобы прервать движение руки к первому положению мишени и затем придать ей ускорение в направлении второго. С другой стороны, уменьшение корреляции при переходе от одного движения к другому может быть следствием интерференции, появляющейся при сосуществовании новой информации с первоначальным намерением и вызывающей это изменение.

В работе [40] на 3 обезьянах *Macaca mulatta* была проанализирована активность нейронов M1 (75 клеток), PMd (331 клетка) и PMv (90 клеток). Используя манипуляндум, исследовали одномерные движения в локтевом суставе руки обезьяны с изменением положения мишени и без него. Обезьяны должны были выполнять движение разгибания сустава к 1 из 5 возможных положений мишени, расположенных внутри дуги с постоянным шагом. Требования

к осуществлению двухступенчатых движений могли появляться для начальных движений к 3 средним положениям мишени в виде сдвига мишени на одну позицию вперед или назад, запускаемого с началом начального движения. При использовании модели линейной регрессии было установлено, что нейронная активность в M1, PMd и PMv кодирует кинематику движения руки как в одноступенчатой, так и в двухступенчатой задачах. Моделирование клеточной активности в двухступенчатых задачах было основано на активности, наблюдаемой во время одноступенчатой задачи, с целью определения, может ли последняя предсказать первую.

Georgoropoulos et al. [42] наблюдали, что форма нейронной активности в PPC во время двухступенчатых движений напоминает активность в соответствующих одноступенчатых движениях, т.е. нейронная активность определенной клетки при двухступенчатом движении из центра к одному и затем к другому положению мишени выглядит как комбинация активности при одноступенчатых движениях из центра к этим положениям. На основании этого наблюдения был выполнен количественный анализ клеточной активности [19, 39] с начальным определением времени 2 пиков профилей скорости движения руки в двухступенчатых задачах. Затем 2 профиля нейронной активности, соответствующие одноступенчатым движениям, суммировали с тем же временным сдвигом и сравнивали профиль реконструированной клеточной активности с зарегистрированным во время двухступенчатого движения. Был сделан вывод, что нейронная активность в M1, PMd и PPC во время выполнения двухступенчатой задачи может быть предсказана по активности клеток во время одноступенчатого движения, так как корреляция между реальной и предсказанной нейронными активностями была выше при использовании соответствующих одноступенчатых движений, чем случайно выбранных.

В исследованиях [19, 39] не было сделано предположения, насколько точно нервная система могла бы комбинировать одноступенчатые движения для условий двухступенчатого движения руки. На шаг дальше пошла другая группа исследователей в их анализе путем сравнения 2 возможных моделей управления корректирующими движениями руки [40]. В одном подходе авторы предположили, что нейронный контроль воспроизводит гладкий переход кинематики руки от одного положения мишени к другому (гипотеза «Суммирования»). В другом подходе (гипотеза «Замещения») сигнал нейронного управления, основанный на скорости движения руки, мог бы резко прекратиться после изменения положения мишени и быть замещен сигналом, соответствующим движению руки из начального во второе положение мишени. Этот анализ сначала задействует определение связи

между скоростью движения руки и клеточной активностью, используя только одноступенчатые движения, с помощью линейного регрессионного анализа. Затем они предсказывали нейронную активность при двухступенчатом движении, используя управляющие сигналы в соответствии или с гипотезой «Суммирования», или с гипотезой «Замещения». Исследователи нашли, что гипотеза «Суммирования» дает лучший результат при описании двухступенчатой задачи на основе активности при одноступенчатых движениях для 60 % нейронов, зарегистрированных в M1 и PMd/PMv, тогда как гипотеза «Замещения» обладала большей предсказательной силой для 40 % нейронов. Это могло бы свидетельствовать о существовании одновременных параллельных стратегий в ЦНС во время перехода между движениями к первому и второму положениям мишени. Этот параллельный контроль не продолжался во время движения ко второму положению мишени.

Анализ с помощью линейной регрессии, выполненный 2 вышеупомянутыми группами исследователей, включал в себя также вычисление задержки между активностью каждого нейрона и движением руки [19, 39, 40]. Было найдено, что для большинства клеток в M1 и PMd нейронная активность предшествует изменению кинематики движения руки, тогда как в PPC активность большинства клеток запаздывает по отношению к кинематике движения руки, хотя оба типа клеток (опережающий и запаздывающий) наблюдались во всех областях. Это было интерпретировано как следствие того, что PPC получает больше зрительных и проприоцептивных сигналов о движении руки, чем фронтальные области.

При анализе 2-й группы исследователей [40] модуляция большей части клеток, следующих модели «Замещения», также отставала от кинематических параметров движения руки по сравнению с клетками, следующими гипотезе «Суммирования». Разумеется, PPC не является единственным получателем информации обратной связи. Например, в работе [43] показано, что нейроны M1 способны адекватно корректировать свой уровень активности, чтобы противодействовать воздействиям механического возмущения.

Дополнительная интересная информация о времени изменения нейронной активности и коррекции траектории руки выявляется из анализа популяционной активности, так как она обеспечивает ключ к пониманию того, когда сообщения о будущем изменении траектории движения руки возникают в парието-фронтальной системе [19, 39, 41]. Когда мишень предъявляется во втором положении во время планирования движения руки к первому положению мишени, т.е. во время латентного периода реакции руки, популяционная активность,

связанная с двухступенчатыми движениями, отличается во всех изучаемых областях от зарегистрированной при одноступенчатых движениях, сигнализируя о предстоящем изменении траектории движения до или сразу же после начала движения руки к первой мишени. Поэтому внутри окна времени от расхождения в нейрональной активности до изменения траектории движения руки появляется новый сигнал, связанный с приготовлением будущего изменения движения руки, указывая на то, что в это время на клеточную активность в парието-фронтальной системе влияют старый и новый командные сигналы. Более ранняя сигнализация появляется до начала движения в PMd, позднее – в M1 и PPC.

Те же временные взаимоотношения поддерживаются между областями, когда сдвиг положения мишени появляется в начале движения руки. В этом случае, однако, сигнал об изменении траектории движения руки появляется ближе к началу движения руки к первому положению мишени. Поэтому эволюция во времени популяционных активностей предполагает различную роль 3 областей в онлайн-управлении. Увеличение активности достигает максимумов как перед первой, так и перед второй презентацией мишени, другими словами, сигнал «Пошел» комбинируется с сигналом «Корректировать». M1, по-видимому, сигнализирует о начале движения и точном управлении кинематикой руки на постоянно действующей основе.

Для оценки существования причинной связи между клеточной активностью и способностью корректировать траекторию движения руки на 2 обезьянах *Macaca mulatta* проведен эксперимент с обратимой инактивацией областей коры [44]. Была использована инъекция муксимола (агониста тормозного нейромедиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты) в париетальные области, в которых регистрировалась клеточная активность во время одно- и двухступенчатых движений.

Муксимол инъецировали или унилатерально в левую или правую верхнюю париетальную долю (SPL), или билатерально. Унилатеральная инактивация SPL имела лишь слабое воздействие на выполнение целенаправленных движений к мишени, увеличивая вариативность траекторий, но не изменяя достоверно hRT или hMT в сравнении с контролем или с данными после инъекции физраствора. Билатеральная деактивация SPL вела к существенным изменениям вариативности траекторий, как и достоверному увеличению hRT1, hRT2 и hMT в одно- и двухступенчатых попытках по отношению к контролю. Билатеральная инъекция муксимола воздействовала подобным образом на поведение глаз, достоверно увеличивая eRT1 и eRT2 в сравнении с контролем. Нарушение движения глаз явилось, по крайней мере частично, причиной задержки коррекции движения руки. Эти результаты подчеркивают

прямое вовлечение PPC в онлайн-управление руки и глаз при изменении положения мишени. Возможно, что билатеральная деактивация PPC необходима для проявления дефицита онлайн-управления по причине интенсивной предварительной тренировки животных перед проведением исследований с использованием муксимола. Действительно, вслед за тренировкой выполнения специфической задачи моторные карты M1, связанные с движением руки или других частей тела, распространяются на соседние области, причем предполагается, что это можно наблюдать и в других областях мозга [45]. Поэтому более интенсивная кортикальная деактивация может быть необходимой, чтобы наблюдать нарушения во время двухступенчатого движения к мишени.

Обобщение имеющихся в литературе данных [41] показывает, что в премоторной, моторной и париетальной коре существует тесная связь между нейрональной активностью и кинематическими характеристиками (позицией, скоростью и направлением движения) движения руки во время как прямого невозмущенного, так и скорректированного движения к мишени. Когда первоначальный моторный план изменяется, нейрональный профиль активности, типичный для движения к первому положению мишени, плавно преобразуется в связанный с движением ко второму положению мишени, который наблюдается во время прямых движений к мишени. Не было найдено популяции клеток, которые бы избирательно включались только во время онлайн-коррекции. Следовательно, эти коррекции могли быть основаны только на постепенно изменяющихся во времени кинематических переменных, кодируемых в различных областях коры. Во время онлайн-коррекции париетальные клетки оставались более точным предиктором траектории движения руки, чем клетки фронтальных областей. Временное запаздывание нейрональной активности по отношению к кинематическим параметрам показывает, что моторная, премоторная и париетальная кора активируются последовательно, хотя появляется большое перекрытие времени их вовлечения. После первого предъявления мишени и изменения ее положения популяционная активность во фронтальной и париетальной коре сигнализирует об изменении моторного плана, предшествующего движению руки к начальному положению мишени. Этот сигнал появляется раньше в премоторной, чем в моторной и париетальной коре. Это означает, что премоторная кора кодирует команду высокого порядка для коррекции моторного плана так скоро, как обнаруживается изменение положения мишени, в то время как париетальная кора отвечает за оценку кинематических параметров моторной периферии, являющуюся существенным шагом, который позволяет модифицировать и контролировать

траекторию руки на непрерывной основе. В итоге исследования отдельных нейронов у обезьян во время выполнения моторной задачи показывают, что парието-фронтальная система может корректировать первоначальный и еще незавершенный моторный план во время его реализации. Вместе с тем степень участия различных областей парието-фронтальной системы в управлении движениями руки к цели не является фиксированной и в значительной мере зависит от конкретных параметров задачи.

Обратимое выключение PPC у обезьян сопровождалось заметным изменением формы и вариативности траекторий прямого движения руки к мишени [44]. В исследованиях, проведенных с целью выявления роли PMd в регуляции движения руки, 2 обезьяны Macaca mulatta осуществляли нажатие на 1 из 8 кнопок, расположенных на вершинах куба, с прямым движением к кнопке или со сменой направления движения, связанной с изменением позиции кнопки. Показано, что PMd кодирует сложные команды для коррекции замысла движения, тогда как париетальная кора, по-видимому, отвечает за оценку кинематики моторной периферии, что является существенным шагом в разрешении моторной коре модифицировать траекторию руки [19].

Аналогичные данные получены в исследованиях [46] с участием человека, в которых сделан вывод, что сложные и требующие вычислений планирование и выполнение движения управляются фронтальным путем, тогда как париетальный путь мог бы гарантировать альтернативный и более быстрый путь для приведения простых планов в действие. Активность планирования движения руки у человека в париетальной коре и PMd оценивали, используя функциональную МРТ во время задач с задержанным ответом. Показано, что вовлечение обеих структур в планирование траекторий значительно отличается: PMd представляет как прямые, так и сложные траектории руки, тогда как париетальная кора – только идущие прямо к мишени.

#### Выводы

1. Париетальная, дорзальная премоторная и первичная моторная области коры головного мозга у обезьян и человека образуют взаимосвязанную сеть, участвующую в планировании, выполнении и коррекции целенаправленных движений руки.

2. Степень участия различных областей парието-фронтальной системы в управлении движениями руки к цели не является фиксированной и в значительной мере зависит от конкретных параметров задачи.

3. Сложные и требующие вычислений планирование и выполнение движения руки управляются фронтальным путем, тогда как париетальный путь,

вероятно, является альтернативным и более быстрым для приведения в действие простых планов.

*Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 63.1.*

#### Список литературы

1. Van Omberger A., Demertzi A., Tomilovskaya E. et al. The effect of spaceflight and microgravity on the human brain // J. Neurol. 2017. V. 264. Suppl 1. P. 18–22.
2. Kaas J.H., Stepniewska I., Gharbawie O. Cortical networks subserving upper limb movements in primates // Eur. J. of Phys. and Rehabil. Med. 2012. V. 48. №. 2. P. 299–306.
3. Schieber M.H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex // J. Neurophysiol. 2001. V. 86. P. 2125–2143.
4. Kaas J.H., Gharbawie O., Stepniewska I. The organization and evolution of dorsal stream multisensory motor pathways in primates // Frontiers in Neuroanatomy. 2011. V. 5. Article 34.
5. Mitz A.R., Wise S.P. The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping // J. Neurosci. 1987. V. 7. № 4. P. 1010–1021.
6. Colby C.L., Goldberg M.E. Space and attention in parietal cortex // An. Rev. Neurosci. 1999. V. 22. P. 319–349.
7. Andersen R.A., Buneo C.A. Intentional maps in posterior parietal cortex // Ibid. 2002. V. 25. № 1. P. 189–220.
8. Andersen R.A., Cui H. Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits // Neuron. 2009. V. 63. P. 568–583.
9. Heed T., Beurze S.M., Toni I. et al. Functional rather than effector-specific organization of human posterior parietal cortex // J. Neurosci. 2011. V. 31. № 8. P. 3066–3076.
10. Verhagen L., Dijkerman H.C., Medendorp W.P., Toni I. Hierarchical organization of parietofrontal circuits during goal-directed action // Ibid.. 2013. V. 33. № 15. P. 6492–6503.
11. Cui H., Andersen R.A. Posterior parietal cortex encodes autonomously selected motor plans // Neuron. 2007. V. 56. № 3. P. 552–559.
12. Torres E.B., Quian-Quiroga R., Cui H., Buneo C. Neural correlates of learning and trajectory planning in the posterior parietal cortex // Frontiers in Integrative Neurosci. 2013. V. 7. e39.
13. Torres E., Andersen R. Space-time separation during obstacle-avoidance learning in monkeys // J. Neurophysiol. 2006. V. 96. № 5. P. 2613–2632.
14. Lacquaniti F., Guigon E., Bianchi L. et al. Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey // Cerebral Cortex. 1995. V. 5. № 5. P. 391–409.
15. Kalaska J.F., Scott S.H., Cisek P., Sergio L.E. Cortical control of reaching movements // Cur. Opinion in Neurobiol. 1997. V. 7. № 6. P. 849–859.
16. Pearson R.C., Powell T.P. The projection of the primary somatic sensory cortex upon area 5 in the monkey // Brain Res. 1985. V. 356. P. 89–107.

17. Strick P.L., Kim C.C. Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport // *Brain Res.* 1978. V. 157. № 2. P. 325–330.
18. Kalaska J.F., Cohen D.A.D., Prud'Homme M., Hyde M.L. Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics // *Experim. Brain Res.* 1990. V. 80. № 2. P. 351–364.
19. Archambault P.S., Ferrari-Toniolo S., Battaglia-Mayer A. Online control of hand trajectory and evolution of motor intention in the parietofrontal system // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 2. P. 742–752.
20. Hauschild M., Mulliken G.H., Fineman I. et al. Cognitive signals for brain-machine interfaces in posterior parietal cortex include continuous 3D trajectory commands // *PNAS.* 2012. V. 109. № 42. P. 17075–17080.
21. Mulliken G.H., Musallam S., Andersen R.A. Forward estimation of movement state in posterior parietal cortex // *Ibid.* 2008. V. 105. № 24. P. 8170–8177.
22. Johnson P.B., Ferraina S., Bianchi L., Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions // *Cerebral Cortex.* 1996. V. 6. № 2. P. 102–119.
23. Battaglia-Mayer A., Ferraina S., Genovesio A. et al. Eye – hand coordination during reaching. II. An analysis of the relationships between visuomanual signals in parietal cortex and parieto-frontal association projections // *Ibid.* 2001. V. 11. № 6. P. 528–544.
24. Marconi B., Genovesio A., Battaglia-Mayer A. et al. Eye – hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex // *Ibid.* P. 513–527.
25. Fleming J.F., Crosby E.C. The parietal lobe as an additional motor area; the motor effects of electrical stimulation and ablation of cortical areas 5 and 7 in monkeys // *J. Comp. Neurol.* 1955. V. 103. № 3. P. 485–512.
26. Mountcastle V.B., Lynch J.C., Georgopoulos A. et al. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space // *J. Neurophysiol.* 1975. V. 38. № 4. P. 871–908.
27. Rathelot J.A., Dum R.P., Strick P.L. Posterior parietal cortex contains a command apparatus for hand movements // *PNAS.* 2017. V. 114. № 16. P. 4255–4260.
28. Gardner E.P. Neural pathways for cognitive command and control of hand movements // *Ibid.* P. 4048–4050.
29. Georgopoulos A.P., Kalaska J.F., Massey J.T. Spatial trajectories and reaction times of aimed movements: effects of practice, uncertainty, and change in target location // *J. Neurophysiol.* 1981. V. 46. № 4. P. 725–743.
30. Wijdenes L.O., Brenner E., Smeets J.B.J. Fast and fine-tuned corrections when the target of a hand movement is displaced // *Exp. Brain Res.* 2011. V. 214. P. 453–462.
31. Gaveau V., Pisella L., Priot A.E. et al. Automatic online control of motor adjustments in reaching and grasping // *Neuropsychol.* 2014. V. 55. P. 25–40.
32. Brière J., Proteau L. Automatic movement error detection and correction processes in reaching movements // *Exp. Brain Res.* 2011. V. 208. № 1. P. 39–50.
33. Reichenbach A., Thielscher A., Peer A. et al. Seeing the hand while reaching speeds up on-line responses to a sudden change in target position // *J. Physiol.* 2009. V. 587. № 19. P. 4605–4616.
34. Soechting J.F., Lacquaniti F. Modification of trajectory of a pointing movement in response to a change in target location // *J. Neurophysiol.* 1983. V. 49. № 2. P. 548–564.
35. Gritsenko V., Yakovenko S., Kalaska J.F. Integration of predictive feedforward and sensory feedback signals for online control of visually guided movement // *J. Neurophysiol.* 2009. V. 102. № 2. P. 914–930.
36. Prablanc C., Desmurget M., Gréa H. Neural control of on-line guidance of hand reaching movements // *Progress in Brain Res.* Elsevier. 2003. V. 142. P. 155–170.
37. Wijdenes L.O., Brenner E., Smeets J.B.J. Analysis of methods to determine the latency of online movement adjustments // *Behav. Res.* 2014. V. 46. № 1. P. 131–139.
38. Robertson D.G.E., Dowling J.J. Design and responses of Butterworth and critically damped digital filters // *J. of Electromyography and Kinesiology.* 2003. V. 13. № 6. P. 569–573.
39. Archambault P.S., Caminiti R., Battaglia-Mayer A. Cortical mechanisms for online control of hand movement trajectory: the role of the posterior parietal cortex // *Cerebral Cortex.* 2009. V. 19. № 12. P. 2848–2864.
40. Dickey A.S., Amit Y., Hatsopoulos N.G. Heterogeneous neural coding of corrective movements in motor cortex // *Frontiers in Neural Circuits.* 2013. V. 7. Article 51.
41. Battaglia-Mayer A., Buiatti T., Caminiti R. et al. Correction and suppression of reaching movements in the cerebral cortex: physiological and neuropsychological aspects // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 42. P. 232–251.
42. Georgopoulos A.P., Kalaska J.F., Caminiti R., Massey J.T. Interruption of motor cortical discharge subserving aimed arm movements // *Exp. Brain Res.* 1983. V. 49. № 3. P. 327–340.
43. Pruszynski J.A., Kurtzer I., Nashed J.Y. et al. Primary motor cortex underlies multi-joint integration for fast feedback control // *Nature.* 2011. V. 478 (7369). P. 387–390.
44. Battaglia-Mayer A., Ferrari-Toniolo S., Visco-Comandini F. et al. Impairment of online control of hand and eye movements in a monkey model of optic ataxia // *Cerebral Cortex.* 2013. V. 23. P. 2644–2656.
45. Dancause N., Nudo R.J. Shaping plasticity to enhance recovery after injury // *Prog. Brain Res.* 2011. V. 192. P. 273–295.
46. Pilacinski A., Lindner A. Distinct representations of planned reach trajectories in human premotor and posterior parietal cortex // *bioRxiv.* 2017. e154385.

Поступила 25.09.2018

## **CONTROL OF THE TRAJECTORY OF PURPOSIVE HAND MOVEMENTS**

**Badakva A.M., Miller N.V., Zbova L.N.,  
Roshchin V.Yu.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2019. V. 53. № 4. P. 28–37

*Subject of the review is analysis of the present-day concept of the purposive hand control by primates and humans in order to evaluate adequately how neck-high water immersion affects neurons in the Macaca mulatta brain cortex by deviations in the cursor trajectory toward a target. In many studies the primates had to deal with two-level tasks, i.e. first to reach a motionless and then jerking target. It was*

*found that equally in the human and primate brain casting and performance including the adjustment of purposive hand movements are controlled by the parietal, dorsal premotor and primary motor cortex constituting an interrelated parietofrontal neural network. The review describes the reach-related latencies and hand kinematics on one and the other task levels, and ongoing neurophysiological processes as shown by single neuron responses. It was surmised that involvement of a parietofrontal region in the hand movement control is flexible. Thus, casting and performance of a complex task are controlled by the frontal region, whereas the parietal region seems to be an alternative and more rapid pathway for simple hand movements.*

Key words: on-line hand trajectory control, two-level task, Macaca mulatta, parietofrontal region, parietal cortex, dorsal premotor cortex, primary motor cortex.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.084

### ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ УСЛОВИЙ МИКРОГРАВИТАЦИИ (5-СУТОЧНАЯ «СУХАЯ» ИММЕРСИЯ)

Скедина М.А., Ковалева А.А., Потапов М.Г.

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

E-mail: inj.ann@rambler.ru

*Проведено комплексное изучение функционального состояния центральной нервной системы (ФС ЦНС) в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии (СИ) у 12 мужчин-добровольцев, прошедших врачебно-экспертную комиссию и допущенных к исследованиям. До и после СИ синхронно измеряли метаболическую активность головного мозга по показателям уровня постоянного потенциала (УПП) и электрическую активность по ЭЭГ. До регистрации указанных показателей проводили тест «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР) и тест Люшера.*

*Корреляционный анализ фоновых показателей выявил умеренную корреляцию тревожности с величиной усредненного значения УПП ( $r = 0,68$ ) и умеренную обратную корреляцию с относительным значением мощности (ОЗМ)  $\alpha$ -активности ( $r = -0,74$ ).*

*После завершения 5-суточной СИ устойчивая адаптация наблюдалась у 4 испытуемых. ЦНС 5 испытуемых находилась в процессе перехода на новый уровень адаптации и у 3 испытуемых отмечался острый период адаптации, характеризующийся увеличением уровня тревожности, усилением метаболической активности головного мозга, снижением  $\alpha$ -активности и увеличением суммарной ОЗМ в  $\theta$ - и  $\beta$ 1-диапазоне. У испытуемых, которые адаптировались к условиям СИ, отмечали сниженный или неизменный уровень тревожности, рост ОЗМ  $\alpha$ -активности по показателям ЭЭГ, снижение или прирост на величину не более 2 мВ метаболической активности головного мозга.*

**Ключевые слова:** микрогравитация, «сухая» иммерсия, электроэнцефалография, уровень постоянного потенциала, адаптация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 38–45.

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2019-53-4-38-45

В настоящее время накоплен обширный экспериментальный материал, характеризующий многообразные реакции организма человека на невесомость. Влияние невесомости на динамическую организацию мозга является центральной проблемой космической нейробиологии и имеет важные

последствия для будущих долгосрочных космических миссий. Большое внимание уделяется оценке степени и характера изменений функций ЦНС человека в космическом полете (КП). Наиболее часто их развитие связано с отсутствием весовой нагрузки на костно-мышечную систему, а также первичным влиянием невесомости на функцию афферентных систем и перераспределением жидкой среды в организме.

Как показывают исследования, в ходе длительного КП на Международной космической станции (МКС) происходило усиление спонтанной электрической активности головного мозга (ЭЭГ) в  $\alpha$ -диапазоне [1]. Авторы отмечают, что изменение спектральных характеристик ЭЭГ было более выражено у астронавтов, длительно (до 6 мес) пребывающих в условиях микрогравитации на МКС, чем у астронавтов, продолжительность миссий которых составляла 10 дней.

При длительном пребывании человека в космосе изменения характеристик ЭЭГ следует рассматривать как проявления острой адаптации или переход на новый уровень организации, связанный с условиями микрогравитации. В работе [2] при исследовании ЭЭГ в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии (СИ) обнаружили повышение мощности ЭЭГ-ритма в  $\alpha$ -диапазоне (8–13 Гц). Распределение данного эффекта было отмечено по всей конвексальной поверхности коры головного мозга. Эти данные согласуются с результатами, полученными в реальном КП [1, 3].

Однако при регистрации ЭЭГ на 2-е сутки СИ было обнаружено снижение мощности колебаний в  $\alpha$ -диапазоне и достоверное увеличение мощности  $\theta$ -колебаний [4], что, вероятнее всего, связано с процессом острой адаптации к новой среде обитания. Кроме того, в первые дни пребывания в условиях СИ была отмечена тенденция роста индекса стресса [5], что характеризует активность симпатической регуляции и нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Индекс стресса снижался на 4-е сутки СИ.

Достижение адаптации при влиянии стресс-факторов осуществляется прежде всего за счет перестройки энергетических обменных процессов в организме, поэтому особый интерес представляет изучение метаболической активности головного мозга. По интенсивности энергетических процессов мозг занимает ведущее место в организме и, хотя составляет около 2 % массы тела человека, потребляет около 20 % кислорода, поступившего в организм.

Повышенная локальная активность мозга приводит к увеличению кровотока в этой области. Считается, что кровоток отражает меняющиеся потребности мозга в кислороде во время изменения умственной деятельности. В результате этих взаимосвязей локальное содержание кислорода в крови совпадает с изменением активности мозга. Этот феномен имеет большое практическое значение для изучения изменений в активности мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), так как интенсивность сигнала МРТ чувствительна к количеству кислорода, переносимого гемоглобином [6–8]. Данные МРТ подтвердили, что существует установленное равновесие между локальными метаболическими потребностями, необходимыми для поддержания долгосрочного модалного уровня нейронной активности и уровня кровотока в конкретном регионе головного мозга человека. Отклонения от этого равновесия, вызванные временными изменениями в этом модалном уровне нейронной активности, проявляются сигналами, лежащими в основе современной функциональной визуализации мозга с помощью МРТ.

Проводились исследования по изучению связи изменения активности метаболизма мозга с изменениями амплитуды  $\alpha$ -ритма ЭЭГ [9], однако достоверная связь этих процессов не была выявлена.

Изменение функциональной активности головного мозга сопровождается также сдвигом церебрального энергетического обмена. Изменение церебрального метаболизма приводит к усилению или ослаблению медленных электрохимических процессов, отражением которых является уровень постоянного потенциала (УПП). Основным источником потенциала служит гематоэнцефалический барьер и потенциалы сосудов головного мозга, в свою очередь тесно связанные с кислотностью крови [10].

Нами был апробирован метод синхронной регистрации УПП и ЭЭГ. Исследования, проведенные в таких проектах, как «Марс-500» и «Климат», показали, что информативность метода синхронной регистрации УПП и ЭЭГ достаточно высока и позволяет характеризовать текущее функциональное состояние (ФС) головного мозга [11, 12]. Однако в условиях микрогравитации данные исследования не проводились.

«Сухая» иммерсия является моделью, воспроизводящей в земных условиях эффекты космической

невесомости. Впервые СИ была предложена в качестве модели физиологических эффектов невесомости в начале 1970-х гг. [13]. Результаты многочисленных исследований показали, что СИ наиболее адекватно отражает физиологические эффекты микрогравитации. В этих условиях воспроизводятся характерные для невесомости гипокинезия, механическая и опорная разгрузки [14].

Целью данного исследования являлось комплексное изучение функционального состояния ЦНС в условиях 5-суточной СИ.

### Методика

В исследовании приняли участие 12 добровольцев-мужчин, допущенных врачебно-экспертной комиссией к проведению испытаний. Обследуемые были ознакомлены с программой эксперимента и подписали Информированное согласие на участие в проводимых исследованиях. Предварительно процедуры и методики исследований были рассмотрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 432 от 14.09.2016 г.).

Возраст обследуемых составил от 25 до 46 лет ( $32 \pm 6,4$  года), рост в среднем –  $177 (\pm 3,5)$  см, масса тела –  $70,2 \pm 8,7$  кг.

Согласно программе исследований [15], добровольцы в течение 5 сут находились в иммерсионной ванне размером 256 x 148 x 110 см, наполненной водой, температура которой постоянно поддерживалась на уровне 32–34 °С. От воды их отделяла свободно плавающая водонепроницаемая пленка. Уровень погружения поддерживался постоянным по границе подмышечной впадины обследуемого или несколько выше.

Синхронное измерение УПП и ЭЭГ проводили до и на +1-е сутки после СИ. Запись показателей производилась в течение 10 мин с закрытыми глазами в состоянии спокойного бодрствования. Для регистрации и анализа показателей использовали аппаратно-программный комплекс «Нейро-КМ-Омега-нейроанализатор» (ООО «Статокин», Россия). Регистрацию проводили в 7 монополярных отведениях (F3, F4, T3, T4, Cz, O1, O2) по системе «10–20 %» с использованием хлор-серебряных электродов. Данные электроды относятся к классу неполяризуемых электродов второго рода и поэтому характеризуются стабильностью потенциалов, минимальным входным сопротивлением и максимально низким уровнем шумов. Подробное описание методики приведено в работе [16]. На ЭЭГ исследовали динамику показателей активности коры головного мозга в диапазоне основных частот. Тип ЭЭГ-паттерна оценивали по классификации Е.А. Жирмунской и соавт. (1972). Изучали показатели  $\alpha$ -ритма и такие его характеристики, как наличие амплитудной асимметрии, индекс,

## Классификация уровней активации ЦНС

Среднее время реакции		СКО* реакции, мс				
		Уровень активации ЦНС				
		Низкое	Ниже среднего	Среднее	Выше среднего	Высокое
Высокое	< 201 мс	≥ 60 21	< 60 22	< 35 23	< 25 24	< 16 25
Выше среднего	< 212 мс	≥ 80 16	< 80 17	< 50 18	< 30 19	< 22 20
Среднее	< 257 мс	≥ 110 11	< 110 12	< 90 13	< 45 14	< 35 15
Ниже среднего	< 282 мс	≥ 150 6	< 150 7	< 100 8	< 55 9	< 40 10
Низкое	≥ 282 мс	≥ 170 1	< 170 2	< 120 3	< 85 4	< 60 5

Состояние ЦНС:	
Оптимальное	Не вполне устойчивое
Устойчивое	Неблагоприятное

Примечание. СКО\* – среднее квадратичное отклонение.

организованность, спектральные частотные и амплитудные характеристики: суммарное по всем отведениям относительное значение мощности (ОЗМ), в %, значение доминирующей частоты (ЗДЧ), в Гц. Дополнительно оценивали динамику спектральных характеристик  $\beta$ 1-ритма и  $\theta$ -ритма (14–25 и 4–8 Гц соответственно).

Предварительно из нативного сигнала удаляли фрагменты, содержащие артефакты. Затем запись разбивали на тридцать 20-секундных фрагментов, которые усредняли по времени. Топографическое картирование УПП мозга и расчет его усредненного по всем отведениям значения (в максимальном диапазоне от -100 до +100 мВ), а также анализ спектра ЭЭГ осуществляли в программном обеспечении АПК «Нейро-КМ-Омега-нейроанализатор».

До регистрации УПП и ЭЭГ проводили тесты «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР), используя метод Т.Д. Лоскутовой с модификацией [17], реализованной в автоматизированных методиках АПК «НС-ПсихоТест» (НейроСофт, г. Иваново) и Люшера. По результатам теста ПЗМР анализировали уровень активации ЦНС. В основе данного теста лежит анализ уровня и стабильности сенсомоторных реакций человека в ответ на световые раздражители. В качестве стимулов в приборе используются световые импульсы на передней панели прибора, которые предъявляются последовательно и представляют 70 световых вспышек. Уровень активации ЦНС прямо пропорционален скорости и стабильности реакции испытуемого и является безразмерным показателем. Классификация уровней активации ЦНС представлена в табл. 1 (на базе работ [18, 19]).

По результатам теста Люшера с модификацией Л. Собчик [20] анализировали уровень тревожности, который рассчитывается в баллах: 1–3 балла соответствует низкому уровню тревожности, 4–6 баллов – уровню тревожности ниже среднего, 7–9 баллов – среднему уровню и 10–12 баллов – высокому уровню тревожности.

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев Фридмана и Манна – Уитни (принятый уровень значимости  $p \leq 0,05$ ), корреляционный анализ показателей проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена в пакете прикладных программ Statistica 7.0.

## Результаты и обсуждение

Значения основных анализируемых показателей до и после СИ представлены в табл. 2.

Показатели спектра ЭЭГ и топографию УПП рассматривали относительно уровня тревожности обследуемого в фоновых исследованиях. Также актуальным был вопрос изменения уровня тревожности в условиях СИ и отражение этого в показателях электрической и энергетической активности головного мозга.

Корреляционный анализ фоновых показателей выявил умеренную корреляцию тревожности и величины усредненного значения УПП ( $r = 0,68$ ), а также умеренную обратную корреляцию с ОЗМ  $\alpha$ -активности ( $r = -0,74$ ).

По данным фонового обследования у испытуемого 1 наблюдали средний уровень тревожности

## Абсолютные значения основных анализируемых показателей до и после СИ

До СИ	Тест Люшера, баллы	ПЗМР Уровень активации ЦНС	УПП, мВ	Показатели ЭЭГ			
				Тип паттерна ЭЭГ (по классификации Е.А. Жирмунской)	Относительное значение мощности ритмов ЭЭГ, %		
					θ	α	β1
Обследуемый 1	8	14	-0,5	I	8,4	69,3	13,1
Обследуемый 2	1	14	-7,7	I	12,5	66,0	11,9
Обследуемый 3	5	13	5,7	III	20,1	15,3	39,6
Обследуемый 4	4	13	-6,9	III	13,1	31,3	35,7
Обследуемый 5	2	14	-6,9	I	16,3	45,8	20,4
Обследуемый 6	4	15	5,7	I	7,2	72,4	10,7
Обследуемый 7	4	18	-2,6	IV	15,3	45,6	16,8
Обследуемый 8	3	14	-1,4	I	11,2	68,1	9,8
Обследуемый 9	2	14	2,1	III	15,4	32,1	25,9
Обследуемый 10	5	13	20,7	III	19,0	29,0	13,0
Обследуемый 11	1	15	-1,8	I	29,0	54,5	6,1
Обследуемый 12	5	14	-0,5	IV	38,9	29,1	14,0
После СИ	Тест Люшера, баллы	ПЗМР Уровень активации ЦНС	УПП, мВ	Показатели ЭЭГ			
				Тип паттерна ЭЭГ (по классификации Е.А. Жирмунской)	Относительное значение мощности ритмов ЭЭГ, %		
					θ	α	β1
Обследуемый 1	12	14	6,8****	III	14,7	50,6	16,6
Обследуемый 2	1	14	1,1*****	I	11,1	61,5	15,3
Обследуемый 3	1	19	2,2****	IV	32,7	29,4	17,1
Обследуемый 4	4	5	4,1*****	III	25,2	18,4	21,4
Обследуемый 5	1	13	-6,8***	IV	13,9	49,6	17,3
Обследуемый 6	6	15	-3,1*****	I	9,0	72,6	11,2
Обследуемый 7	1	19	-4,3*	IV	16,6	55,9	13,7
Обследуемый 8	5	23	5*****	I	12,4	66,3	10,5
Обследуемый 9	1	13	-0,5**	IV	8,6	58,2	11,7
Обследуемый 10	4	21	1,6*****	IV	20,5	39,1	14,3
Обследуемый 11	2	15	-6,6*****	I	27,3	48,6	8,4
Обследуемый 12	2	15	-0,6	III	18,0	33,6	26,9

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ ; \*\*\*\*\* –  $p < 0,00001$ .

(8 баллов). При этом на ЭЭГ отмечали смещение α-активности кпереди без амплитудной асимметрии (тип паттерна ЭЭГ I). По топографии УПП асимметрии также не наблюдалось. Отмеченные особенности, вероятно, могут быть обусловлены волнением перед предстоящим экспериментом. Отсутствие асимметрии по данным ЭЭГ и УПП свидетельствует о благоприятном краткосрочном прогнозе.

У 6 человек (3, 4, 6, 7, 10, 12) уровень тревожности по данным теста Люшера был ниже среднего. По топографии α-активности не наблюдали выраженной локализации у 5 из них. По паттерну ЭЭГ эти обследуемые относились к III и IV типам, за

исключением обследуемого 6, который по паттерну ЭЭГ относился к I типу. При этом у обследуемого 3 значения УПП в лобных и теменных отведениях были снижены. У него также был снижен ОЗМ α-активности до 15,3 %, а УПП имел высокие значения в затылочных, центральном и левом теменном отведениях. У обследуемого 10 значения УПП по всем отведениям были высокие, их усредненное значение составило более 15 мВ. Вероятно, это связано с активацией метаболизма головного мозга, обусловленной спецификой повседневной деятельности. Асимметрии по топографии УПП не наблюдали. Обследуемый 6 характеризовался смещением

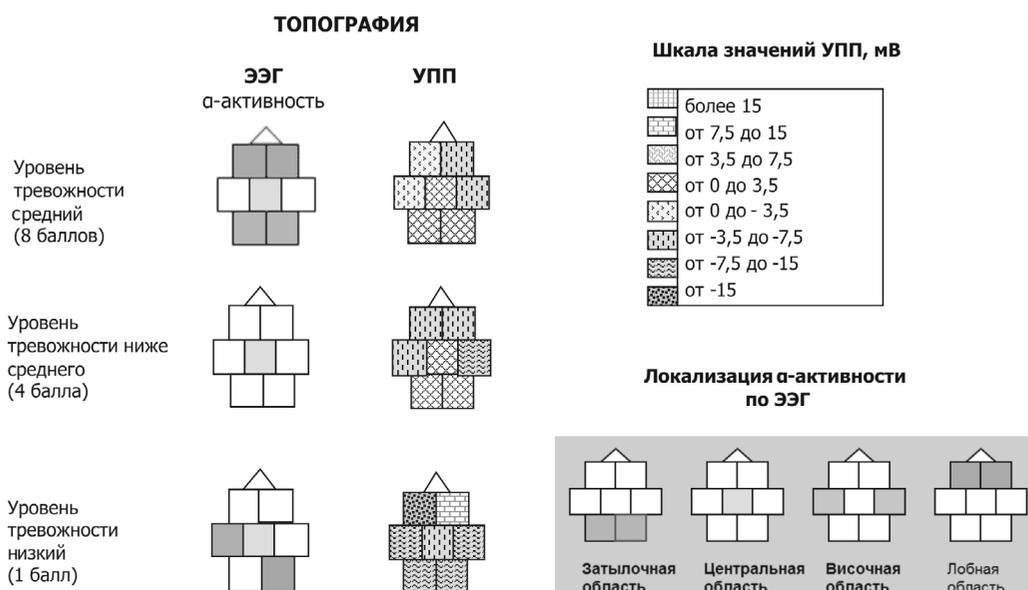


Рис. 1. Характерная топография УПП и α-активности ЭЭГ при различных уровнях тревожности в фоновых исследованиях

α-активности к центру и левой теменной области. Наибольшее значение УПП (9,9 мВ) регистрировали в правой теменной области при среднем значении УПП 5,7 мВ. По данным ПЗМР все обследуемые характеризовались средним уровнем активации ЦНС, пригодным для операторской деятельности.

Обследуемые с низким уровнем тревожности в фоне (2, 5, 8, 9, 11) характеризовались следующими особенностями. У четверых из них среднее значение УПП было снижено (меньше 0) при значениях ОЗМ α-активности более 65 % у обследуемого 8 и 45,8 % у обследуемого 5. У обследуемого 9 УПП составил 1,6 мВ, но при этом по данным ЭЭГ ОЗМ α-активности было равно 32,1 %. Асимметрия по данным УПП наблюдалась у 2 обследуемых: у обследуемого 2 в лобных отведениях на фоне доминирования α-активности в центральной и затылочных областях и у обследуемого 11 – в теменных отведениях при разнице по отведениям более 10 мВ. Превалировал I тип паттерна ЭЭГ, за исключением обследуемого 9, у которого наблюдали III тип ЭЭГ-паттерна.

Наиболее характерная топография УПП и α-активности ЭЭГ при различных уровнях тревожности в фоновых исследованиях представлена на рис. 1.

Как видно из рисунка, при низком уровне тревожности α-активность превалировала в затылочных и центральном отведениях, УПП имел относительно низкие (менее -7,5 мВ) значения и был симметричен в затылочных и теменных отведениях. При уровне тревожности ниже среднего α-активность была наиболее выражена в центральном отведении, топография УПП характеризовалась более высокими значениями (от -3,5 до -7,5 мВ) в затылочном и центральном отведениях. При среднем уровне тревожности α-активность присутствовала по всей

конвексикальной поверхности коры головного мозга, а для топографии УПП была характерна асимметрия в лобных и височных отведениях.

После завершения 5-суточной СИ качественный анализ ЭЭГ показал изменение типа паттерна ЭЭГ у 6 участников эксперимента (см. табл. 2).

На рис. 2 представлены диаграммы изменения уровня тревожности, усредненного значения УПП и ОЗМ α-активности до и после 5-суточной СИ.

У обследуемого 1 тревожность возросла от среднего уровня (в фоне) до высокого (12 баллов). По данным ЭЭГ наблюдали смещение α-активности в центр и снижение ОЗМ на 37 %, тип паттерна ЭЭГ изменился с I на III. УПП возрос на 6,4 мВ относительно фонового значения. Данные изменения, вероятно, вызваны перестройкой метаболических процессов в головном мозге, направленных на адаптацию организма к стрессорным факторам эксперимента. Можно предположить, что у данного испытуемого адаптация к условиям эксперимента за 5 сут не произошла, так как на фоне роста метаболической активности наблюдали рост ОЗМ в θ- и β1-диапазонах.

У трех из 6 человек с исходным уровнем тревожности ниже среднего (3, 7, 12) после пребывания в условиях СИ данные теста Люшера имелись изменение уровня тревожности до низкого. У обследуемого 3 отмечены: снижение усредненного значения УПП на 5,5 мВ с асимметрией в лобных отведениях (разница между правым и левым отведениями более 10 мВ) и рост ОЗМ α-активности на 28 %. Тип паттерна ЭЭГ изменился с III на IV. У обследуемого 7 снижение усредненного значения УПП составило 65 % при изменении характеристик α-активности: наблюдали увеличение ОЗМ на 20,4 % и снижение

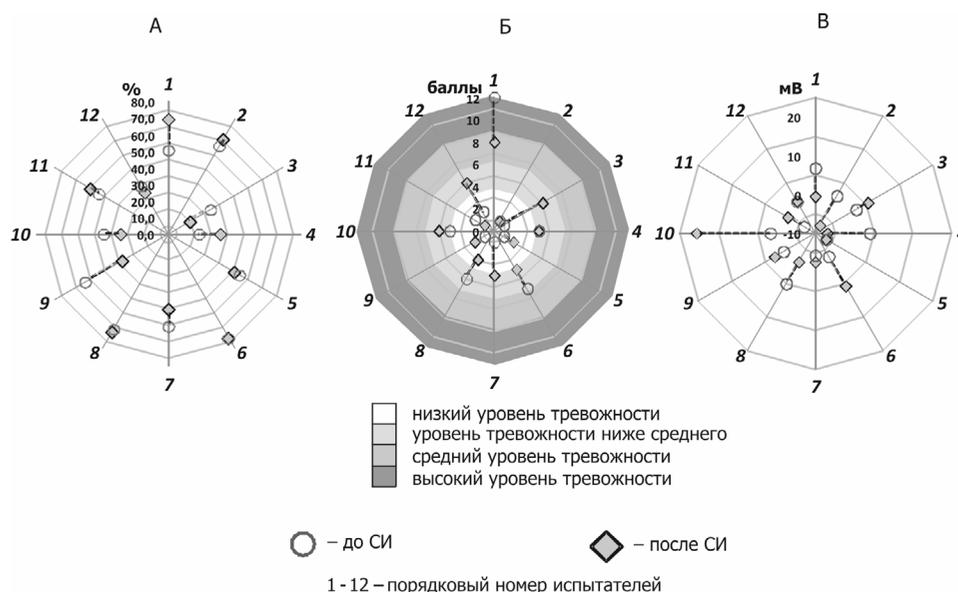


Рис. 2. Динамика основных показателей в ходе «сухой» иммерсии.

A – суммарное значение ОЗМ  $\alpha$ -активности; B – уровень тревожности; C – значение УПП, усредненное по всем отведениям

доминирующей частоты с 11,4 до 9,6 Гц. Тип паттерна ЭЭГ не изменился. У обследуемого 12 наблюдался статистически незначимый прирост усредненного значения УПП на 1,2 мВ, при его асимметрии по топографии порядка 5 мВ с преобладанием в правой полушарии. ОЗМ  $\alpha$ -активности возросло по сравнению с фоном на 8,9 %, а ОЗМ  $\beta$ 1-ритма – на 78 % при его доминирующей частоте 14 Гц. Тип ЭЭГ изменился с IV на III. Полученные результаты могут свидетельствовать об адаптации данных обследуемых к условиям СИ, так как на фоне снижения уровня тревожности наблюдали снижение УПП и увеличение ОЗМ  $\alpha$ -активности с сохранением уровня активации ЦНС, пригодным для операторской деятельности.

У трех обследуемых после СИ не наблюдали изменения уровня тревожности (4, 6, 10). Тип паттерна ЭЭГ изменился только у участника эксперимента 10. Однако по данным УПП отмечали статистически достоверные изменения. Возрастание УПП на 11 мВ у обследуемого 4 сопровождалось снижением ОЗМ  $\alpha$ -активности на 25,5 %. Состояние ЦНС по данным ПЗМР после СИ было неблагоприятным для операторской деятельности (см. табл. 2). Также отмечали снижение ОЗМ  $\beta$ 1-ритма на 86 % и увеличение ОЗМ  $\theta$ -ритма более чем на 82 %. Вероятно, данные изменения можно связать с протеканием процессов адаптации к условиям СИ, при которой полная перестройка организма не произошла. На это указывает снижение  $\alpha$ -активности ЭЭГ, что характерно для острого периода адаптации [4]. Относительно низкие фоновые значения УПП у данного обследуемого (-6,9 мВ) могут быть связаны с накопившейся

усталостью. Увеличение показателя метаболической активности и ОЗМ в  $\theta$ -диапазоне, вероятно, обусловлены проявлением индивидуальной реакции ЦНС данного участника на условия эксперимента – активацией процессов торможения.

У обследуемого 6 снижение УПП на 9,25 мВ сопровождалось на ЭЭГ сохранением фонового смещения  $\alpha$ -активности в центр и левую теменную область и увеличением ОЗМ на 0,4 %. Можно предположить, что у данного обследуемого произошла адаптация к измененной среде обитания. Однако увеличение тревожности (с 4 до 6 баллов) без перехода на другой уровень и рост ОЗМ в  $\theta$ -и  $\beta$ 1-диапазонах могут свидетельствовать о не вполне устойчивом текущем ФС ЦНС. У обследуемого 10 снижение УПП с 20,7 до 1,6 мВ сопровождалось увеличением ОЗМ  $\alpha$ -активности на 20 %. Учитывая высокие фоновые значения показателя метаболической активности, можно предположить, что у данного испытуемого в ходе СИ произошла оптимизация ФС ЦНС, что подтверждается более высоким значением класса активации ЦНС по данным ПЗМР (см. табл. 2).

Таким образом, у трех обследуемых с исходным уровнем ниже среднего наблюдали индивидуальную реакцию ЦНС по совокупности анализируемых показателей. У 2 из них (6 и 10) отмечен рост ОЗМ в  $\theta$ -,  $\alpha$ - и  $\beta$ 1-диапазонах. Снижение энергетической активности головного мозга и рост ОЗМ в  $\theta$ -,  $\alpha$ - и  $\beta$ 1-диапазонах по ЭЭГ свидетельствует о том, что состояние ЦНС данных обследуемых находится в процессе адаптации к условиям СИ.

У четырех из 5 лиц с низким уровнем тревожности в фоне (2, 5, 9, 11) после СИ изменения уровня

тревожности не наблюдали. У обследуемого 2 происходил рост УПП на фоне снижения ОЗМ  $\alpha$ -активности на 8,9 % и увеличения на 20,5 % ОЗМ в  $\beta$ 1-диапазоне, без изменения картины ЭЭГ. У обследуемых 5 и 9 по данным УПП наблюдали снижение усредненного значения, сопровождающееся увеличением ОЗМ  $\alpha$ -активности на 7,5 и 51,6 % соответственно и снижением ОЗМ в  $\theta$ - и  $\beta$ 1-диапазонах. При этом  $\alpha$ -активность была локализована преимущественно в затылочных и центральной областях. У обследуемого 9 по данным УПП наблюдали асимметрию по всем отведениям с преобладанием в правом полушарии, при изменении типа паттерна ЭЭГ с III на IV. У обследуемого 11 снижение УПП сопровождалось снижением ОЗМ  $\alpha$ -активности на 11,7 % с сохранением его локализации преимущественно в затылочных и центральной областях и увеличением мощности  $\beta$ 1-ритма на 14 %, при этом тип паттерна ЭЭГ не изменился.

Двое обследуемых (5 и 9) адаптировались к условиям СИ с выходом энергетической активности на более низкий уровень, ЦНС обследуемых 2 и 11 находилась в процессе адаптации. У участника эксперимента 2 увеличение значения УПП свидетельствует об активации процессов возбуждения в головном мозге.

Обследуемый 8 характеризовался увеличением тревожности до уровня ниже среднего, что сопровождалось увеличением уровня активации ЦНС по данным ПЗМР и увеличением УПП на 9 мВ относительно фонового уровня, ОЗМ в  $\alpha$ -диапазоне снизилось на 4 %. Тип паттерна ЭЭГ не изменился.

Анализ динамики показателей в ходе эксперимента показал, что у обследуемых в случае увеличения тревожности (4 человека) происходит статистически достоверное снижение ОЗМ  $\alpha$ -активности ( $p = 0,011$ ) и увеличение суммарной ОЗМ в  $\theta$ - и  $\beta$ 1-диапазонах ( $p = 0,033$ ). УПП увеличивался статистически недостоверно, что по-видимому связано с недостаточностью выборки. Снижение тревожности у 6 человек сопровождалось статистически достоверным увеличением ОЗМ  $\alpha$ -активности ( $p = 0,0034$ ) и снижением суммарной мощности в  $\theta$ - и  $\beta$ 1-диапазонах ( $p = 0,014$ ), а также ОЗМ в  $\beta$ 1-диапазоне ( $p = 0,045$ ).

#### Выводы

1. В условиях 5-суточной СИ корреляционный анализ фоновых показателей выявил умеренную корреляцию тревожности и величины усредненного значения УПП ( $r = 0,68$ ), а также умеренную обратную корреляцию с ОЗМ  $\alpha$ -активности ( $r = -0,74$ ).

2. После завершения 5-суточной СИ по данным ЭЭГ, УПП, ПЗМР и теста Люшера не все обследуемые адаптировались к условиям измененной среды обитания. Устойчивая адаптация была у четырех

обследуемых. ЦНС пяти обследуемых находилась в процессе перестройки адаптации, у трех обследуемых отмечался острый период адаптации.

3. Участники эксперимента, которые адаптировались к условиям СИ, характеризовались снижением или неизменным уровнем тревожности, ростом ОЗМ  $\alpha$ -активности по показателям ЭЭГ, снижением или приростом на величину не более 2 мВ метаболической активности головного мозга.

4. Увеличение уровня тревожности после СИ по сравнению с фоном при усилении метаболической активности головного мозга, снижение  $\alpha$ -активности и увеличение суммарной ОЗМ в  $\theta$ - и  $\beta$ 1-диапазоне указывает на острый период адаптации.

5. Реакция человека на условия измененной среды обитания является индивидуальной, возможно превалирование как процессов возбуждения, так и процессов торможения, что сказывается на их способности к операторской деятельности. Данные обстоятельства обуславливают необходимость углубленного, комплексного исследования ФС ЦНС при отборе экипажей, особенно при планируемых длительных КП.

*Работа выполнена в рамках темы 65.1 ФНИ РАН.*

#### Список литературы

1. Cheron G, Leroy A, De Saedeleer C. et al. Effect of gravity on human spontaneous 10-Hz electroencephalographic oscillations during the arrest reaction // Brain Res. 2006. V. 1121. № 1. P. 104–116. DOI:10.1016/j.brainres.2006.08.098.
2. Lazarev I.E., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. Resting state brain activity during long-term dry immersion // Aerospace Med. and Human Performance. 2018. V. 89. № 7. P. 642–647. DOI: <https://doi.org/10.3357/AMHP.4972.2018>.
3. Cebolla A.M., Petieau M., Dan B. et al. Cerebellar contribution to visuo-attentional alpha rhythm: insights from weightlessness // Scientific Reports. 2016. V. 6. P. 37824. DOI:10.1038/srep37824.
4. Кузнецова Г.Д., Габова А.В., Лазарев И.Е. и др. Частотно-временная структура электроэнцефалограммы человека в условиях искусственной гипогравитации: модель «сухой» иммерсии // Авиакосм. и экол. мед. 2015. Т. 49. № 3. С. 25–32.
5. Kuznetsova G.D., Gabova A.V., Lazarev I.E. et al. Frequency-temporal structure of human electroencephalogram in the condition of artificial hypogravity: dry immersion model // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2015. V. 49. № 3. P. 25–32.
6. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М., 1979.
7. Baevsky R.M. Prediction of states on the verge of norm and pathology. Moscow, 1979.
8. Thulborn K.R., Waterton J.C., Matthews P.M. et al. Oxygenation dependence of the transverse relaxation

time of water protons in whole blood at high field // *Biochim. et Biophys. Acta (BBA) – General Subjects*. 1982. V. 714. № 2. P. 265–270. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(82\)90333-6](https://doi.org/10.1016/0304-4165(82)90333-6).

7. *Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R. et al.* Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation // *Proc. of the National Academy of Sciences*. 1990. V. 87. № 24. P. 9868–9872. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>.

8. *Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al.* A default mode of brain function // *Proc. of the National Academy of Sciences*. 2001. V. 98. № 2. P. 676–682. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>.

9. *Feige B., Scheffler K., Esposito F. et al.* Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation // *J. of Neurophysiol.* 2005. V. 93. P. 2864–2872. DOI: 10.1152/jn.00721.2004.

10. *Фокин В.Ф., Пономарева Н.В.* Энергетическая физиология мозга. М., 2003.

*Fokin V.F., Ponomareva N.V.* Energetic physiology of the brain. Moscow, 2003.

11. *Ковалева А.А., Скедина М.А., Потапов М.Г.* Исследование нейрофизиологических процессов головного мозга при подготовке к космическому полету и оценка воздействия его факторов // Гагаринский сборник: Матер. XIII Обществ.-науч. чтений, посв. памяти Ю.А. Гагарина. Гагарин, 2016. С. 227–238.

*Kovaleva A.A., Skedina M.A., Potapov M.G.* The study of the neurophysiological processes of the brain in preparation for space flight and the assessment of the impact of its factors // *Gagarinskiy sbornik: Materialy XIII Obshchestvenno-nauchnykh chteniy, posvyashchennykh ramyati Yu.A. Gagarina. Gagarin*, 2016. P. 227–238.

12. *Ковалева А.А., Скедина М.А., Потапов М.Г.* Нейрофизиологическое состояние человека в условиях длительной изоляции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 4. С. 14–20. DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-4-14-20.

*Kovaleva A.A., Skedina M.A., Potapov M.G.* Neurophysiological state of humans in long-duration isolation // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2016. V. 50. № 4. P. 14–20. DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-4-14-20.

13. *Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф.* Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1976. Т. 10. № 9. С. 82–84.

*Shulzhenko E.B., Vil-Vilyams I.F.* The possibility of long-term water immersion by the method of «dry» immersion // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina* 1976. V. 10. № 9. P. 82–84.

14. *Navasiolava N.M., Custaud M.-A., Tomilovskaya E.S. et al.* Long-term dry immersion: review and prospects // *Eur. J. of Applied Physiol.* 2011. V. 111. № 7. P. 1235–1260. DOI: 1007/s00421-010-1750-x.

15. *Томиловская Е.С.* Эксперимент с 5-суточной иммерсией: задачи, объем, структура исследований, особенности методических подходов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2011. Т. 45. № 6. С. 3–7.

*Tomilovskaya E.S.* Experiment with 5-day dry immersion: objectives, content and structure of the investigations, methods // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2011. V. 45. № 6. P. 3–7.

16. *Потапов М.Г., Доценко В.И., Ковалева А.А. и др.* Нейрофизиологические механизмы изменения психофизиологического состояния человека при 105-суточной изоляции в гермообъеме // *Там же*. 2010. Т. 44. № 6. С. 62–64.

*Potapov M.G., Docenko V.I., Kovaleva A.A. et al.* Neurophysiological mechanisms of change of a psychophysiological condition of the person at 105-day isolation in a confinement // *Ibid.* 2010. V. 44. № 6. P. 62–64.

17. *Лоскутова Т.Д.* Оценка функционального состояния центральной нервной системы человека по параметрам простой двигательной реакции // *Физиол. журнал СССР им. И.М. Сеченова*. 1975. № 1. С. 3–11.

*Loskutova T.D.* Evaluation of the functional state of the central nervous system of a person by the parameters of a simple motor reaction // *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*. 1975. № 1. P. 3–11.

18. *Корсачев В.Е., Усов В.М., Осипова Н.А.* Квалиметрические аспекты оценки функционального состояния человека-оператора // *Мед. информ. системы*. 1988. Т. 8. № 1. С. 100–105.

*Korsachev V.E., Usov V.M., Osipova N.A.* Qualimetric aspects of assessing the functional state of a human operator // *Meditsinskie informatsionnye sistemy*. 1988. V. 8. № 1. P. 100–105.

19. *Талалаев А.А.* Исследование центральной нервной системы и умственной работоспособности // *Гигиенические исследования средств индивидуальной защиты человека: Руководство*. М., 1992. С. 240–257.

*Talalaev A.A.* The study of the central nervous system and mental performance // *Hygienic studies of personal protective equipment: Guide*. Moscow, 1992. P. 240–257.

20. *Собчик Л.Н.* Модифицированный восьмицветный тест Люшера. СПб., 2001.

*Sobchik L.N.* Modified eight-color Luscher test. St. Petersburg, 2001.

Поступила 20.03.2019

## INVESTIGATION OF NEUROPHYSIOLOGICAL PROCESSES IN THE BRAIN DURING MODELING OF THE MICROGRAVITY CONDITIONS (5-DAY DRY IMMERSION)

**Skedina M.A., Kovaleva A.A., Potapov M.G.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2019. V. 53. № 4. P. 38–45

*Comprehensive investigation of the central nervous system (CNS) functioning was performed with participation*

of 12 healthy male volunteers for 5-day dry immersion (DI). Before DI and on completion the metabolic activity in the brain was determined by the level of constant potential (CPL) synchronously with electroencephalography (EEG). The measurements were preceded by the simple reaction time test (SRT) and the Luscher test.

Correlation analysis of baseline measurement revealed a moderate anxiety correlation with averaged CPL ( $r = 0.68$ ) and moderate inverse correlation with the relative power (RP) in the  $\alpha$ -band ( $r = -0.74$ ).

After 5-day DI, stable adaptation was observed in 4 subjects. In 5 subjects CNS was transiting to a new level of adaptation; 3 subjects were in the period of acute adaptation identified by abnormal anxiety, elevated metabolic activity in the brain, decline of the  $\alpha$ -activity and growth of total RP in the  $\theta$ - and  $\beta_1$ -bands. The adapted subjects were distinguished by lower or unaffected anxiety, RP growth in the  $\alpha$ -band, and reduction or increase in the brain metabolic activity by no more than 2 mV.

Key words: microgravity, dry immersion, electroencephalography, constant potential level, adaptation.

УДК 821.161.1-34/4+5+001

## ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОГЛОТКИ ЧЕЛОВЕКА В ИСКУССТВЕННОЙ СРЕДЕ ОБИТАНИЯ

Ильин В.К.<sup>1</sup>, Царёв В.Н.<sup>2</sup>, Прокопович Л.С.<sup>1</sup>, Николаева Е.Н.<sup>2</sup>, Морозова Ю.А.<sup>1</sup>,  
Ипполитов Е.В.<sup>2</sup>, Подпорин М.С.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

E-mail: ilyin@ibmp.ru

Фактор длительной изоляции в герметично замкнутом объекте является провоцирующим для развития воспалительных заболеваний пародонта у экипажей этих объектов. В работе представлены данные о динамике пародонтальной микрофлоры обследуемых в 2 гермокамерных экспериментах. Результаты свидетельствуют о видовом и количественном нарастании пародонтопатогенных бактерий. Обосновывается необходимость применения пробиотических средств профилактики воспалительных заболеваний ротоглотки у людей, длительно находящихся в условиях искусственной среды обитания.

Ключевые слова: ротоглотка, пародонт, микрофлора, воспаление, профилактика, изоляция.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 47–52.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-47-52

Факторы экстремальной среды обитания человека (микрогравитация, радиация, резкие перепады давления и температур, изоляция и др.) вызывают развитие дезадаптации функционального статуса зубочелюстной системы, что ведет к нарушению иммунологического гомеостаза и снижению резистентности к инвазии патогенными микроорганизмами [1–3].

Воспалительные заболевания пародонта представляют серьезную проблему современной стоматологии в связи с большой распространенностью, сложностью диагностики, лечения и реабилитации пациентов [3, 4]. На современном этапе развития стоматологии получены данные о роли микробиоты в развитии воспалительных заболеваний пародонта, позволившие выделить группу так называемых пародонтопатогенных бактерий, которые продуцируют ферменты патогенности, а также экзотоксины, приводящие к нарушению целостности эпителиальных тканей, способствующему активной деструкции пародонтальных тканей, что играет основополагающую роль в патогенезе пародонтита [5, 6]. Пародонтопатогены обладают анаэробным типом дыхания, отличаются высокими адгезивными,

инвазивными и токсическими свойствами по отношению к тканям пародонта [5, 7, 8]. К ним относят около 20 видов бактерий, относящихся по степени вирулентности к 2 группам: пародонтопатогены I и II порядков. Пародонтопатогенами I порядка являются бактерии, для которых выявлены строгие ассоциации с прогрессированием заболевания, пародонтопатогенами II порядка – бактерии, обладающие меньшим набором факторов вирулентности, но оказывающие влияние на развитие воспалительных процессов в тканях пародонта по достижении высокой концентрации или в ассоциациях [6].

К 1-й группе относят грамотрицательные облигатные анаэробы *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и микроаэрофильные *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Они имеют выраженную тенденцию к внутриклеточному паразитированию в десневом эпителии и тканях пародонта [5].

Наиболее агрессивным пародонтопатогеном считается *P. gingivalis*, облигатно анаэробная, пигментобразующая бактерия, обладающая факторами вирулентности (фимбрии, гингипаины, липополисахарид и др.), которые непосредственно участвуют в деструкции тканей пародонта. *A. actinomycetemcomitans* вырабатывает лейкотоксин, разрушающий лейкоциты, моноциты и нейтрофилы. Лейкотоксин вызывает образование пор в клеточных мембранах и в высоких концентрациях – лизис клеток [3]. Другой пародонтопатоген I порядка – *T. forsythia* продуцирует протео- и гликолитические ферменты, активность которых коррелирует с клиническими признаками пародонтита, в частности, с деструкцией альвеолярной кости. Наиболее патогенетически значимой ее особенностью является способность индуцировать клеточный апоптоз [5].

Пародонтопатогены II порядка, *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia*, по вирулентности уступают 3 наиболее значимым пародонтопатогенам и в большинстве случаев не способны к внутриклеточному паразитизму или не выделяют экзотоксин [3, 5, 7].

Степень обсемененности пародонта специфическими патогенами связана со стадией развития заболевания. По мнению многих авторов [3, 4], наличие *P. gingivalis* является диагностически значимым показателем, так как содержание этого пародонтопатогена последовательно возрастает при прогрессировании патологического процесса в зависимости от степени тяжести. Доля *P. intermedia* и *T. forsythia* может рассматриваться в качестве маркеров на начальных стадиях заболевания. Доля *A. actinomycetemcomitans* в консорциуме микробов незначительно связана со степенью тяжести заболевания и не может использоваться в качестве диагностического маркера, но его выявление важно для определения характера течения воспалительных процессов в пародонте.

В задачи исследований входило:

- установить видовой и количественный состав микрофлоры у лиц, длительное время находящихся в условиях изоляции в гермопомещениях;
- на основе полученных данных определить основные мероприятия по предотвращению заболеваний пародонта микробной этиологии.

#### Методика

Обследовали группу из 6 добровольцев в рамках эксперимента SIRIUS-17, (эксперимент № 1). Клиническое обследование и взятие биологических образцов проводили одновременно, трижды в течение эксперимента № 1: в 8 ч утра натошак до гигиены полости рта; 1-е исследование – за 3 дня до изоляции, 2-е – в день окончания, 3-е – через неделю после окончания изоляции.

Образцы десневой жидкости, содержащей микробиоту, собирали из участков десневой борозды с вестибулярной поверхности зубов 1.7, 1.6, 1.1, 2.6, 2.7 и язычной поверхности зубов 3.7, 3.6, 3.1, 4.6, 4.7 с помощью стерильных бумажных эндодонтических штифтов на офтальмологическом хирургическом пинцете путем их пропитывания в течение 20 с, затем помещали в пробирки типа «Эппендорф» с физиологическим раствором и немедленно замораживали до -20 °С. В таком виде пробы доставляли в течение 48 ч после взятия в диагностическую лабораторию для определения видового состава пародонтопатогенной микрофлоры с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). При постановке ПЦР использовали диагностическое оборудование кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова и набор реагентов «Мультидент-5» для определения ДНК пародонтопатогенов I и II порядков (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* и *P. intermedia*). Кроме этого, использовали архивные данные клинических и микробиологических обследований участников эксперимента с длительной

гермоизоляции (180 сут), проводимого ранее в ГНЦ РФ – ИМБП РАН (эксперимент № 2). Для статистической обработки использован Microsoft Office для ПК Macintosh.

#### Результаты и обсуждение

При клиническом осмотре участников эксперимента № 1 природная санация (отсутствие пломб и кариозного процесса любой стадии на всех зубах) была выявлена только у 1 из участников эксперимента женского пола. Данное состояние сопровождалось наличием в десневой жидкости участницы пародонтопатогена *A. actinomycetemcomitans* и транзитным носительством *T. forsythia* непосредственно по окончании изоляции.

При исследовании наличия 5 основных пародонтопатогенов методом ПЦР *P. intermedia* не была обнаружена ни у одного из участников эксперимента. Множественный вторичный кариес у 2 участников сочетался с наличием *T. forsythia*. В одном случае выявлена *T. denticola*. Вторичная адентия и гингивит во всех случаях совпадали с наличием в десневой борозде *P. gingivalis*. За время изоляции отмечен рост частоты встречаемости *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* и активное распространение *T. Forsythia* (табл. 1).

Таким образом, были выявлены пародонтопатогены как I, так и II порядка, что является безусловным фактором ухудшения состояния здоровья полости рта в условиях проводимых исследований и определяет необходимость выработки профилактических мер [10].

Нарушение показателей стоматологического статуса у лиц, находящихся в условиях гермоизоляции, подтверждается данными эксперимента № 2 (табл. 2). В этом эксперименте при клиническом осмотре использован индекс CPI, который определялся с помощью специального пуговчатого зонда в области 1.7, 1.6, 1.1, 2.6, 2.7, 3.7, 3.6, 3.1, 4.6, 4.7 зубов.

Оценка проводилась по следующим критериям:

- 0 – отсутствие признаков воспаления;
- 1 – кровоточивость при зондировании;
- 2 – наличие зубного камня;
- 3 – пародонтальный карман глубиной 4–5 мм;
- 4 – пародонтальный карман глубиной 6 мм и более.

Уровень повреждения тканей пародонта у каждого обследуемого определялся по высшему коду, зарегистрированному в том или ином секстанте, а также общим количеством пораженных секстантов.

В табл. 3 представлены данные динамики содержания микробиоты в зубодесневой области, определенной с помощью культурального метода исследований в условиях анаэробно-гермокамерного эксперимента № 2.

Таблица 1

**Динамика колонизации пародонтопатогенами I порядка участников изоляционного эксперимента SIRIUS-17 (эксперимент № 1)**

Обследуемые	Пародонтопатогены I порядка														
	<i>P. intermedia</i>			<i>T. forsythia</i>			<i>T. denticola</i>			<i>A. actinomycetem-comitans</i>			<i>P. gingivalis</i>		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
Ж1	-	-	-	-	++	-	-	-	-	+	++	++	-	-	-
М1	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++
Ж2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++
М2	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	++	++	++	++	-
М3	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	++	++	-	++	+
Ж3	-	-	-	++	++	-	+	++	+	-	-	-	-	-	-

Примечание. «-» – ДНК не идентифицирована; «+» – выявлено низкое содержание ДНК; «++» – выявлено высокое содержание ДНК; 0 – проба взята накануне изоляционного эксперимента; 1 – проба взята непосредственно после окончания эксперимента; 2 – проба взята через 7 дней после окончания эксперимента.

Таблица 2

**Динамика индекса CPI у обследуемых добровольцев при пользовании обычными гигиеническими средствами в условиях изоляции в гермообъекте (эксперимент № 2)**

Индекс CPI (секстанты)	CPI1	CPI2
Обследуемый № 1		
Интактный пародонт	2	1
Кровоточивость десен	1	1
Зубной камень	2	3
Интенсивность заболеваний пародонта по индексу CPI	3	4
Обследуемый № 2		
Интактный пародонт	1	2
Кровоточивость десен	1	2
Зубной камень	4	2
Интенсивность заболеваний пародонта по индексу CPI	5	4
Обследуемый № 3		
Интактный пародонт	2	3
Кровоточивость десен	1	1
Зубной камень	1	2
Карман 4–5 мм	2	0
Интенсивность заболеваний пародонта по индексу CPI	4	3
Обследуемый № 4		
Интактный пародонт	3	1
Кровоточивость десен	0	3
Зубной камень	2	1
Карман 4–5 мм	1	1
Интенсивность заболеваний пародонта по индексу CPI	3	5

Примечание. CPI1 – индекс CPI до эксперимента; CPI2 – индекс CPI после эксперимента.

У обследуемого № 1 на протяжении эксперимента наблюдались разнонаправленные тенденции: увеличение количества пародонтопатогенов II порядка *Fusobacterium spp.*, но отсутствие роста *Streptococcus sanguis* и *Peptostreptococcus anaerobius*. Активность роста антагонистов пародонтопатогенов *Streptococcus salivarius* и *Veillonella parvula* снижалась.

У обследуемого № 2 в течение эксперимента несколько активизировался рост антагониста патогенов *S. salivarius*, но параллельно с этим увеличилось

количество кариеспатогена *S. sanguis* в области зубодесневой борозды и *Prevotella melaninogenica* на спинке языка.

У обследуемого № 3 в течение эксперимента наблюдалось увеличение содержания основных видов бактерий, наблюдаемых при воспалительных заболеваниях полости рта (*P. melaninogenica*, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces naeslundii*, *S. sanguis*) на фоне снижения количества естественных антагонистов пародонтопатогенной микрофлоры (*S. salivarius*, *V. parvula*).

**Динамика содержания микробов, идентифицированных в участках зубодесневой области у обследуемых в эксперименте 2 (Ig КОЕ) (эксперимент № 2)**

Виды микробов	До эксперимента	После эксперимента
Обследуемый № 1		
<i>S. sanguis</i>	4	-
<i>S. salivarius</i>	4	-
<i>S. milleri</i>	3	7
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	3	-
<i>Fusobacterium spp.</i>	3	6
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	4
<i>Staphylococcus spp.</i>	-	8
<i>Bacillus licheniformis</i>	3	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	4
Обследуемый № 2		
<i>S. sanguis</i>	6	7
<i>S. salivarius</i>	5	6
<i>S. intermedius</i>	5	6
<i>Prevotella oralis</i>	5	7
<i>Corynebacterium spp.</i>	5	5
Обследуемый № 3		
<i>S. sanguis</i>	5	6
<i>S. intermedius</i>	-	5
<i>V. parvula</i>	4	-
<i>P. melaninogenica</i>	-	4
<i>Fusobacterium spp.</i>	-	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	3	3
<i>A. naeslundii</i>	3	5
Обследуемый № 4		
<i>S. sanguis</i>	6	6
<i>S. salivarius</i>	5	5
<i>S. intermedius</i>	-	5
<i>P. oralis</i>	4	4
<i>Fusobacterium spp.</i>	-	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	4
<i>A. naeslundii</i>	-	5
<i>Proteus spp.</i>	6	5
<i>Actinomyces israelii</i>	-	4

У обследуемого № 4 в течение эксперимента наблюдалось увеличение количества фузобактерий и актиномицетов (*Fusobacterium spp.*, *A. naeslundii*, *A. israelii*, *A. viscosus*).

Аналогичные разнонаправленные тенденции наблюдались у этих участников и при определении микробиоты на спинке языка (табл. 4). У 2 обследованных отмечено снижение содержания *S. sanguis*, у 2 человек оно увеличилось. Количество *S. salivarius* уменьшилось у 3 человек, а у 1 увеличилось. Содержание *P. oralis* выросло у участника № 2, *Corynebacterium spp.* – у участника № 1, *Fusobacterium spp.* – у обоих, а у остальных не изменилось.

При этом ключевой пародонтопатоген *P. gingivalis* отсутствовал у всех участников на протяжении всех этапов исследования (табл. 5). *P. melaninogenica*, полностью отсутствовавшие в исходных посевах у всех участников, в конце эксперимента были

выделены у 1 обследуемого в области зубодесневой борозды ( $10^4$  КОЕ) и у 2 – со спинки языка ( $10^6$  КОЕ). Актиномицеты также отсутствовали в исходных посевах у 3 участников. У 2 членов группы при посевах из зубодесневой области выявили виды *A. naeslundii* ( $10^5$  КОЕ) и *A. israelii* ( $10^4$  КОЕ). У 1 обследуемого *A. naeslundii* ( $10^4$  КОЕ) был выделен со спинки языка.

Индекс частоты встречаемости выделенных пародонтопатогенов из зубодесневой борозды и со спинки языка в этой группе до эксперимента составлял 0,0, а после его окончания – 0,5.

**Выводы**

1. В процессе длительной изоляции у обследуемых лиц происходит ухудшение микробиологических показателей зубочелюстной системы: активация роста пародонтопатогенных видов *Porphyromonas*

Таблица 4

**Динамика содержания микробов, идентифицированных на спинке языка у обследуемых у обследуемых в эксперименте 2 (Ig КОЕ) (эксперимент № 2)**

Виды микробов	До эксперимента	После эксперимента
Обследуемый № 1		
<i>S. sanguis</i>	7	6
<i>S. salivarius</i>	7	3
<i>Peptostreptococcus niger</i>	7	-
<i>V. parvula</i>	7	-
<i>P. oralis</i>	6	6
<i>Fusobacterium spp.</i>	-	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	4
<i>Neisseria spp.</i>	7	4
Обследуемый № 2		
<i>S. sanguis</i>	6	7
<i>S. salivarius</i>	5	6
<i>P. niger</i>	7	6
<i>P. oralis</i>	5	7
<i>P. melaninogenica</i>	-	6
<i>Corynebacterium spp.</i>	5	5
Обследуемый № 3		
<i>S. sanguis</i>	6	6
<i>S. salivarius</i>	5	-
<i>P. niger</i>	6	6
<i>V. parvula</i>	4	-
<i>P. melaninogenica</i>	-	6
<i>Fusobacterium spp.</i>	-	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	5	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	-
<i>A. naeslundii</i>	-	4
Обследуемый № 4		
<i>S. sanguis</i>	6	7
<i>S. salivarius</i>	7	6
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	5	-
<i>P. niger</i>	-	7
<i>V. parvula</i>	4	4
<i>P. oralis</i>	7	7
<i>A. viscosus</i>	4	6

Таблица 5

**Динамика содержания основных пародонтопатогенов в зубодесневой области и спинке языка у обследуемых у обследуемых в эксперименте 2 (Ig КОЕ) (эксперимент № 2)**

Виды микробов	Обследуемый № 1		Обследуемый № 2		Обследуемый № 3		Обследуемый № 4	
	До	После	До	После	До	После	До	После
Зубодесневая область								
<i>P. melaninogenica</i>	-	-	-	-	-	10 <sup>4</sup>	-	-
<i>P. gingivalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. naeslundii</i>	-	-	-	-	-	10 <sup>5</sup>	-	10 <sup>5</sup>
<i>A. israelii</i>	-	-	-	-	-	-	-	10 <sup>4</sup>
Спинка языка								
Вид пародонтопатогена	До	После	До	После	До	После	До	После
<i>P. melaninogenica</i>	-	-	-	10 <sup>6</sup>	-	10 <sup>6</sup>	-	-
<i>P. gingivalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. naeslundii</i>	-	-	-	-	-	10 <sup>4</sup>	-	-
<i>A. israelii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-

*gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella melaninogenica*, *Tannerella forsythia*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*.

2. Указанные обстоятельства определяют необходимость разработки методов профилактики неконтролируемого роста патогенов в ротоглотке. Есть основание предположить, что наиболее результативным методом достижения этих результатов может явиться использование принципа микробной интерференции с применением пробиотических препаратов на основе протективных микроорганизмов, например, саливарного или термофильного стрептококков и вейллонелл.

#### Список литературы

1. Булкина Н.В., Моргунова В.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 2–2.

*Bulkina N.V., Morgunova V.M.* Modern aspects of the etiology and pathogenesis of inflammatory diseases of parodont. Features of clinical implications of the refractory periodontal disease // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012. № 2–2.

2. Прокопович Л.С. Адаптация клинических рекомендаций (протоколов лечения) для стоматологического приема при отборе и ежегодном профилактическом обследовании по инициативе работодателя лиц опасных профессий // *Рос. стоматология*. 2019. Т. 12. № 1. DOI:doi.org/10.17116/rosstomat20181104130.

*Prokopovich L.S.* Adjusting clinical recommendations (protocols of treatment) for stomatologic evaluation at selection and annual preventive inspection of high threats professions personnel under the initiative of the employer // *Rossiyskaya stomatologiya*. 2019. V. 12. № 1. DOI:doi.org/10.17116/rosstomat20181104130.

3. Зорина О.А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

*Zorina O.A.* Correlation of qualitative and quantitative structure of biocenosis in mouth and individual genetic profile for the background of inflammatory diseases of the periodontium: *Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk*. Moscow, 2011.

4. Николаева Е.Н., Шеремет О.К., Царёв В.Н. и др. Пародонтопатогенная микрофлора полости рта и методы ее диагностики // *Dental Magazine*. авг. 2013.

*Nikolayeva E.N., Sheremet O.K., Tsaryov V.N. et al.* Periodontopathic microflora of oral cavity and methods of her diagnostics // *Dental Magazine*. Aug. 2013.

5. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита // *Журн.*

микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. 2017. № 5. С. 101–112.

*Tsarev V.N., Nikolayeva E.N., Ippolitov E.V.* Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii*. 2017. № 5. P. 101–112.

6. Бабаев Е.А., Балмасова И.П., Мкртумян А.М. et al. Metagenomic analysis of gingival sulcus microbiota and pathogenesis of periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Oct. 24. DOI: 10.1007/s10517-017-3888-6.

7. Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Николаева Е.Н. Распространенность генетических маркеров устойчивости к антибиотикам в биопленкообразующих штаммах облигатных и факультативных анаэробов // *Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. 2017. № 2. С. 74–80.

*Tsarev V.N., Ippolitov E.V., Nikolayeva E.N.* Prevalence of genetic markers of resistance to antibiotics in biofilm-forming strains of obligate and elective anaerobes // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii*. 2017. № 2. P. 74–80.

8. Ogawa A., Furukawa S., Fujita Sh. et al. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation by *Streptococcus salivarius* FruA // *Applied and Environ. Microbiol.* 2011. V. 77. № 5. P. 1572–1580. PMID: PMC3067281 Published online 2011 Jan 14. DOI: 10.1128/AEM.02066-10.

9. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. Профилактическая стоматология: Учебник. 2016.

*Kuzmina E.M., Yanushevich O.O.* Preventive stomatology: Textbook. 2016.

Поступила 30.01.2019

## SUBSTANTIATION OF DEVELOPMENT AND USE OF PROBIOTIC AGENTS PREVENTING PHARYNGO-ORAL INFLAMMATORY DISEASES OF HUMANS IN ARTIFICIAL ENVIRONMENTS

**Ilyin V.K., Tsarev V.N., Prokopovich L.S., Nikolayeva E.N., Morozova Yu.A., Ippolitov E.V., Podporin M.S.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2019. V. 53. № 4. P. 47–52

*The isolation and confinement factor is provocative of parodontal inflammatory diseases. The paper reports parodontal microflora dynamics in participants of 2 chamber studies. The results evidence increases in the diversity and quantities of pathogenic bacteria. The authors rationalize the probiotic prevention of pharyngo-oral infections in people who have to live long periods in artificial environments.*

Key words: pharyngo-oral cavity, parodontitis, microflora, inflammation, prevention, isolation.

УДК 613.693:159.9

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ОПЕРАТОРОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МЕТОДИКИ «ГОМЕОСТАТ» В НАЗЕМНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ С НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ КАМЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ

Еськов К.Н.

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

E-mail: eskov@imbp.ru

*Исследовано влияние непродолжительной изоляции (от 7 до 17 сут) на формирование индивидуальных различий в работе с методикой «Гомеостат» по гендерным и возрастным факторам.*

*Проведен анализ результатов выполнения гомеостатической методики 26 участниками 5 наземных экспериментов с камерной изоляцией.*

*Моторная активность у лиц старшего возраста (в группе от 35 до 43 лет) была в среднем выше, а лидерская активность – ниже, чем у лиц младшего возраста (в группах от 31 до 34 лет и от 24 до 29 лет). Моторная активность у мужчин в среднем была выше, а лидерская активность – ниже, чем у женщин. В ряде случаев указанные соотношения получили статистическое подтверждение.*

Ключевые слова: наземный эксперимент, камерная изоляция, методика «Гомеостат», гомеостатическая задача, моторная активность, лидерская активность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 53–58.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-53-58

За последние годы в Институте медико-биологических проблем РАН и за рубежом (при участии сотрудников института) проведен ряд экспериментов с камерной изоляцией различной продолжительности. В их числе несколько краткосрочных исследований с непродолжительной (менее 1 мес) изоляцией. В некоторых из них изучались особенности индивидуального и группового поведения при выполнении взаимозависимой операторской деятельности с использованием инструментальной методики «Гомеостат», в основу которой положена реальная совместная деятельность малой группы операторов.

Цель исследования – получение данных об индивидуальных тактиках работы с методикой «Гомеостат» до и после кратковременной (от 7 до 17 сут) изоляции, оценка возможного влияния непродолжительной изоляции на особенности работы с методикой «Гомеостат»; определение роли гендерного и возрастного факторов в формировании индивидуальных различий в работе с методикой «Гомеостат».

Данные, полученные Ф.Д. Горбовым и соавт. [1], а также результаты зарубежных экспериментов, собранные в обзорной монографии D.P. Schultz [2], подтверждают факт влияния кратковременной изоляции длительностью от нескольких часов до 10–15 сут, на когнитивные функции (внимание, память, мышление). Такое влияние большей частью является отрицательным. Вместе с тем в литературе имеются данные о биосоциальных предпосылках полового диморфизма психических функций и о влиянии гендерного фактора на операторскую деятельность [3–9]. Указанный материал получен с использованием различных методических приемов и средств, в числе которых методика «Гомеостат» отсутствует.

### Методика

Аналоговое электромеханическое устройство «Гомеостат» было предложено в 1948 г. У.Р. Эшби (W.R. Ashby), с годами получившим мировую известность как выдающийся английский специалист в области кибернетики. Устройство наглядно демонстрирует динамические свойства «ультрастабильной системы», способной к самоподдержанию равновесного состояния. К числу ультрастабильных систем Эшби относит и живой организм [10].

Принцип гомеостатического равновесия был положен в основу психодиагностической методики «Гомеостат» (1964), разработанной основоположником отечественной космической психологии Федором Дмитриевичем Горбовым.

Компьютеризированное устройство «Гомеостат» (рисунок) состоит из 4 индивидуальных пультов, блока контроллера и портативного компьютера. Специальная программа позволяет настроить необходимую конфигурацию тестирования, обеспечивает визуальный контроль совместной деятельности, осуществляет предварительную обработку данных [11]. Выбор экспериментатором начальных установок, вводная инструкция, указание приступить к совместной работе терминологически определяется как предъявление гомеостатической задачи, а сама

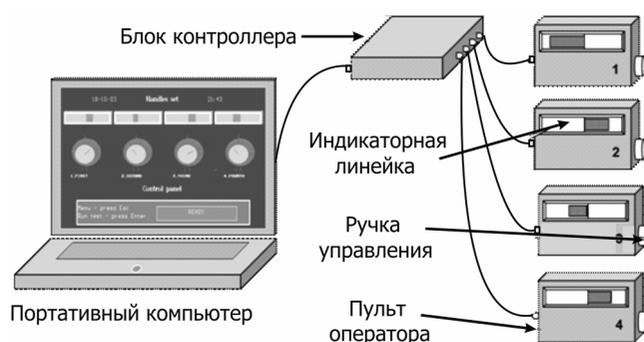


Рисунок. Внешний вид и структура компьютеризированного устройства «Гомеостат»

деятельность – как решение этой задачи. Сеанс гомеостатического тестирования – это последовательное предъявление малой группе (3–4 оператора) 4–6 гомеостатических задач разной сложности, определяемой степенью влияния партнеров друг на друга. На решение одной задачи отводится 3 мин.

Поведение малой группы операторов в процессе решения гомеостатической задачи можно интерпретировать как поведение сложной динамической системы, когда система из состояния начальной (принудительной) разбалансировки переходит в режим активного поиска состояния динамического равновесия.

Меняя интенсивность и направление вращения ручки управления на индивидуальном пульте, изменяя при этом состояние собственной индикаторной линейки (ИЛ) и влияя определенным образом на ИЛ партнеров, операторы должны одновременно зафиксировать исходное (нулевое) положение своих ИЛ, первоначально разведенных в крайние положения.

Решая гомеостатическую задачу, каждый оператор, наблюдая за состоянием своего индикатора, определенным образом вращает ручку управления индивидуального пульта. При этом его действия направлены либо на решение собственной задачи, либо на то, чтобы (возможно, в ущерб личным интересам) помочь партнерам и тем самым обеспечить успешное выполнение групповой задачи в целом.

По окончании решения гомеостатической задачи поведение каждого оператора оценивается показателем моторной активности (%) – долей времени решения гомеостатической задачи, затраченной оператором на манипулирование ручкой управления, и показателем лидерской активности (%) – долей времени моторной активности оператора, затраченной, как мы полагаем, на сознательное управление и отражающей, в первом приближении, интеллектуальную, осмысленную составляющую совместной деятельности [12]. Оба вида активности отдельно регистрировались компьютерной программой. Движения, оцениваемые нами как

сознательные, лидерские, выделялись по их характеру: в отличие от беспорядочных, направленных в обе стороны движений ручкой управления, сознательные движения были упорядоченными, размеренными и, как правило, завершались решением гомеостатической задачи, что фиксировалось в протоколе тестирования.

Рассматривались результаты, полученные экспериментах с непродолжительной изоляцией: SIRIUS-2017, «Луна-2015», «Марс-2007», «Марс-2008», CAPSULS-1994. Эти эксперименты имели взаимное сходство в длительности изоляции – менее 1 мес (от 7 до 17 сут); все исследования проводил один и тот же экспериментатор; использовалась одна и та же аппаратура; сценарий исследования был во всех случаях одинаковым. Основное различие между ними заключалось в численном, возрастном и гендерном составе участников.

За 2 нед до начала 17-суточного (продолжительность полета к Луне и обратно) эксперимента SIRIUS-2017 (07.11.–24.11. 2017 г.) его участники (3 мужчин и 3 женщины) выполнили 2 сеанса гомеостатического тестирования. Было обследовано 2 произвольных сочетания из 6 обследуемых по 3 участника в каждом. Через неделю после окончания изоляции было проведено постэкспериментальное обследование участников эксперимента – 4 сочетания из 6 участников по 3 в каждом. Каждый испытуемый принимал участие в решении 6 задач до и 12 после изоляции. В составе экипажа находились 2 женщины, ранее принимавшие участие в эксперименте «Луна-2015».

В период с 27 октября по 4 ноября 2015 г. в ИМБП был проведен эксперимент с 8-суточной изоляцией («Луна-2015») по имитации пилотируемого полета к Луне. За месяц до его начала и через 2 дня после окончания было проведено гомеостатическое тестирование участниц эксперимента. В работе представлены данные 4 испытуемых-женщин, принявших участие в решении 15 задач до начала эксперимента и 12 задач после его окончания.

В рамках проекта «Марс-500», подготовка и осуществление которого заняли в общей сложности несколько лет, до начала основного этапа с длительной (520-суточной) изоляцией были проведены два 14-суточных технологических эксперимента с целью отладки различных систем жизнеобеспечения. Первый («Марс-2007») состоялся в ноябре 2007 г., второй («Марс-2008») – в июле – августе 2008 г. В обоих экспериментах предусматривалась изоляция испытуемых от внешнего окружения. До и после изоляции участники экспериментов по 6 человек в каждом (5 мужчин и 1 женщина) выполняли методику «Гомеостат», решая соответственно 16 и 12 задач в эксперименте «Марс-2007» и 18 и 12 задач в эксперименте «Марс-2008». Трое участников входили в состав экипажа и в том и в другом эксперименте.

Эксперимент CAPSULS (20–27 февраля 1994 г., Торонто) был подготовлен и проведен силами канадских специалистов. Целью исследования было моделирование в наземных условиях факторов космического полета на борту «Шаттла» или орбитальной станции. Экипаж из 4 человек (3 мужчин и 1 женщина) находился в изолированном помещении в течение 7 дней. Экипаж в полном составе принял участие в решении 5 гомеостатических задач до и 6 после экспериментальной изоляции [13].

Каждый участник исследований был предварительно ознакомлен с работой по методике, выполнив сеанс тестирования с решением 2 простых задач.

Программы отечественных экспериментов были утверждены на секции ученого совета и одобрены Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены средние значения индивидуальных показателей с их стандартными ошибками ( $M\% \pm m$ ) 26 участников экспериментов до и после изоляционного периода, полученные путем усреднения значений показателей, зарегистрированных в процессе решения нескольких последовательно предъявляемых в рамках каждого обследования задач, а также данные о возрасте и гендерной принадлежности участников экспериментов.

Анализ этих данных (табл. 2) свидетельствует о том, что положительный (по увеличению численных значений) тренд показателя моторной активности от первичного обследования к повторному, судя по совокупности более выраженных (здесь и в табл. 3  $M\% > 5,0$ ) и менее выраженных (здесь

Таблица 1

Результаты гомеостатического тестирования участников экспериментов

Эксперимент (продолжительность)	Моторная активность $M\% \pm m$		Лидерская активность $M\% \pm m$		Возраст	Пол
	До	После	До	После		
SIRIUS-2017 (17 сут)	12,0 ± 2,4	11,2 ± 1,3	15,4 ± 3,3	20,1 ± 3,7	43	М
	13,1 ± 2,5	12,8 ± 2,7	66,9 ± 7,6	68,8 ± 6,2	33	М
	7,2 ± 2,2	9,0 ± 0,7	44,8 ± 8,7	37,0 ± 7,9	33	Ж
	7,9 ± 2,5	8,6 ± 1,2	12,9 ± 5,9	27,8 ± 6,6	34	М
	13,7 ± 1,7	15,1 ± 0,9	15,6 ± 5,0	31,7 ± 4,0	37	Ж
	11,6 ± 1,8	10,3 ± 1,1	46,8 ± 5,0	34,1 ± 4,7	27	Ж
«Луна-2015» (8 сут)	16,4 ± 2,3	15,5 ± 1,0	52,0 ± 2,2	58,8 ± 2,5	25	Ж
	17,8 ± 2,7	9,8 ± 0,9	36,9 ± 6,0	30,0 ± 5,9	35	Ж
	5,8 ± 1,7	11,5 ± 2,5	32,9 ± 5,7	32,9 ± 7,9	29	Ж
	17,9 ± 3,6	13,4 ± 3,5	36,7 ± 2,4	45,0 ± 1,9	31	Ж
«Марс-2007» (14 сут)	23,3 ± 3,1	30,5 ± 2,7	39,4 ± 3,4	41,2 ± 3,4	37	М
	6,9 ± 1,3	8,3 ± 1,6	30,3 ± 4,7	27,1 ± 4,7	27	М
	11,7 ± 1,7	14,7 ± 2,0	30,5 ± 2,8	20,5 ± 2,5	25	М
	5,2 ± 1,0	9,5 ± 2,6	19,9 ± 4,1	17,2 ± 3,2	32	М
	5,2 ± 0,8	8,7 ± 0,5	20,0 ± 5,7	22,3 ± 3,7	33	М
	16,2 ± 1,4	16,1 ± 1,4	34,7 ± 5,4	68,0 ± 4,0	24	Ж
«Марс-2008» (14 сут)	34,1 ± 3,6	36,2 ± 2,4	35,2 ± 4,8	40,7 ± 3,5	38	М
	12,9 ± 1,9	6,0 ± 2,1	26,1 ± 6,1	42,1 ± 10,1	33	М
	17,8 ± 3,8	17,7 ± 1,7	6,1 ± 1,5	33,0 ± 8,8	43	М
	14,2 ± 2,5	14,3 ± 1,0	4,1 ± 1,2	9,9 ± 0,9	34	М
	15,3 ± 1,2	17,4 ± 2,1	84,8 ± 5,0	85,0 ± 6,3	25	Ж
	24,6 ± 2,8	30,2 ± 3,5	21,9 ± 4,8	10,9 ± 1,2	25	М
CAPSULS-1994 (7 сут)	32,9 ± 7,4	35,2 ± 5,5	24,3 ± 7,9	15,0 ± 6,2	31	М
	9,4 ± 1,6	27,1 ± 3,8	20,9 ± 4,3	37,3 ± 5,2	31	Ж
	30,5 ± 3,5	23,9 ± 2,7	18,2 ± 4,5	19,3 ± 3,9	41	М
	39,6 ± 3,5	46,5 ± 2,0	36,9 ± 4,8	39,3 ± 3,1	40	М

Таблица 2

**Динамика показателя моторной активности обследуемых лиц по данным, зарегистрированным до и после изоляции**

Особенности динамики	Положительный тренд		Отрицательный тренд		Практическое отсутствие тренда (увеличение или уменьшение М% на 0,1–0,9)
	Более выраженный (увеличение М% на 5,6–17,7)	Менее выраженный (увеличение М% на 1,4–4,3)	Более выраженный (уменьшение М% на 6,6–8,0)	Менее выраженный (уменьшение М% на 1,3–4,5)	
Число случаев	5	9	3	2	7

Таблица 3

**Динамика показателя лидерской активности обследуемых лиц по данным, зарегистрированным до и после изоляции**

Особенности динамики	Положительный тренд		Отрицательный тренд		Практическое отсутствие тренда (равенство, увеличение или уменьшение М% на 0,2–1,1)
	Более выраженный (увеличение М% на 5,5–33,3)	Менее выраженный (увеличение М% на 1,9–4,7)	Более выраженный (уменьшение М% на 6,9–12,7)	Менее выраженный (уменьшение М% на 2,7–3,2)	
Число случаев	10	4	6	2	4

Таблица 4

**Результаты гомеостатического тестирования в рамках каждой информационной страты**

Страты	Кол-во участников	Моторная активность М% ± m		Лидерская активность М% ± m	
		До	После	До	После
Мужчины	16	18,2 ± 2,8	19,6 ± 2,2	25,5 ± 4,6	28,4 ± 4,5
Женщины	10	13,1 ± 2,0	14,5 ± 1,8	40,6 ± 5,0	46,0 ± 5,0
От 35 до 43 лет*	8	23,6 ± 3,0	23,8 ± 1,8	25,5 ± 4,2	31,9 ± 4,5
От 31 до 34 лет*	10	12,6 ± 2,6	14,5 ± 2,4	27,6 ± 5,4	32,2 ± 5,2
От 24 до 29 лет*	8	13,6 ± 1,8	15,5 ± 1,9	41,7 ± 4,4	42,2 ± 4,2

Примечание. \* – лица обоего пола.

и в табл. 3 М% < 5,0) изменений, встречался почти в 3 раза чаще, чем отрицательный (уменьшение численных значений). Наряду с этим, было немало случаев отсутствия какого-либо тренда, т.е. практического сохранения исходных показателей после завершения изоляции. Средняя выраженность положительного тренда была практически такой же, как и выраженность отрицательного (М% сред. = 4,6 и М% сред. = 5,5 соответственно).

Что касается лидерской активности (см. табл. 3), то здесь частота встречаемости положительного тренда была примерно в 2 раза больше, чем отрицательного. Отмечались также случаи отсутствия тренда. Средняя выраженность положительного тренда была немного выше, чем выраженность

отрицательного (М%<sub>сред.</sub> = 10,9 и М%<sub>сред.</sub> = 8,0 соответственно). В общем, можно сказать, что положительный тренд проявлял себя хотя и не слишком явно, но все же заметнее, чем отрицательный. Разнонаправленность рассмотренных особенностей динамики как моторной, так и лидерской активности не дает оснований связывать их с влиянием изоляции. Однако отвергать возможность такого влияния тоже нельзя: несовпадение результатов теоретически может объясняться индивидуальным своеобразием реакций на одно и то же воздействие.

Значительный интерес представляет изучение связи показателей моторной и лидерской активности с возрастным фактором. Корреляционный анализ, выполненный на основе данных табл. 1,

позволил выявить умеренную степень их зависимости от возраста [14], наблюдавшуюся только до изоляции. Для моторной активности такая зависимость характеризовалась величиной коэффициента корреляции 0,330 ( $p = 0,1$ ), а для лидерской активности – значением коэффициента корреляции -0,439 ( $p < 0,05$ ). Согласно этим данным, при исходном обследовании (до изоляции) моторная активность лиц старшего возраста была в среднем выше, а лидерская активность в среднем ниже, чем у их младших партнеров, что подтверждается данными табл. 4, в которой приведены данные, стратифицированные по 3 возрастным группам. Статистическое сравнение средних величин, принадлежащих этим группам (см. табл. 4), показало существенную разницу в уровне моторной активности для 2 крайних возрастных групп (от 24 до 29 лет и от 35 до 43 лет) до начала изоляции ( $p < 0,05$ , по критерию Уайта). После завершения изоляции корреляционные связи обоих видов активности с возрастным фактором были утрачены (для моторной активности  $r = 0,227$ , для лидерской активности  $r = -0,286$ ). Тем не менее, как показывают данные табл. 4, у лиц старшего возраста показатели моторной активности после изоляции в среднем оставались выше, а показатели лидерской активности – ниже, чем у младших испытуемых. Статистического подтверждения эти различия не получили. Очевидно, как до, так и после изоляции отмечались признаки того, что при выполнении методики «Гомеостат» молодые люди в сравнении с лицами старшего возраста имели склонность совершать меньше движений и при этом проявлять более выраженные лидерские качества, т.е., иначе говоря, работать более целенаправленно на успешное решение предъявляемых задач.

В табл. 4 представлены данные, стратифицированные не только по возрастному, но и по гендерному признаку.

Как следует из этой таблицы, у мужчин моторная активность была в среднем выше, а лидерская активность – в среднем заметно ниже, чем у женщин. Статистическое сравнение средних величин, полученных у лиц мужского и женского пола (см. табл. 4), показало существенную разницу в уровне лидерской активности мужчин и женщин после завершения изоляции ( $p = 0,05$  по серийному критерию). Судя по этим данным, выполняя методику «Гомеостат», женщины по сравнению с мужчинами были склонны совершать меньше движений, более заметно проявляя при этом лидерские качества, т.е. работали более целеустремленно, нежели мужчины. Иначе говоря, женщины в этом отношении напоминали младшую возрастную группу, в то время как мужчины работали подобно лицам старшей возрастной группы. И это неудивительно, поскольку в младшей возрастной группе (от 24 до 29 лет) преобладали женщины (5 женщин и 3 мужчин), а в старшей возрастной группе

(от 35 до 43 лет) большинство принадлежало мужчинам (6 мужчин и 2 женщины).

Изложенное не означает, что тактики работы с методикой «Гомеостат» детерминированы, т.е. жестко predeterminedены полом. Очевидно, не все женщины работают «по-женски» и не все мужчины «по-мужски». Но говорить о гендерных тенденциях, проявляемых в процессе выполнения методики «Гомеостат», судя по нашим данным, все-таки возможно.

Обращает на себя внимание тот факт, что большинству показателей, представленных в табл. 4, был свойствен положительный тренд от первого обследования к повторному. Отрицательный тренд в усредненных показателях не проявился, и это подтверждает отмеченное выше преимущество положительного тренда над отрицательным. Объяснить этот факт трудно. Ясно одно: первому эпизоду работы с методикой «Гомеостат» сопутствовали стресс ожидания предстоящей изоляции и беспорядочная суета, сопровождавшая многочисленные медицинские обследования. Во время выполнения второго эпизода ничего подобного не было, испытуемые могли работать спокойно, без напряжения. Возможно, все это оказывало влияние на стиль деятельности и нашло отражение в полученных данных.

В заключение необходимо отметить, что полученные данные не позволяют судить о влиянии кратковременной изоляции на индивидуальную деятельность при выполнении методики «Гомеостат», во-первых, потому, что изменения, зафиксированные после завершения изоляции, оказались разнонаправленными, во-вторых, потому, что во многом они не нашли статистического подтверждения, и, в-третьих, потому, что их можно интерпретировать, опираясь на другие факторы, сопровождавшие выполненные исследования. В то же время полученные результаты обращают внимание на возможную роль возрастного и гендерного факторов в том, что касается влияния на моторную и лидерскую активность работы с этой методикой.

#### Выводы

1. В динамике индивидуальных показателей моторной и лидерской активности испытуемых, выполнявших методику «Гомеостат» до начала и после завершения непродолжительной (от 7 до 17 сут) изоляции, отмечались разнонаправленные тренды: значения регистрируемых показателей изменялись от первого исследования ко второму у одних испытуемых в сторону увеличения (положительный тренд), у других – в сторону уменьшения (отрицательный тренд); у некоторых лиц исходные показатели после изоляции оставались на исходном уровне. Положительный тренд проявлялся заметнее, чем отрицательный.

2. Моторная активность у лиц старшего возраста (в группе от 35 до 43 лет) была в среднем выше, а лидерская активность – в среднем ниже, чем у лиц младшего возраста (в группах от 31 до 34 лет и от 24 до 29 лет). У мужчин моторная активность была в среднем выше, а лидерская активность – в среднем ниже, чем у женщин.

Работа выполнена в рамках темы РАН № 65.5.

### Список литературы

1. Горбов Ф.Д., Мясников В.И., Яздовский В.И. О состояниях напряжения и утомления в условиях изоляции от внешних раздражений // Журнал высшей нервной деятельности. 1963. Т. XIII. Вып. 4. С. 585–592.

*Gorbov F.D., Myasnikov V.I., Yazdovskiy V.I.* Stress and fatigue in isolation from external stimuli // Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti. 1963. V. XIII. Is. 4. P. 585–592.

2. Schultz D.P. Sensory restriction. Effects on behavior. New York; London. 1965.

3. Бендас Т.В. Гендерная психология: Учебное пособие. СПб., 2006.

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

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

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

5. Багрунов В.П. Половые различия в видовой и индивидуальной изменчивости психики человека: Автореф. дисс. ... 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.

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

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

7. Шибкова Д.З., Мальцев В.П., Хайкина М.В. Гендерные особенности сенсомоторного реагирования подростков 13–14 лет, влияющие на продуктивность творческой деятельности // Вестник Челяб. гос. пед. университета. 2009. № 4. С. 330–337.

*Shibkova D.Z., Mal'tsev V.P., Haykina M.V.* Gender features of the sensory-motor response of adolescents 13–14 years of age, affecting the productivity of creative activity // Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2009. № 4. P. 330–337.

8. Кривошеков С.Г., Аызман Р.И. Психофизиология. М., 2015.

*Krivoshchekov S.G., Ayzman R.I.* Psychophysiology. Moscow, 2015.

9. Берн Ш.М. Гендерная психология. Москва, 2004. *Bern Sh.M.* Gender psychology. Moscow, 2004.

10. Эшби У.Р. Конструкция мозга. М., 1962.

*Ashby W.R.* Design of brain. Moscow, 1962.

11. Novikov M.A., Eskov K.N., Davies C. et al. HOMEOSTAT – a bioengineering system // Proc. of 23rd International conference on environmental systems (USA, Colorado Springs, July 12–15). 1993. P. 1–8.

12. Еськов К.Н. Исследование межличностного взаимодействия с помощью компьютеризированного варианта методики «Гомеостат» // Авиакосм. и экол. мед. 2005. Т. 39. № 2. С. 20–25.

*Eskov K.N.* The study of interpersonal interaction by using a computerized variant of the method «Homeostat» // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2005. V. 39. № 2. P. 25–29.

13. Novikov M.A., Eskov K.N., Vinokhodova A.G. Investigation of the interaction effectiveness in crew under isolation // CAPSULES – a 7-day space mission simulation. Final report and scientific results. Oct. 1998. P. 107–112.

14. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Применение статистики в научной и практической работе врача. 2-е изд. Л., 1964.

*Kaminsky L.S.* Statistical processing of laboratory and clinical data. Application of statistics in scientific and practical work of the doctor. 2nd ed. Leningrad, 1964.

Поступила 06.06.2018

## **SPECIFICS OF OPERATOR'S PSYCOMOTOR ACTIVITIES DURING IMPLEMENTATION OF THE GOMEOSTAT PROCEDURE IN GROUND-BASED EXPERIMENTS WITH SHORT-TERM CHAMBER ISOLATION**

**Es'kov K.N.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 4. P. 53–58

*Individual gender- and age-related differences in Gomeostat procedure implementation were in the focus of five isolation studies (from 7 to 17 days) with participation of 26 human subjects.*

*On the average, the motor activity was the highest in the senior group (35–43 y.o.); however, leadership in the senior group was the lowest as compared with the younger groups (31–34 and 24–29 y.o.). The motor activity of male subjects was on the average higher and leadership lower compared with female subjects. In some instances these relations were statistically significant.*

Key words: ground-based study, isolation and confinement, Gomeostat procedure, homeostatic objective, motor activity, leadership.

УДК 616.8

## ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ

Бояринцев В.В.<sup>2</sup>, Журавлев С.В.<sup>3</sup>, Ардашев В.Н.<sup>3</sup>, Шевелёв О.А.<sup>4</sup>, Стулин И.Д.<sup>1</sup>,  
Шаринова И.А.<sup>3</sup>, Каленова И.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup>Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>3</sup>Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>4</sup>Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва

E-mail: sharinovaia@yandex.ru; Ard-47@mail.ru

*Изучены нейропротективные эффекты, изменения мозгового кровотока и реакция гемодинамики на краниocereбральную терапевтическую гипотермию. Гемодинамические показатели и мозговой кровотока были исследованы в норме у здоровых добровольцев и при патологии – в острейшем периоде ишемического инсульта. У пациентов с ишемическим инсультом также исследовался неврологический статус. Оценка мозгового кровотока проводилась методом транскраниальной доплерографии, гипотермия индуцировалась аппаратом терапевтической краниocereбральной гипотермии.*

*Установлен выраженный нейропротективный эффект краниocereбральной гипотермии у пациентов с острейшим ишемическим инсультом. При сравнении реакции мозгового кровотока на охлаждение у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых добровольцев обращает на себя внимание разнонаправленное действие краниocereбральной гипотермии на мозговой кровоток. У здоровых добровольцев выявлено снижение среднего артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и скоростных параметров мозгового кровотока, а у пациентов с инсультом было установлено нарастание скорости мозгового кровотока с умеренным нарастанием индексов периферического сопротивления в пострадавшем сосудистом бассейне без изменения среднего АД и ЧСС.*

Ключевые слова: краниocereбральная гипотермия, мозговой кровотока, терапевтическая гипотермия, транскраниальная доплерография.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 59–64.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64

Гипотермия, применяемая с целью нейропротекции, обладает наиболее основательной доказательной базой. В течение последних 20 лет было подтверждено, что, замедляя метаболические механизмы повреждения ткани мозга, гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект [1].

Вопрос применения гипотермии при ишемическом инсульте остается не до конца изученным.

Модели фокальной или глобальной ишемии на опытных животных свидетельствуют, что гипотермия влияет на широкий диапазон механизмов клеточной гибели, включая энергетический дефицит, разрушение гематоэнцефалического барьера, образование свободных радикалов, эксайтотоксичность и воспаление. Изменение температуры центральной нервной системы – это универсальная реакция, сопутствующая патологическому процессу при острой церебральной патологии, она отражает изменение метаболизма головного мозга [2].

Нормальным уровнем мозгового кровотока является 50–60 мл на 100 г/мин. При уровне мозгового кровотока 20 мл на 100 г/мин возникают нарушения функций нейронов коры мозга. Дальнейшее снижение мозгового кровотока до уровня 10–15 мл на 100 г/мин приводит к гибели нейронов и формированию зоны ядра инсульта, вокруг которой существует зона пенумбры, или ишемической полутени. Эта зона при сохраняющемся дефиците кровотока в дальнейшем может включиться в зону ядра инсульта либо восстановить свои функции [3].

Отметим, что первые исследования, посвященные лечебному воздействию гипотермии, в нашей стране были выполнены под руководством основоположника реаниматологии в нашей стране академика В.А. Неговского. В экспериментальных исследованиях было установлено, что нейропротективный эффект гипотермии обусловлен снижением метаболизма [4]. В опытах на обезьянах гипотермия снижает церебральный метаболический индекс по кислороду. В экспериментах на животных было показано, что гипотермия снижает метаболизм на 30–40 %, и при этом выявлено снижение мозгового кровотока [5]. В процессе охлаждения метаболизм снижается на 5–7 % на каждый градус Цельсия. Мозговой кровотока также

падает, однако это компенсируется снижением метаболизма. Терапевтическая гипотермия при черепно-мозговой травме уменьшает избыточный ток  $Ca^{2+}$  в клетку, уменьшает накопление глутамата [6–8]. Предполагается, что вид реакции мозгового кровотока будет зависеть от фазы охлаждения/согревания, глубины и продолжительности гипотермии. Детальное изучение мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне проводимой краниоцеребральной гипотермии в литературе отсутствует.

Известно два основных метода для индукции системной гипотермии у пациентов с инсультом: поверхностное охлаждение и эндоваскулярное охлаждение [9–11]. Методы поверхностного охлаждения в основном имеют преимущество неинвазивности и, наверное, именно поэтому более широко применимы по сравнению с эндоваскулярными методиками. Селективное охлаждение головы и шеи с использованием шлемов, шапок и шейных манжет может иметь преимущество в связи с отсутствием системных осложнений, что было продемонстрировано на пациентах с травматическим повреждением головного мозга [12, 13], а также после остановки кровообращения [14].

Краниоцеребральная гипотермия (КЦГ) – метод локальной гипотермии тканей головы и головного мозга, в результате которого индуцируется гипотермия головного мозга и мягкая общая гипотермия. Для проведения краниоцеребральной гипотермии используются специальные шлемы-криоаппликаторы, охлаждаемые с помощью циркулирующего в них хладоносителя. В исследовании метода КЦГ на лабораторных животных отмечалось значимое снижение температуры головного мозга, наличие температурного градиента между корковыми и подкорковыми структурами [15].

Цели работы: оценить влияние КЦГ на мозговой кровоток и гемодинамику в норме у соматически здоровых добровольцев; изучить указанные параметры и изменение неврологического дефицита при острой церебральной патологии у пациентов с острым ишемическим инсультом.

#### Методика

На базе неврологического отделения для больных с НМК с палатами РИТ ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ было проведено исследование мозгового кровотока и параметров гемодинамики до и после применения метода КЦГ в норме и при патологии.

Нами было проведено исследование мозгового кровотока в норме у 7 здоровых добровольцев до и после проведения КЦГ, а также при патологии головного мозга – у 20 пациентов с острым ишемическим инсультом.

В исследование было включено 7 добровольцев (3 мужчин, 4 женщины). Средний возраст добровольцев составил  $26,4 \pm 12,99$  года.

Критериями включения в исследование послужили:

1. Отсутствие хронических и острых соматических заболеваний.
2. Отсутствие неврологических заболеваний и нейротравмы в анамнезе.
3. Нормотермия.

Добровольцам был проведен стандартный неврологический осмотр, оценка соматического статуса, измерялись гемодинамические показатели (АД, ЧСС),  $SpO_2$ , термометрия. Получено добровольное информированное согласие на включение в исследование.

Регистрация транскраниальной доплерографии (ТКДГ) проводилась на ультразвуковом доплеровском анализаторе производства фирмы «Биосс» «Ангиодин-Универсал» (рис. 1).

Транскраниальная доплерография была выполнена с применением стандартного протокола оценки скоростных параметров мозгового кровотока по основным сосудистым бассейнам (бассейнам средних мозговых артерий с двух сторон, бассейнам передних мозговых артерий с 2 сторон, бассейне основной артерии).

Далее здоровым добровольцам была индуцирована КЦГ в течение 1 ч. Для индукции КЦГ применялся аппарат терапевтической гипотермии российского производства АТГ-01, состоящий из шлема-криоаппликатора, охлаждающего контура, блока управления и температурных датчиков. Для контроля температуры применялись датчики, установленные в область наружного слухового прохода, в подмышечную впадину и на самом гипотермическом шлеме. Краниоцеребральная гипотермия представляет собой метод поверхностной гипотермии с преимущественным охлаждением головного мозга. Данный метод может быть проведен у пациентов и здоровых добровольцев в сознании и не требует дополнительной седации.

Все добровольцы удовлетворительно переносили процедуру охлаждения, субъективно отмечали сонливость. Перед процедурой проводился мониторинг гемодинамических показателей и температуры в наружном слуховом проходе, аксиллярной температуры и температуры шлема-криоаппликатора. После 60 мин охлаждения выполнялась повторно ТКДГ по стандартному протоколу.



Рис. 1. Аппарат терапевтической краниоцеребральной гипотермии АТГ-01

Основные параметры гемодинамики в группе здоровых добровольцев до и после применения краниоцеребральной гипотермии

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение	Единица измерения
Систолическое АД до гипотермии	120,7	13,0	мм рт. ст.
Систолическое АД после гипотермии	112,8	11,1	мм рт. ст.
ДАД до гипотермии	72,8	8,1	мм рт. ст.
ДАД после гипотермии	67,8	9,5	мм рт. ст.
Среднее АД до гипотермии	88,8	9,3	мм рт. ст.
Среднее АД после гипотермии	82,8	9,8	мм рт. ст.
ЧСС до	68,6	6,6	уд/мин
ЧСС после	64,7	6,5	уд/мин

Для статистической обработки результатов исследования использовался компьютерный статистический пакет Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий показателей до и после проведения КЦГ был применен критерий Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

После статистической обработки представленных данных (табл. 1) с применением критерия Вилкоксона было определено достоверное снижение систолического АД ( $p = 0,02$ ), среднего АД ( $p = 0,04$ ) и ЧСС после гипотермии ( $p = 0,018$ ).

Результаты исследования выявили тенденцию к снижению скоростных параметров мозгового кровотока после гипотермии, преимущественно за счет снижения диастолической скорости мозгового кровотока без роста индексов периферического сопротивления. Указанные изменения представлены графически на рис. 2.

Изучение параметров мозгового кровотока было проведено 20 пациентам с ишемическим инсультом [11].

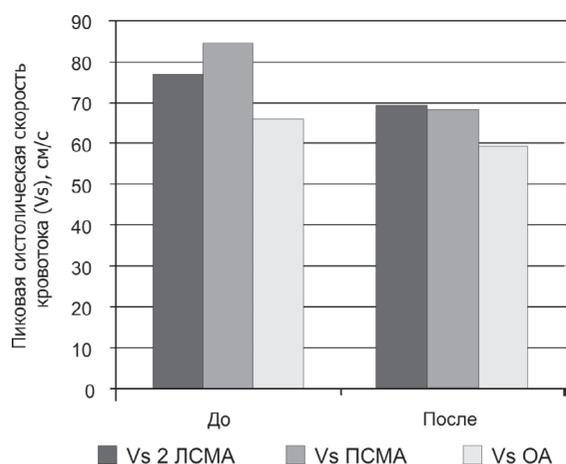


Рис. 2. Пиковые систолические скорости мозгового кровотока до и после гипотермии у здоровых добровольцев

Критерии включения в исследование:

1. Ишемический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга).

2. Срок развития очаговой неврологической симптоматики менее 72 ч.

Критерии исключения из исследования:

1. Брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин).

2. Артериальная гипотензия (систолическое АД 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.)

Транскраниальная доплерография была выполнена при поступлении пациента в РИТ палату перед применением гипотермии в пострадавшем сосудистом бассейне. Средний возраст пациентов составил  $69,3 \pm 10,9$  года (12 мужчин, 8 женщин). Пациентам была индуцирована КЦГ и проводилось стандартное лечение. Всем пациентам проводилось динамическое исследование неврологического статуса, а для его объективизации нами была применена широко используемая шкала National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), мониторинг параметров гемодинамики (АД, ЧСС), а также температурный мониторинг (измерялась аксиллярная температура, температура в наружном слуховом проходе, контролировалась температура на шлеме-криоапликаторе).

Выбор времени гипотермии зависел от исходной тяжести состояния пациента и соответствовал методическим рекомендациям, разработанным ранее (табл. 2).

После завершения процедуры КЦГ повторно оценивались параметры мозгового кровотока с помощью ТКДГ.

При изучении реакции мозгового кровотока на охлаждение при патологии (у больных с ишемическим инсультом) получены следующие результаты:

1. Среднее значение среднего АД до гипотермии составило  $112,0 \pm 17,6$  мм рт. ст., после гипотермии –  $112,3 \pm 16,4$  мм рт. ст. Статистически значимой разницы не выявлено ( $p = 0,23$ ), использовался критерий Вилкоксона.

2. Отмечается значимое ( $p = 0,000089$ ) снижение общей температуры до проведения

Таблица 2

**Рекомендации по индукции краниocereбральной гипотермии и ее продолжительность**

Неврологический дефицит	NIHSS, баллы	Уровень сознания	Температура, °С		Гипотермия	
			На шлеме	Ухо	Время, ч	Кратность
Легкий	До 8	В сознании	5,0	34,0–36,0	8	1–2
Средний	9–12	Оглушение	5,0	34,0–36,0	8–12	2–3
Тяжелый	13–15	Глубокое оглушение или сопор	3,0–5,0	33,0–35,0	12–24	3
Очень тяжелый	Более 16	Кома	3,0	32,0–34,0	24	3

Таблица 3

**Показатели мозгового кровотока в исследуемом сосудистом бассейне и среднее артериальное давление до и после гипотермии у пациентов с ишемическим инсультом**

Время измерения	Пиковая систолическая скорость кровотока (Vs), см/с	Среднее артериальное давление, мм рт. ст.
До проведения КЦГ	33,4 ± 17,3	112,0 ± 17,6
После проведения КЦГ	59,5 ± 15,9	112,3 ± 16,4

гипотермии после проведения гипотермии. В среднем температура в подмышечной впадине составила 37,0 ± 0,67 °С, после проведения КЦГ температура в подмышечной впадине составила 36,4 ± 0,29 °С.

3. Отмечается значимое (p = 0,000089) снижение температуры в наружном слуховом проходе до проведения гипотермии, и после проведения гипотермии температура в наружном слуховом проходе составила до КЦГ в среднем 37,2 ± 0,7 °С, после проведения КЦГ температура в наружном слуховом проходе составила 34,6 ± 0,8 °С.

4. По результатам анализа показателей мозгового кровотока отмечается нарастание пиковой систолической скорости кровотока (Vs) в пострадавшем сосудистом бассейне после гипотермии. До гипотермии средняя пиковая систолическая скорость кровотока в пострадавшем сосудистом бассейне составила 33,4 ± 17,3 см/с, после проведения гипотермии – 59,5 ± 15,9 см/с; различие было достоверным (p = 0,000089) использовался критерий Вилкоксона (табл. 3).

Оценка периферического сопротивления сосудов проводилась путем расчета индекса пульсативности (PI) и резистивности (RI).

$$PI = (Vs - Vd)/Vm,$$

где PI – индекс пульсативности; Vs – пиковая систолическая скорость кровотока, см/с; Vd – диастолическая скорость кровотока, см/с; Vm – средняя скорость кровотока, см/с.

Индекс пульсативности (PI) составил до гипотермии 0,87 ± 0,32, а после гипотермии – 1,08 ± 0,26,

отмечается статистически значимое повышение индекса пульсативности (p = 0,005). Индекс резистивности у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта до гипотермии составил 0,53 ± 0,16, а после проведения гипотермии – 0,62 ± 0,09, отмечается статистически значимое повышение индекса резистивности (p = 0,007).

Кровоток в головном мозге определяется уровнем церебрального перфузионного давления (ЦПД). Оно было рассчитано по формуле предложенной, Belford et al. (1999):

$$ЦПД = Vm \cdot ((Ср.АД - ДАД)/(Vm - Vd)).$$

Среднее ЦПД до гипотермии составило 73,9 ± 28,4 мм рт. ст., ЦПД после гипотермии – 77,5 ± 23,0 мм рт. ст. Сравнение между показателями до и после гипотермии проведено при помощи критерия Вилкоксона, статистически значимой разницы не выявлено (p = 0,82).

По данным оценки неврологического статуса была выявлена выраженная положительная динамика, отражающаяся снижением уровня неврологического дефицита от 15,4 ± 7,2 до 10,6 ± 7,9 балла по шкале NIHSS, что было статистически достоверным (p = 0,0001).

При проведении корреляционного анализа наличия взаимосвязи между изменением мозгового кровотока у пациентов с острейшим ишемическим инсультом и значимым уменьшением уровня неврологического дефицита взаимосвязь не выявлена.

### Выводы

1. Выявлен выраженный нейропротективный эффект краниocereбральной гипотермии у пациентов с острым ишемическим инсультом. При сравнении реакции мозгового кровотока на охлаждение у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых добровольцев обращает на себя внимание разнонаправленное действие гипотермии на мозговой кровоток. У пациентов с ишемическим инсультом отмечалось увеличение скоростных параметров мозгового кровотока с увеличением индексов периферического сопротивления, в то время как у здоровых добровольцев отмечалась тенденция к снижению скорости кровотока, без выраженных изменений индексов периферического сопротивления.

2. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном клиническом эффекте краниocereбральной гипотермии у больных в острой стадии ишемического инсульта. Нейропротективное действие гипотермии может быть использовано врачами скорой медицинской помощи, что указывает на актуальность разработки портативного устройства. Использование такого прибора в условиях космического полета является актуальной проблемой космической и клинической медицины.

### Список литературы

1. Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В. и др. Методические рекомендации по применению краниocereбральной гипотермии. М., 2017.

Butrov A.V., Shevelev O.A., Cheboksarov D.V. et al. Guidelines for the use of craniocerebral hypothermia. Moscow, 2017.

2. Стулин И.Д., Сурикова И.Л., Мацкеплишвили М.Т. О теоретическом и практическом изучении терморегуляции мозга // Альманах клин. медицины. 2001. № 4. С. 17–21.

Stulin I.D., Surikova I.L., Matskeplishvili M.T. Thermoregulation of the brain, theoretical and practical study // Almanakh klinicheskoy meditsiny. 2001. V. 4. P. 17–21.

3. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. и др. Материалы Школы по сосудистым заболеваниям мозга // Академия инсульта. Альманах. 2015. № 3. С. 63–64.

Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. Materials of School on vascular diseases of the brain // Akademiya insulta. Almanakh. 2015. V. 3. P. 63–64.

4. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М., 1960.

Negovskiy V.A. Resuscitation and artificial hypothermia. Moscow, 1960.

5. Zygun D.A. Progress in clinical neurosciences: therapeutic hypothermia in severe traumatic brain injury // The Canad. J. of Neurological Sciences. 2003. № 4. P. 307.

6. Murkin J.M. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the

influence of PaCO<sub>2</sub> // Anesthesia and Analgesia. 1987. № 9. P. 32.

7. Murkin J.M. Cerebral autoregulation: the role of CO<sub>2</sub> in metabolic homeostasis // Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. 2007. № 4. P. 73.

8. Ren Y. Hypothermic protection in rat focal ischemia models: strain differences and relevance to reperfusion injury // J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2004. № 1. P. 42–53.

9. Lundbye J. Clinical studies targeting stroke and ischemic insults // Ther. Hypothermia and Temperature Management. 2017. № 1 (7). P. 12–15.

10. Polderman K.H. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid // Critical care medicine. 2005. № 12. P. 274.

11. Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods // Ibid. 2009. № 3 (37). P. 110.

12. Qiu W. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury // J. of Clinical Neurosci.: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2006. № 10 (13). P. 95–100.

13. Wang H. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet // J. of Neurosurg. 2004. № 2 (100). P. 272.

14. Wandaller C. Head and neck cooling after cardiac arrest results in lower jugular bulb than esophageal temperature // The Amer. J. of Emergency Med. 2009. № 4. P. 460.

15. Tooley R.J., Satas S., Porter H. et al. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective // Annals of Neurol. 2003. V. 53. P. 65–73.

Поступила 21.08.2018

### CHARACTERISTICS OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN THE NORM AND PATHOLOGIES IN THE COURSE OF CRANIOCEREBRAL HYPOTHERMIA

Boyarintsev V.V., Zhuravlev S.V., Ardashev V.N., Shevelev O.A., Stulin I.D., Sharinova I.A., Kalenova I.E.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 4. P. 59–64

Neuroprotective effects, cerebral blood flow and hemodynamic reactions to cranio-cerebral hypothermia (CCHT) were comparatively studied in healthy volunteers and patients with acute cerebral infarct whose neurologic status was assessed also. Cerebral blood flow was measured using transcranial Doppler; hypothermia was induced by a therapeutic cranio-cerebral hypothermia treatment device.

*A strong CCHT neuroprotective effect was demonstrated in the cerebral infarct patients. Comparison of the cerebral blood flow reaction to cooling in patients and volunteers drew our attention to difference of CCHT effects on the cerebral blood flow. Thus, in volunteers hypothermia reduced the mean blood pressure (BP), heart rate (HR) and cerebral blood*

*flow velocity and, to the contrary, in patients hypothermia increased blood flow with a moderate growth of the peripheral resistance indices in affected vascular area but did not change mean BP and HR.*

Key words: cranio-cerebral hypothermia, cerebral blood flow, therapeutic hypothermia, transcranial Doppler.

УДК 612.821.2+57.085.23

## СОСТОЯНИЕ МИКРОГЛИИ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У МЫШЕЙ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКИХ ДОЗ ГАММА- И ГАММА-НЕЙТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Родина А.В.<sup>1</sup>, Семочкина Ю.П.<sup>1</sup>, Копаева М.Ю.<sup>1</sup>, Стрепетов А.Н.<sup>1</sup>, Сафронов В.В.<sup>2</sup>, Москалева Е.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

<sup>2</sup>Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва

E-mail: Rodina\_AV@nrcki.ru

*Исследовано сочетанное действие общего пролонгированного  $\gamma$ -облучения в малой (0,1 Гр) и сублетальной (2 Гр) дозах и последующего смешанного  $\gamma, n$ -облучения головы в дозе 1 Гр на когнитивные функции мышей и состояние микроглии в отдаленный период после воздействия. При изучении влияния облучения на поведение мышей с использованием теста «Открытое поле» показано, что повышение тревожности, обнаруженное через 7 сут после пролонгированного общего  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр, исчезло к 21-м суткам. Сочетанное действие пролонгированного общего  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma, n$ -облучения головы в дозе 1 Гр приводило к повышению тревожности через 21 сут после облучения, которое сохранялось в течение 2 мес. При исследовании когнитивных функций, оцененных с помощью теста «Водный лабиринт Морриса», обнаружено нарушение пространственной ориентации и памяти у животных через 60 сут после сочетанного действия пролонгированного общего  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma, n$ -облучения головы в дозе 1 Гр. Нарушение этих показателей у животных через 60 сут после сочетанного действия пролонгированного общего  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma, n$ -облучения головы в дозе 1 Гр сопровождалось увеличением популяции микроглии и ее активацией, что указывает на развитие нейровоспаления в отдаленном периоде после облучения в этих условиях, которое, по-видимому, лежит в основе обнаруженных когнитивных нарушений.*

Ключевые слова: малые дозы, когнитивные функции, микроглия,  $\gamma$ -облучение,  $\gamma, n$ -облучение, TSPO.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 65–73.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-65-73

В процессе длительных межпланетных полетов радиационные условия определяются галактическим и солнечным излучением, а также вторичным нейтронным излучением, возникающим при взаимодействии космических излучений с материалами корабля и радиационного убежища. Суммарные дозы, которые могут получать космонавты за время экспедиции на Марс, могут оказаться в 4–10 раз

выше, чем при орбитальных полетах большой продолжительности, но они не должны превышать предельно допустимые стандартами дозы, за исключением случаев возникновения непредсказуемых крупных солнечных событий [1]. Максимальные значения среднетканевой эквивалентной дозы за 1 год полета для космонавтов на станции «Мир» и Международной космической станции (МКС), в основном, не превышали 200 мЗв – предела дозы в наземных нормативах России для планируемого повышенного облучения. Предел среднетканевой дозы за всю карьеру космонавтов оценивается равным 1,0 Зв [2]. Действие космического излучения может приводить к периодическому облучению астронавтов в разных дозах и вызывать различные нарушения, в том числе когнитивных функций [3]. В связи с этим актуальной проблемой является изучение механизмов действия разных типов излучения и их сочетанного действия на ЦНС. В снижение способности к обучению и памяти может вносить существенный вклад действие вторичного излучения нейтронов и гамма-квантов [4]. Патогенез когнитивных нарушений в этих условиях может быть обусловлен гибелью части нейральных стволовых клеток, а также развитием нейровоспаления, связанного с активацией клеток микроглии [3, 4].

Клетки микроглии составляют около 10 % всех клеток мозга, выполняют защитные функции, обеспечивая формирование иммунного ответа [5], способствуют нормальному развитию мозга, участвуя в удалении старых и образовании новых синапсов [6]. Клетки микроглии активируются при инфекции, травме и ряде заболеваний, сопровождающихся нарушениями когнитивных функций. Изменение их количества наблюдаются при нейровоспалении и прогрессировании дегенеративных заболеваний ЦНС [7]. Маркером активированных клеток микроглии, помимо фенотипа CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup>, является транслоказа наружной мембраны митохондрий с молекулярной массой 18 кДа (TSPO). В мозге в нормальных условиях этот белок

обнаруживается в небольшом количестве, в основном в глиальных клетках, в нейронах его содержание очень низко, что позволяет рассматривать увеличение количества белка TSP0 в качестве одного из маркеров повреждения мозга [8, 9]. Целью работы явилось изучение сочетанного действия общего пролонгированного  $\gamma$ -облучения в малой (0,1 Гр) и сублетальной (2 Гр) дозах и последующего смешанного  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр на когнитивные функции и состояние микроглии мышей в отдаленный период после воздействия.

### Методика

#### Экспериментальные животные и схема исследования

В экспериментах использовали самцов мышей инбредной линии C57BL/6, полученных из питомника «Столбовая», массой 18–21 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Корм и воду грызуны получали *ad libitum*. Все эксперименты проводили в соответствии с утвержденными протоколами, которые были одобрены Этическим комитетом НИЦ «Курчатовский институт» (протокол № 6 от 22.11.2017 г.). Двухмесячные мыши линии C57BL/6 подвергались пролонгированному общему  $\gamma$ -облучению в дозах 0,1 и 2 Гр, либо  $\gamma$ , $n$ -облучению головы в дозе 1 Гр, либо сочетанному действию пролонгированного  $\gamma$ -излучения в дозах 0,1 или 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр через 7 сут после общего  $\gamma$ -облучения.

#### Облучение экспериментальных животных

Животных подвергали действию  $\gamma$ -излучения на установке ГУТ-200М от источника  $^{60}\text{Co}$  в выбранных дозах при мощности дозы 0,05 Гр/мин при комнатной температуре. Продолжительность пролонгированного общего  $\gamma$ -облучения животных в дозе 0,1 составила 2 ч, а 2 Гр – 24 ч. Облучение головы при действии смешанного  $\gamma$ , $n$ -излучения проводили в коллимированном пучке нейтронов и  $\gamma$ -квантов ядерного реактора ИР-8. В разных сериях облучения мощность реактора менялась от 4,5 до 6,5 МВт. В этих условиях плотности нейтронного и  $\gamma$ -потоков пропорциональны мощности реактора. Поглощенные дозы рассчитывали, как описано ранее [10].

Плотность нейтронного потока, приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась  $0,71 \pm 0,07 \text{ см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}$ . Энергетический диапазон нейтронов составлял от 0,5 до 10 МэВ.

Расчет был выполнен для цилиндрического фантома тканезквивалентного состава диаметром 15 мм и длиной 20 мм. Расчетная (с использованием программного пакета Geant4) мощность поглощенной в образце дозы, приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась  $0,94 \pm 0,1 \text{ Гр/ч}$ . Из них 0,17 Гр/ч

обусловлено облучением нейтронами, а 0,77 Гр/ч –  $\gamma$ -квантами.

#### Анализ двигательной и ориентировочно-исследовательской активности мышей в тесте «Открытое поле»

Для проведения теста «Открытое поле» использовали круглую арену диаметром 1200 мм, окруженную стенками высотой 450 мм. Пол арены и стенки изготовлены из серого поливинилхлорида. Перед помещением в арену каждого следующего животного стенки и пол протирали 70%-ным раствором этанола. Для тестирования каждое животное высаживали в центр открытого поля и давали 300 с для свободного обследования арены. Во время тестирования проводили видеорегистрацию поведения животного при помощи цветной аналоговой видеокамеры WV-CP500G (Panasonic, Япония), установленной над центром арены на высоте 2,5 м, и системы видеорегистрации поведения EthoVision XT 8.5 (Noldus Information Technology, Нидерланды) при частоте сбора данных 25 кадров в секунду и разрешении видео 768 x 576 пикселей. Полученные видеозаписи поведения анализировали в программе EthoVision XT 8.5. Для каждого кадра автоматически находили точку центра масс проекции тела животного. В арене выделяли следующие зоны: пристеночная зона (кольцо шириной 100 мм от стенки арены), промежуточная зона (кольцо в области от 100 до 300 мм от стенки арены), центральная зона (непосредственный центр арены, диаметр 600 мм). Проводили автоматический анализ следующих параметров поведения животного: общего пройденного пути в открытом поле (в см); общей средней скорости (в см/с); пройденного пути в пристеночной зоне (в см); пройденного пути в промежуточной зоне (в см); пройденного пути в центральной зоне (в см); времени, проведенного в пристеночной зоне (в с); времени, проведенного в промежуточной зоне (в с); времени, проведенного в центральной зоне (в с); средней скорости в пристеночной зоне (в см/с); средней скорости в промежуточной зоне (в см/с); средней скорости в центральной зоне (в см/с). Кроме того, анализировали общее количество стоек (без опоры и с опорой) при анализе видеозаписи.

#### Водный лабиринт Морриса

Эксперименты проводили через 60 сут после окончания облучения. Диаметр водоема составлял 130 см; высота стен – 30 см. Бассейн был заполнен водой высотой до 20 см. Температуру воды поддерживали на уровне 23–25 °С. Водный лабиринт располагался в комнате с плакатами и мебелью вокруг стен. Траектории движений животных были записаны с использованием автоматизированной системы видеосъемки, состоящей из видеокамеры Sony (Япония), расположенной на 2 м выше арены,

и компьютера, оснащенного дополнительным захватом кадров Pícolo (Нидерланды). Программа EthoVision 3.0 (Noldus, Нидерланды) позволяет сохранить траекторию в виде набора координат. Регистрация координат осуществлялась с частотой 12,5 кадра в секунду.

В первые 3 дня эксперимента животных обучали находить платформу (9 × 9 см), скрытую под водой, которая всегда находилась в одном и том же месте на расстоянии 30 см от стены бассейна. На протяжении всего тренинга местоположение платформы не было изменено. Такой протокол соответствует тестовой версии, предназначенной для оценки долгосрочной пространственной памяти [11]. Интервал между испытаниями составлял не менее 30 мин. Если животное не смогло найти платформу в течение 60 с, его осторожно направляли на платформу. Животных оставляли на платформе в течение 30 с. На 5-й день эксперимента перед тренировкой проводились пробные испытания с платформой, удаленной в течение 60 с. Анализ записанных траекторий проводился с использованием средств, предоставляемых системой EthoVision. Для каждого испытания были рассчитаны следующие параметры: длина пути (м); время ожидания (время, необходимое для достижения платформы, с); индекс эффективности движения плавания (процент пути, который отличается на менее чем на 15° от целевого направления); процент пути, параллельного стенке бассейна (%); средняя скорость (м/с, не считая эпизодов неподвижности и движения со скоростью <5 см/с), а также такие параметры, как процент времени, проведенного в каждом из 4 квадрантов (в целевом, где ранее была установлена скрытая платформа, в 2 соседних квадрантах и в противоположном целевому).

#### *Выделение клеток микроглии из головного мозга мыши*

Выделение клеток из головного мозга мыши осуществляли в соответствии с методом авторов работы [12]. Перед перфузией проводили анестезию мышей с использованием изотонического раствора смеси золетила (0,04 мг на 1 г массы мыши) и рометара (25 мкл на 100 г массы мышей) из расчета 0,1 мл на 10 г массы мыши. После окончания перфузии извлекали мозг, удаляли мозжечок и обонятельные доли. Мозг от каждой мыши помещали в холодный фосфатно-солевой буфер (ФСБ) с сахарозой (20 г/л) и глюкозой (0,9 г/л) и держали на льду при +4 °С. Затем сливали ФСБ, тщательно измельчали мозг скальпелем в растворе аккутазы, переносили в пробирку, добавляли еще 2 мл аккутазы и помещали ее в водяную баню при +37 °С на 15 мин при помешивании. Пробирки вынимали из водяной бани, в них добавляли 10 % по объему фетальной бычьей сыворотки и помещали в ледяную баню.

Гомогенат ткани протирали через нейлоновое сито с размером пор 100 мкм, затем полученную суспензию клеток пропускали через сито с размером пор 70 мкм. Суспензию клеток центрифугировали на холоде 7 мин при 500 g. Супернатант сливали, а осадок суспендировали в 20%-ном перколле (10 мл на 1 мозг). На перколл наслаивали 5 мл раствора Хэнкса. Центрифугировали 10 мин при 500 g. Миелин присутствовал в интерфазе, клетки – в осадке. Слой миелина и супернатант удаляли. Осадок клеток промывали 2 раза ФСБ. После отмывания клетки ресуспендировали в 0,5 мл ФСБ и подсчитывали их количество в камере Горяева.

#### *Фенотипирование клеток головного мозга мыши*

Для идентификации клеток микроглии проводили окрашивание суспензии клеток головного мозга (по 200 тыс. клеток) антителами к поверхностным антигенам мыши CD11b, конъюгированными с фикоэритрином, и к CD45, конъюгированными с красителем Alexa Fluor® 488, а также с изотипическими антителами для контроля неспецифического связывания. Клетки микроглии идентифицировали как субпопуляцию CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>low</sup>, активированную микроглию – как CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup>. Все использованные антитела были произведены фирмой Biolegend (США). Разведение антител использовали в соответствии с указаниями фирмы-изготовителя.

Для анализа уровня экспрессии белка TSPO-клетки фиксировали в течение 20 мин в растворе 2%-ного параформальдегида. После отмывания ФСБ проводили окрашивание суспензии клеток (по 200 тыс. клеток) антителами к антигенам мыши CD11b, конъюгированными с фикоэритрином, затем 2 раза отмывали ФСБ и пермеабилizировали в течение 10 мин раствором 0,1 % Triton X-100 в ФСБ при комнатной температуре. Для предотвращения неспецифического связывания клетки инкубировали в течение 2 ч с раствором IgG мыши в концентрации 0,3 мг/мл. Затем 2 раза отмывали ФСБ и инкубировали с антителами к TSPO, конъюгированными с Alexa Fluor® 488; разведение 1:500 в блокирующем буфере, содержащем 3 % BSA и 0,1 % Твин в ФСБ; в течение 2 ч при 37 °С. Флуоресценцию клеток анализировали с использованием проточного цитометра FACSCalibur™ (BD Biosciences, USA) и программного обеспечения CellQuest™ (BD Biosciences).

#### *Статистическая обработка*

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной обработки данных в программе Microcal Origin 7,0. Анализ статистических различий оценивался с помощью теста One-Way ANOVA. Результаты представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка среднего. Уровень значимости  $p < 0,05$  рассматривался как статистически значимый.

**Дозы общего пролонгированного  $\gamma$ -облучения и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы при однократном и сочетанном действии  $\gamma$ , $n$ -облучения головы через 7 сут после  $\gamma$ -облучения**

Вид излучения	Группы животных					
	1 (n = 9)	2 (n = 8)	3 (n = 8)	4 (n = 8)	5 (n = 8)	6 (n = 8)
	Доза, Гр					
$\gamma$ -излучение	0	0,1	2	0	0,1	2
$\gamma$ , $n$ -излучение	0	0	0	1	1	1

*Результаты и обсуждение*

Поведение мышей всех экспериментальных групп, представленных в таблице, исследовали в тесте «Открытое поле».

Для оценки изменений в поведении мышей после общего пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 или 2 Гр,  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр и сочетанного действия  $\gamma$ -облучения и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр спустя 7 сут, определяли параметры, отражающие тревожность (пройденный путь в центральной зоне) и ориентировочно-исследовательскую деятельность (количество стоек) по сравнению с необлученным контролем через 7, 21 и 60 сут после воздействия (рис. 1).

Анализ данных, полученных в тесте «Открытое поле», показал, что через 7 и 21 сут после облучения не наблюдалось достоверных различий по пройденному пути в центральной зоне между контрольными и облученными животными. Через 60 сут после сочетанного действия  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр (группа 6) у животных достоверно снизилось перемещение в центральной зоне, при этом ни общее  $\gamma$ -облучение в дозе 2 Гр (группа 3), ни  $\gamma$ , $n$ -облучение головы в дозе 1 Гр (группа 4) не приводили к достоверным изменениям этого показателя (см. рис. 1, А). У животных после общего  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр (группа 2) и сочетанного действия  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр (группа 5) изменение этого параметра через 60 сут не обнаружено.

Количество стоек было снижено через 7 сут после общего  $\gamma$ -облучения мышей в дозе 2 Гр, но оно нормализовалось к 21-м суткам (см. рис. 1, Б). В то же время сочетанное действие общего  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр спустя 7 сут (группа 6) приводило к снижению количества стоек через 3 нед после воздействия, которое сохранялось на протяжении 2 мес (см. рис. 1, Б), что свидетельствует об устойчивости возникших изменений в поведении животных.

Обнаруженное снижение исследуемых параметров (пройденный путь в центральной зоне и количество стоек) свидетельствует о повышении тревожности

у мышей после общего  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр спустя 7 сут, что демонстрирует длительное негативное влияние предварительного действия общего пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр на поведение мышей.

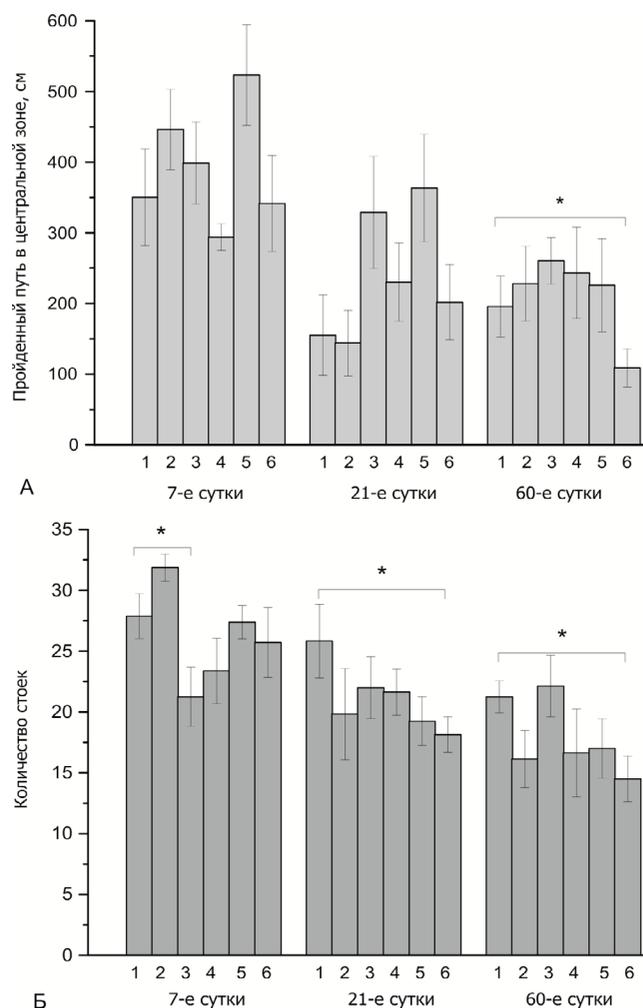


Рис. 1. Влияние различных условий облучения на пройденный путь в центральной зоне (А) и количество стоек (Б) в тесте «Открытое поле» через различное время после облучения.

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; 1, 2, 3, 4, 5, 6 – номера групп в соответствии с таблицей

Влияние предварительного  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 и 2 Гр и действия смешанного  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр на пространственное обучение и долговременную память мышей исследовали в тесте «Водный лабиринт Морриса». В данном тесте животные должны использовать сложные поведенческие стратегии, чтобы отплыть от стены бассейна, найти платформу, забраться на платформу и оставаться на платформе в течение некоторого времени. Одной из стандартных мер оценки пространственного обучения и долговременной памяти считается время, проведенное в области, где располагалась подводная платформа (целевой квадрант).

Результаты воспроизведения навыка нахождения платформы через 48 ч после последней процедуры обучения в тесте со скрытой платформой показали, что животные после  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр (группа 5) в ходе теста без платформы проводили меньше времени в целевом квадранте по сравнению с мышами после  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр (группа 6) и с необлученным контролем (рис. 2).

Полученные данные позволяют заключить, что общее  $\gamma$ -облучение в дозе 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучение головы в дозе 1 Гр не влияло на способность к обучению и долговременную память, в то время как у мышей после  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр наблюдалось нарушение пространственной ориентации и памяти.

Эти результаты свидетельствуют о когнитивных нарушениях у животных через 60 сут после сочетанного действия  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр. Однако у мышей после сочетанного действия  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр, у которых в тесте «Открытое поле» наблюдалось увеличение тревожности, не было выявлено нарушения пространственной ориентации и памяти. Выполнение тестов на долговременную память требует очень сложных мыслительных процессов, на которые могут влиять различные экзогенные факторы, например, у крыс с повышенной тревожностью в открытых, хорошо освещенных пространствах улучшаются показатели теста «Лабиринт Барнса». У крыс после облучения заряженными частицами ( $^{56}\text{Fe}$ ) в низких дозах (20 сГр) повышалась тревожность, но улучшались показатели пространственной памяти [13].

Полученные ранее авторами работы [14] результаты облучения головы мышей нейтронами в дозе 0,8 Гр показали, что у облученных животных через 1 и 7 дней после облучения наблюдался значительный дефицит памяти по сравнению с контролем. Представленные нами результаты свидетельствуют о том, что сочетанное действие  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения в дозе 1 Гр вызывает дефицит памяти, наблюдающийся через 2 мес после воздействия.

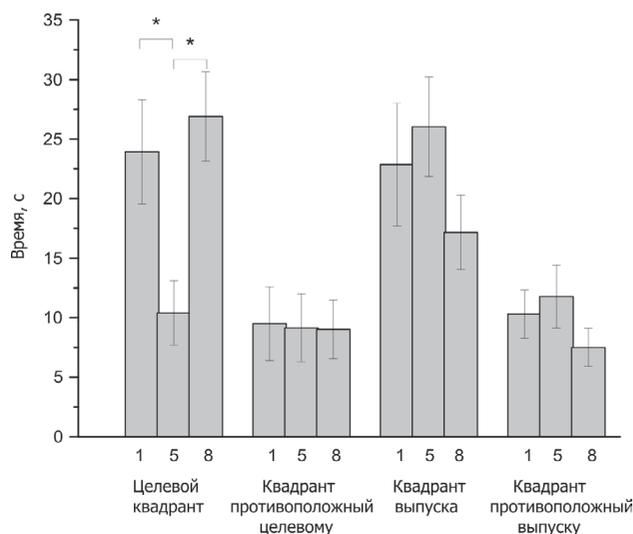


Рис. 2. Время пребывания в квадрантах бассейна в ходе теста «Водный лабиринт Морриса» без платформы.

1, 5, 6 – номера групп, где 1 – необлученные животные; 5 – после  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр; 6 – после  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ , $n$ -облучения головы в дозе 1 Гр

Чрезвычайно стойкие нарушения обучения и памяти, продолжающиеся до 1 года после воздействия, обнаружены у животных облученных в дозах 5 и 30 сГр тяжелыми ионами  $^{16}\text{O}$  или  $^{48}\text{Ti}$ , преобладающими в составе галактического излучения [15, 16]. Такое когнитивное снижение было вызвано изменением структуры нейронных сетей в разных отделах головного мозга и коррелировало с обнаруженным через 15 недель после воздействия повышением уровня активированной микроглии [16].

Влияние общего пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозах 0,1 и 2 Гр на состояние микроглии головного мозга оценивали с помощью проточной цитометрии, при окрашивании клеток, выделенных из мозга контрольных и облученных мышей через 7 сут после облучения. Оценивали две популяции клеток:  $\text{CD11b}^+/\text{CD45}^{\text{low}}$ , соответствующую микроглии, и  $\text{CD11b}^+/\text{CD45}^{\text{high}}$ , соответствующую активированной микроглии/макрофагам (рис. 3, А–Г).

В клетках, выделенных из мозга необлученных мышей количество микроглии составило в среднем  $4,05 \pm 1,13$  %, а активированной микроглии –  $0,33 \pm 0,05$  % (см. рис. 3, Д). У мышей через 7 сут после общего  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр не обнаружено изменения количества микроглии ( $4,83 \pm 1,56$  %), а содержание активированной микроглии достоверно увеличилось до  $1,03 \pm 0,30$  %,  $p = 0,003$  (см. рис. 4, Д). Через 7 сут после пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр количество  $\text{CD11b}^+/\text{CD45}^{\text{low}}$  и  $\text{CD11b}^+/\text{CD45}^{\text{high}}$  клеток микроглии в мозге не отличалось от контроля (данные не приведены).

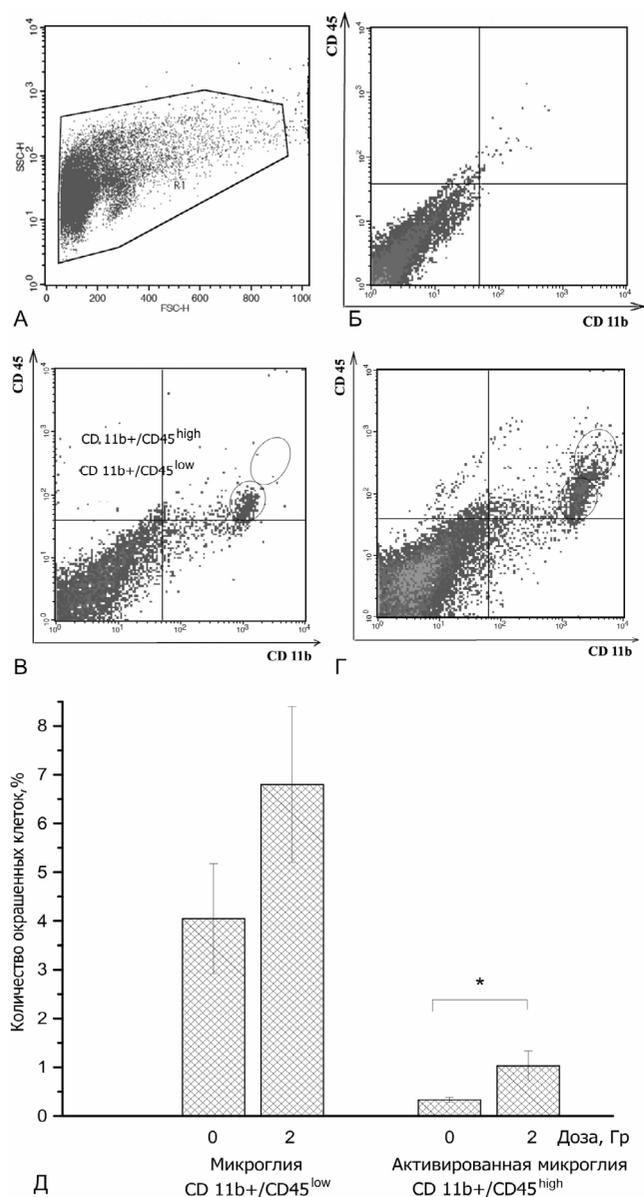


Рис. 3. Влияние общего  $\gamma$ -облучения мышей в дозе 2 Гр на количество клеток микроглии в выделенных препаратах клеток мозга.

А – Dot plot гистограмма прямого и бокового светорассеяния клеток мозга; Б – изотипический контроль; В – контрольные клетки; Г – клетки, выделенные через 7 сут после облучения в дозе 2 Гр; Д – количество CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>low</sup> и CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> клеток микроглии.

Здесь и на рис. 4, 5 представлены средние значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего для каждой группы; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Полученные результаты позволяют заключить, что общее  $\gamma$ -облучение в сублетальной дозе (2 Гр), в отличие от воздействия в малой дозе (0,1 Гр), приводит к активации микроглии, что, возможно, указывает на развитие нейровоспаления через 7 сут после воздействия. Следует отметить, что через 7 сут

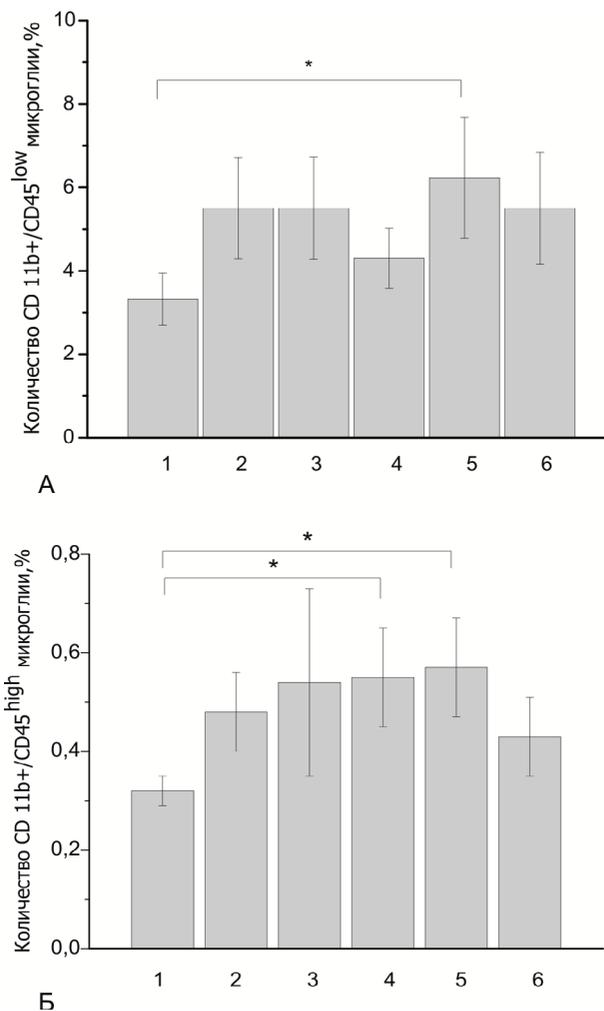


Рис. 4. Содержание клеток микроглии CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>low</sup> (А) и активированной микроглии CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> (Б) в мозге через 60 сут после облучения.

Здесь и на рис. 5 по оси абсцисс – номер группы в соответствии с таблицей

после  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр наблюдалось снижение ориентировочно-исследовательской активности у мышей в тесте «Открытое поле» (см. рис. 1, Б).

При анализе количества клеток микроглии с фенотипом CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>low</sup> в мозге мышей через 60 сут после  $\gamma$ ,n-облучения в дозе 1 Гр обнаружили, что их уровень не отличался от контроля, но при  $\gamma$ ,n-облучении головы в дозе 1 Гр через 7 сут после  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр уровень микроглии CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>low</sup> был достоверно повышен (рис. 4, А).

Уровень активированных клеток микроглии CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> был достоверно повышен через 60 сут после  $\gamma$ ,n-облучения в дозе 1 Гр и сочетанного действия  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ ,n-облучения головы в дозе 1 Гр (см. рис. 4, Б).

Высокий уровень активированной микроглии в мозге мышей в отдаленный период после сочетанного действия  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и

$\gamma$ , $\eta$ -облучения головы в дозе 1 Гр, сопровождавшийся нарушением пространственной ориентации и памяти в тесте «Лабиринт Морриса» (см. рис. 3), позволяет предполагать, что сочетанное действие достаточно низких доз общего  $\gamma$ -облучения и локального  $\gamma$ , $\eta$ -облучения головы вызывает нейровоспаление, приводящее к возникновению когнитивных дисфункций.

При исследовании другого маркера активации микроглии и повреждения мозга – белка TSPO – было показано, что через 60 сут после сочетанного общего  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $\eta$ -облучения головы в дозе 1 Гр у мышей наблюдался достоверно повышенный уровень TSPO<sup>+</sup>-клеток в головном мозге (рис. 5, А). У мышей через 60 сут после  $\gamma$ , $\eta$ -облучения головы в дозе 1 Гр при достоверно повышенном относительно контроля уровне CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> микроглиоцитов, уровень TSPO<sup>+</sup>-клеток не отличался от контроля. В то же время при сравнении уровня CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> микроглии и TSPO<sup>+</sup>-клеток во всех исследованных группах была обнаружена значимая положительная корреляция этих показателей (см. рис. 5, Б). Возможно, уровень TSPO<sup>+</sup>-клеток является более точным маркером повреждения мозга, сопровождающегося снижением способности к обучению и нарушению памяти, чем только уровень активированной микроглии.

Анализ полученных данных позволяет полагать, что нарушение пространственной ориентации и памяти у животных через 60 сут после сочетанного общего  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ , $\eta$ -облучения головы в дозе 1 Гр связано с обнаруженным увеличением популяции микроглии и ее активацией, которые могут свидетельствовать о развитии нейровоспаления в отдаленный период после облучения. Стоит отметить, что количество активированной микроглии, которое было повышено на 7-е сутки после  $\gamma$ -облучения мышей в дозе 2 Гр (группа 3) полностью возвратилось к уровню нормы к 60-м суткам (см. рис. 4, Б), а действие  $\gamma$ , $\eta$ -облучения головы в дозе 1 Гр через 7 сут после  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр (группа 5) не приводило к статистически значимому увеличению количества активированной микроглии через 60 сут после воздействия (см. рис. 4, Б).

Необходимо подчеркнуть, что активация клеток микроглии в мозге играет важную роль не только в развитии воспаления, но и в регенерации повреждений ЦНС при различных патологических состояниях благодаря их участию в восстановлении нейронных сетей и элиминации погибших клеток [17]. Полагают, что медленное восстановление радиационно-индуцированных повреждений мозга и хроническое воспаление приводят к развитию когнитивных нарушений [18].

Таким образом, сочетанное действие общего  $\gamma$ -облучения в диапазоне малых доз – 0,1 Гр и  $\gamma$ , $\eta$ -облучения головы в дозе 1 Гр в отдаленный

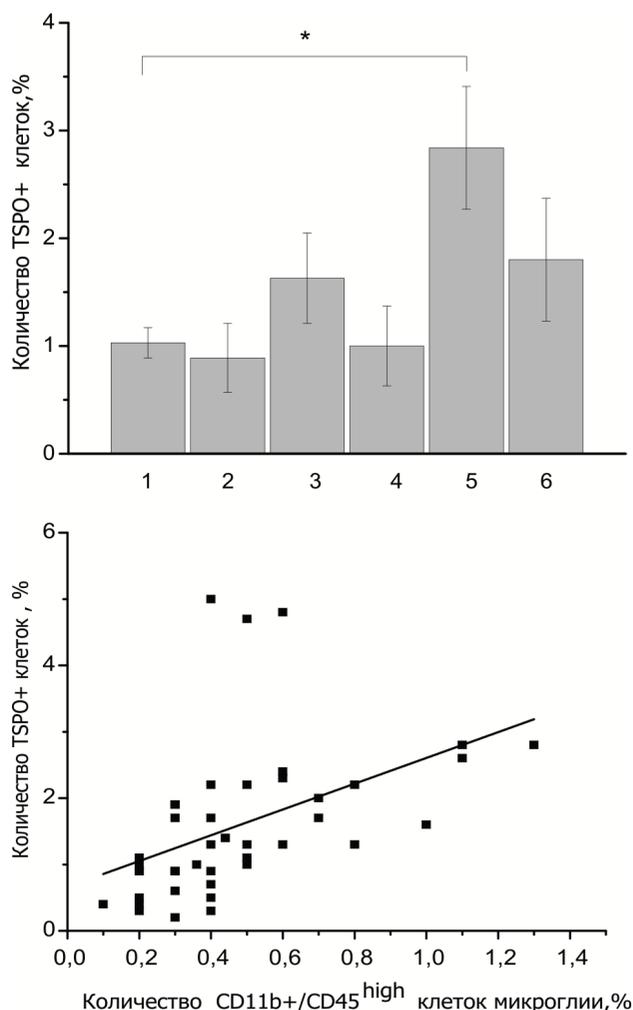


Рис. 5. Содержание TSPO<sup>+</sup>-клеток в мозге мышей (А). Корреляция между количеством CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> микроглиоцитов и количеством TSPO<sup>+</sup>-клеток в мозге мышей ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,002$ ,  $n = 48$ ) (Б)

период сопровождалось снижением способности к обучению и нарушением памяти. Обнаруженные изменения коррелируют с активацией микроглии, а это позволяет полагать, что в основе наблюдаемых когнитивных нарушений лежит развитие нейровоспаления.

В некоторых исследованиях было показано защитное действие низких доз ионизирующего излучения на головной мозг [19]. Авторы работы [20] обнаружили защитное действие предварительного  $\gamma$ -облучения мышей DBA/2 в дозе 0,3 Гр по отношению к последующему действию  $\gamma$ -облучения в дозах 9 и 9,5 Гр, оцениваемое по увеличению продолжительности жизни. Однако в нашем исследовании предварительное общее  $\gamma$ -облучение в дозе 0,1 Гр не оказывало защитного действия по отношению к последующему через 7 сут  $\gamma$ , $\eta$ -облучению головы в дозе 1 Гр.

### Выводы

1. Сочетанное действие общего  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ ,n-облучения головы в дозе 1 Гр приводило к нарушению долговременной памяти у мышей через 2 мес после облучения, но не влияло на поведение в тесте «Открытое поле».

2. Через 2 мес после сочетанного действия общего  $\gamma$ -облучения в дозе 0,1 Гр и  $\gamma$ ,n-облучения головы в дозе 1 Гр в мозге был обнаружен повышенный уровень микроглии CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>low</sup> и активированной микроглии, выявляемой по маркерам CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> и TSPO<sup>+</sup>.

3. Сочетанное действие общего  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ ,n-облучения головы в дозе 1 Гр приводило к повышению тревожности и снижению ориентировочно-исследовательской активности в тесте «Открытое поле», но не вызывало нарушений долговременной памяти через 2 мес после воздействия.

4. Уровень активированной микроглии после сочетанного действия общего  $\gamma$ -облучения в дозе 2 Гр и  $\gamma$ ,n-облучения головы в дозе 1 Гр не отличался от контроля через 2 мес после облучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-29-01033.

### Список литературы

1. Chancellor J.C., Scott G.B., Sutton J.P. Space radiation: the number one risk to astronaut health beyond low earth orbit // *Life*. 2014. № 4. P. 491–510.

2. Шафиркин А.В., Бенгин В.В., Бондаренко В.А. и др. Дозовые нагрузки и суммарный радиационный риск для космонавтов при длительных полетах на ОС «Мир» и Международной космической станции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2018. Т. 52. № 1. С. 12–23.

Shafirkin A.V., Benguin V.V., Bondarenko V.A. et al. Dose loads and total radiation risk for cosmonauts in long-term missions to the orbital station «Mir» and International space station // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018. V. 52. № 1. P. 12–23.

3. Cucinotta F., Alp M., Sulzman F., Wang M. Space radiation risks to the central nervous system // *Life Sci. in Space Res.* 2014. № 2. P. 54–69.

4. Yang M., Kim H., Kim J. et al. Fast neutron irradiation deteriorates hippocampus-related memory ability in adult mice // *J. Vet. Sci.* 2012. V. 13. № 1. P. 1–6.

5. Saijo K., Glass C.K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. № 11. P. 775–787.

6. Wake H., Moorhouse A.J., Miyamoto A., Nabekura J. Microglia: actively surveying and shaping neuronal circuit

structure and function // *Trends Neurosci.* 2013. № 36. P. 209–217.

7. Perry V.H., O'Connor V. The role of microglia in synaptic stripping and synaptic degeneration: a revised perspective // *ASN Neuro.* 2010. V. 2. № 5. P. 281–291.

8. Maeda J., Higuchi M., Inaji M. et al. Phase-dependent roles of reactive microglia and astrocytes in nervous system injury as delineated by imaging of peripheral benzodiazepine receptor // *Brain Res.* 2007. № 1157. P. 100–111.

9. Chen M.K., Guilarte T.R. Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair // *Pharmacol. Ther.* 2008. № 118. P. 1–17.

10. Arzumanov S.S., Safronov V.V., Strepetov A.N. Determination of a dose absorbed in a biological sample under mixed gamma-neutron irradiation // *Technical Physics.* 2018. V. 63. № 10. P. 1533–1536.

11. Morris R.G.M. Development of water-maze procedure for studying spatial learning in the rat // *J. Neurosci. Methods.* 1984. V. 11. № 1. P. 47–60.

12. Legroux L., Pittet C.L., Beauseigle D. et al. An optimized method to process mouse CNS to simultaneously analyze neural cells and leukocytes by flow cytometry // *Ibid.* 2015. № 247. P. 23–31.

13. Britten R.A., Miller V.D., Hadley M.M. et al. Performance in hippocampus- and PFC-dependent cognitive domains are not concomitantly impaired in rats exposed to 20 cGy of 1 GeV/n <sup>56</sup>Fe particles // *Life Sci. in Space Res.* 2016. № 10. P. 17–22.

14. Yang M., Kim H., Kim J. et al. Fast neutron irradiation deteriorates hippocampus-related memory ability in adult mice // *J. Vet. Sci.* 2012. V. 13. № 1. P. 1–6.

15. Parihar V.K., Allen B., Tran K.T. et al. What happens to your brain on the way to Mars // *Sci. Adv.* 2015. V. 1. № 4. e1400256.

16. Parihar V.K., Allen B.D., Caressi C. et al. Cosmic radiation exposure and persistent cognitive dysfunction // *Sci. Rep.* 2016. № 6. P. 34774.

17. McKee C.A., Lukens J.R. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury // *Front. Immunol.* 2016. № 7. P. 556.

18. Greene-Schloesser D., Moore E., Robbins M.E. Molecular pathways: radiation-induced cognitive impairment // *Clin. Cancer Res.* 2013. № 19. P. 2294–2300.

19. Betlazar C., Middleton R.J., Banati R.B., Liu G.J. The impact of high and low dose ionizing radiation on the central nervous system // *Redox Biol.* 2016. V. 10. № 9. P. 144–156.

20. Edin N.F., Altaner Č., Altanero V. et al. Low-dose-rate irradiation for 1 hour induces protection against lethal radiation doses but does not affect life span of DBA/2 mice // *Dose Response.* 2016. V. 14. № 4. e1559325816673901.

Поступила 07.11.2018

**STATE OF MICROGLIA AND COGNITIVE FUNCTIONS IN MICE IN THE DELAYED PERIOD AFTER COMBINED EXPOSURE TO LOW DOSES OF GAMMA- AND GAMMA-NEUTRON RADIATION**

**Rodina A.V., Semochkina Yu.P., Kopaeva M.Yu., Strepetov A.N., Safronov V.V., Moskaleva E.Yu.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 4. P. 65–73

*Combined effects of total prolonged  $\gamma$ -irradiation at low (0.1 Gy) and sublethal (2 Gy) doses followed by combined*

*head  $\gamma,n$ -irradiation (1 Gy) on the mouse cognitive functions and microglia were studied in delayed periods. The open-field test on day-7 after the exposure to 2 Gy showed elevated anxiety that was gone 21 days later. The prolonged total  $\gamma$ -irradiation at 2 Gy combined with the head  $\gamma,n$ -irradiation at 1 Gy caused anxiety elevation in 21 days after exposure that persisted for 2 months. The Morris water maze test evidenced the impairment of spatial memory and navigation in 60 days after the exposure to prolonged total  $\gamma$ -irradiation at 0.1 Gy followed by the head  $\gamma,n$ -irradiation at 1 Gy. The reason for the observed cognitive disorders seems to be concurrent increases in microglia population and activity suggestive of neuroinflammation.*

Key words: low doses, cognitive functions, microglia,  $\gamma$ -irradiation,  $\gamma,n$ -irradiation, TSPO.

УДК 612.74

## РОЛЬ КИНАЗЫ ФОКАЛЬНЫХ КОНТАКТОВ В АНАБОЛИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ НА МЕХАНИЧЕСКИЙ СТИМУЛ В АТРОФИРОВАННОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЕ КРЫСЫ

Тыганов С.А., Мирзоев Т.М., Рожков С.В., Шенкман Б.С.

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

E-mail: sentackle@yandex.ru

Цель исследования – выявление роли киназы фокальных контактов (*focal adhesion kinase, FAK*) в проведении механического стимула к анаболическим сигнальным путям и синтезу белка в изолированной камбаловидной мышце (*m. soleus*), атрофированной в результате 7-суточной функциональной разгрузки задних конечностей. Функциональная разгрузка мышц задних конечностей осуществлялась методом антиортостатического вывешивания (*hindlimb suspension, HS*). Крысы Wistar были разделены на 3 группы: 1) группа С (виварный контроль); 2) группа HS (функциональная разгрузка в течение 7 сут); 3) группа HS + PD (7-суточная функциональная разгрузка с применением ингибитора FAK PD562,271). После окончания антиортостатического вывешивания изолированные камбаловидные мышцы крыс были подвергнуты серии эксцентрических сокращений (ЭС). Интенсивность синтеза белка оценивалась методом SUNSET; содержание ключевых анаболических маркеров определялось методом вестерн-блоттинга. В ответ на серию ЭС во всех группах животных значения как интенсивности белкового синтеза, так и фосфорилирования p70S6k и rpS6 достоверно увеличивались по сравнению с нестимулируемой мышцей. Однако в группе HS интенсивность ответа по всем 3 параметрам была существенно ниже уровня контрольной группы. В группе HS + PD ответ изолированной *m. soleus* на механическую нагрузку по данным параметрам не отличался от контрольных значений. Сделан вывод, что ингибирование активности FAK в атрофированной *m. soleus* крысы может предотвращать снижение анаболического ответа, вызванного серией эксцентрических сокращений *ex vivo*.

Ключевые слова: камбаловидная мышца, антиортостатическое вывешивание, эксцентрические сокращения, синтез белка, FAK, p70s6k, rpS6.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 74–79.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-74-79

В силу высокой пластичности скелетные мышцы способны перестраивать анаболические процессы в ответ на внешние механические стимулы. Хорошо известно, что хроническая резистивная механическая нагрузка приводит к усилению анаболизма и

как следствие гипертрофии мышечных волокон, тогда как пониженная сократительная активность скелетной мышцы (пребывание в невесомости, иммобилизация конечности, постельная гипокинезия, денервация) приводит к уменьшению площади поперечного сечения мышечных волокон и снижению содержания в них белка (атрофия) [1–4]. Изменения интенсивности белкового синтеза играют значительную роль в механической регуляции мышечной массы. Ключевым ферментом, регулирующим синтез белка и активирующимся механическими стимулами, является протеинкиназа mTORC1 [5]. Субстратом и маркером активности данного фермента является рибосомальная киназа p70 (p70S6k) [6]. В свою очередь, p70S6k может фосфорилировать и активировать рибосомальный белок S6 (rpS6), а также ряд других регуляторных молекул, приводя к активации инициации трансляции [6]. Несмотря на то что связь между механическими сигналами и регуляцией синтеза белка в мышце установлена давно, молекулярные механизмы, осуществляющие преобразование внешних механических сигналов во внутриклеточные молекулярные события (механотрансдукция), изучены недостаточно [7]. При этом молекулярные механизмы, вовлеченные в реализацию механического сигнала в атрофированной скелетной мышце млекопитающих, до последнего времени совершенно не исследовались. В работах [8, 9] впервые было обнаружено прогрессирующее снижение степени активации mTORC1 и интенсивности синтеза белка в изолированной камбаловидной мышце (*m. soleus*) крысы в ответ на серию эксцентрических сокращений на фоне функциональной разгрузки задних конечностей. Снижение анаболического ответа с течением функциональной разгрузки могло быть обусловлено нарушением механосенсорных структур мышечного волокна. Среди гипотетических механосенсоров в мышечном волокне выделяют стретч-активируемые ионные каналы (*stretch-activated ion channels, SAC*) [10] и киназу фокальных контактов (*focal adhesion kinase, FAK*) [11]. Снижение активности mTORC1 в ответ на механическую стимуляцию изолированной

*m. soleus* крысы после функциональной разгрузки могло быть связано с инактивацией SAC [12]. Однако роль FAK в анаболической механотрансдукции атрофированной скелетной мышцы остается неизученной. Существуют данные о том, фосфорилирование FAK по тирозину 397 приводит к связыванию данной молекулы с одной из субъединиц фосфоинозитид-3 киназы (PI3K) [13] и последующей активации сигнального пути AKT/mTORC1/p70S6k. В экспериментах с грызунами было показано, что антиортостатическое вывешивание в течение 7 сут вызывало достоверное увеличение концентрации FAK в *m. soleus* и одновременное снижение фосфорилирования FAK по остатку тирозина [14]. Кроме того, была показана возможная связь между активностью FAK и рибосомальной киназой p70 в *m. tibialis anterior* мышцы при восстановлении после периода функциональной разгрузки [15]. Дополнительная экспрессия (*overexpression*) FAK также приводила к повышенному фосфорилированию p70S6k в скелетной мышце [15]. Таким образом, в хронических экспериментах отмечался вклад FAK в регуляцию анаболических сигнальных путей.

Цель исследования – выявление роли FAK в проведении механического стимула к анаболическому пути mTORC1 и синтезу белка в изолированной *m. soleus* крысы, атрофированной в результате 7-суточной функциональной разгрузки задних конечностей.

### Методика

#### Животные и антиортостатическое вывешивание

В эксперименте использовались самцы крыс Вистар массой  $225 \pm 15$  г, которые были случайным образом разделены на 3 группы (по 7 животных в каждой группе): 1) С (виварный контроль); 2) HS (функциональная разгрузка в течение 7 сут); 3) HS + PD (7-суточная функциональная разгрузка с применением ингибитора FAK PD562,271) [16]. После введения летальной дозы авертина (750 мг/кг) из правой задней конечности выделялась камбаловидная мышца (*m. soleus*), которая затем подвергалась эксцентрическим сокращениям. Из левой задней конечности также выделялась *m. soleus*, которая оставалась интактной (не подвергалась эксцентрическим сокращениям). Животные содержались в виварных условиях, получая стандартный корм и воду *ad libitum*. В исследовании использовалась общепринятая модель антиортостатического вывешивания, позволяющая имитировать эффекты гипогравитации, вызывая атрофию мышц задних конечностей грызунов [17]. Все процедуры с животными были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 444 от 28.03.2017 г.).

#### Эксцентрические сокращения (ЭС) изолированной камбаловидной мышцы

Данная методика основана на протоколе, изложенном в работе [18]. Выделенная из крысы камбаловидная мышца помещалась в раствор Кребса – Ханзеляйта (120 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 mM MgSO<sub>4</sub>, 5 mM HEPES) с постоянной перфузией карбогеном (95 % O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub>) и поддержанием температуры на уровне 37 °С. Киназа фокальных контактов ингибировалась с помощью PD562,271, который вводился в концентрации 25 г на килограмм массы внутрибрюшинно за час до проведения теста на однократную эксцентрическую нагрузку. Камбаловидная мышца крысы присоединялась шелковыми нитками за сухожилия одним концом к динамометру/генератору усилия, а другим – к неподвижному фиксатору. Затем для мышцы с помощью серии одиночных (0,5 мс) сокращений подбирались оптимальная длина, при которой развивалась наибольшая сила (L<sub>0</sub>). Эксцентрические сокращения осуществлялись с помощью стимуляции электрическим полем (80 В, 50 Гц в течение 3 с). Частота и интенсивность электростимуляции подбирались эмпирически для развития максимальной силы сокращения (600–800 мН) при минимальном утомлении к концу теста. Во время стимуляции мышца растягивалась на 15 % от L<sub>0</sub> (время растяжения и возврата на прежнюю длину – 50 мс) [19]. Каждое сокращение сопровождалось 10-секундным перерывом, во время которого мышца находилась при L<sub>0</sub>. Измерения параметров сокращения и растяжения мышцы проводились в непрерывном режиме с частотой 2000 Гц с использованием DMC/DMA software (Aurora Scientific, Канада). Схематическое изображение одного цикла ЭС представлено на рис. 1. После окончания

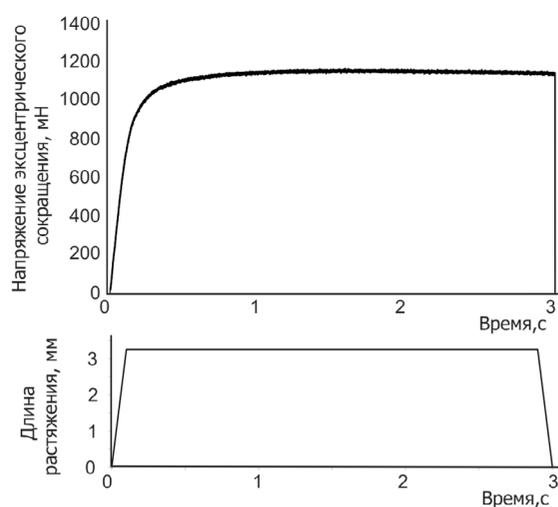


Рис. 1. Схематическое изображение тетанического эксцентрического сокращения, полученное с помощью датчика силы (А) и датчика длины (Б)

22-минутной серии сокращений мышца оставалась в указанном растворе в течение 30 мин, после чего замораживалась в жидком азоте. Указанное время дополнительного пребывания мышцы в растворе Кребса-Ханзелята было выбрано исходя из времени, за которое активируется mTORC1 сигналинг [18], а влияние фактора изоляции мышцы остается минимальным. Мышца другой конечности (интактная) находилась в перфузируемом растворе в течение 60 мин и не подвергалась сокращениям. Показатели максимального тетанического сокращения нормировались на площадь поперечного сечения мышцы (отношение массы мышцы к оптимальной длине, умноженной на плотность мышцы, – 1,07 г/см<sup>3</sup>) [20].

#### *Оценка скорости синтеза белка*

Интенсивность синтеза белка в скелетных мышцах оценивалась с помощью метода пурамицинового мечения – SUnSET [21]. Данный метод предполагает использование антибиотика пурамицина (структурного аналога тирозил-tPHK) и соответствующих антител для выявления количества пурамицина, встраивающегося в образующиеся пептидные цепи [21]. В дальнейшем интенсивность белкового синтеза выявляется с помощью вестерн-блоттинга. Для нашего исследования был использован гидрохлорид пурамицина (Enzo Life Sciences) в концентрации 40 нмоль/г, который вводился внутривентриально за 30 мин до эктаназии животных.

#### *Вестерн-блоттинг*

С помощью криостата делали срезы мышечной ткани толщиной 20 мкм, которые затем помещали в охлажденный RIPA Lysis Buffer System (с добавлением 0,5M EDTA 24 мкл/мл; Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 20 мкл/мл; DTT 4 мкл/мл; PMSF 20 мкл/мл; аprotинин 5 мкл/мл; лейпептин 5 мкл/мл; пепстатин А 5 мкл/мл; Phosphatase Inhibitor Cocktail B 40 мкл/мл) из расчета 130 мкл буфера на одну пробу. Затем проводили гомогенизацию и центрифугирование (в течение 15 мин, при температуре +4 °С и 12 000 об/мин). После этого отбирали надосадочную жидкость и определяли концентрацию белка на спектрофотометре UV-2450 (Shimadzu, Япония), измеряя поглощение на длине волны 595 нм (методом Bradford). Концентрация белка в пробах рассчитывалась по калибровочной кривой. Электрофорез по методу Лэммли проводили в 10%-ном разделяющем полиакриламидном геле в мини-системе Bio-Rad (США) в течение 1 ч при силе тока 17 мА на один гель. Перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad, США) осуществляли в системе mini Trans-Blot (Bio-Rad, США) в течение 2 ч при температуре +4 °С и постоянном напряжении 100 В. Затем, для проверки равной загрузки белка на все дорожки, нитроцеллюлозная мембрана красилась краской Ponceau S.

После этого мембрану отмывали от Ponceau S и блокировали в 4%-ном растворе сухого молока в PBST (PBS + 0,1 % Tween 20) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем проводили инкубацию (в течение 15 ч, +4 °С) с первичными антителами против p70S6K и фосфо-p70S6K (Thr 389, 1:1000; Cell Signaling, США), p-rpS6 (Ser240/244) и rpS6 с разведением 1:1000 (Cell Signaling, США) пурамицина (1:3000; Kerfast Inc., Boston, Massachusetts, USA) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) (1:4000; Abcam, USA). После этого отмывали мембраны в PBST 5 раз по 5 мин. Затем мембраны инкубировали в течение 1 ч с биотинилированными вторичными антителами goat anti-rabbit (Santa Cruz, USA) в разведении 1:1000. Для выявления GAPDH и пурамицина использовали вторичные антитела goat anti-mouse в разведении 1:20 000 Kit (Bio-Rad, USA). Далее проводили отмывку в PBST 5 раз по 5 мин. Белковые полосы выявляли на мембране с помощью Star TM Substrate Kit (Bio-Rad, USA). Анализ белковых полос проводили с использованием блот-сканера C-DiGit (LI-COR Biotechnology, USA) и соответствующей программы Image Studio Digits. Полученный от белковых полос сигнал был нормализован к референсному белку GAPDH.

#### *Статистическая обработка*

Данные представлены как средние значения ± стандартная ошибка (M ± SE). Достоверность различий между группами определяли с использованием ANOVA. Достоверность между интактной мышцей и мышцей, подвергшейся эксцентрическим сокращениям, была установлена с помощью парного t-критерия. Достоверными считали отличия с уровнем значимости p < 0,05.

#### *Результаты и обсуждение*

Данные о массе животных и отношении массы камбаловидной мышцы к массе тела животного представлены в таблице, из которой видно, что масса животных между группами достоверно не различалась. При этом как абсолютная масса m. soleus, так и нормированная к массе тела достоверно снизилась в группах с 7-суточным антиортостатическим вывешиванием относительно контроля (см. табл.). В интактных мышцах (не подвергались серии ЭС) интенсивность белкового синтеза (рис. 2), а также уровень фосфорилирования p70S6k (рис. 3) и rpS6 (рис. 4) были достоверно ниже в группах HS и HS + PD относительно контрольной группы. Увеличение интенсивности синтеза белка в m. soleus крысы в ответ на серию ЭС в контрольной группе было достоверно выше, чем в группе 7-суточной функциональной разгрузки (см. рис. 2), при этом в группе с ингибитором FAK (HS + PD) интенсивность синтеза белка оставалась на уровне контроля (см. рис. 2). Схожий

**Масса тела животных и масса камбаловидной мышцы (m. soleus)**

Группы животных	Масса животного, г	Масса m. soleus, мг	Масса m. soleus/масса тела, мг/г
C	225,5 ± 15,59	96,25 ± 8,34	0,427 ± 0,032
HS	226,63 ± 18,2	69,3 ± 8,04*	0,306 ± 0,027*
HS + PD	227,13 ± 20,97	68 ± 6,43*	0,346 ± 0,045*

Примечание. \* – достоверное отличие от группы C, p < 0,05.

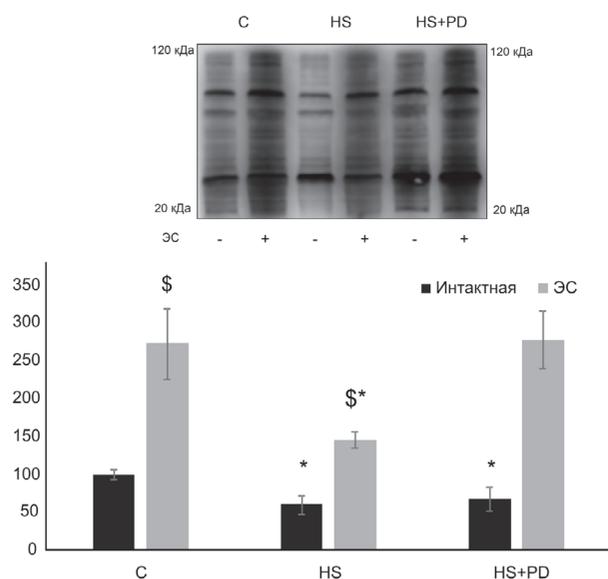


Рис. 2. Интенсивность синтеза белка в m. soleus крысы. Здесь и на рис. 3, 4 данные представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка средней; над гистограммой представлены соответствующие иммуноблоты; \* – достоверное отличие от контрольной группы C (p < 0,05); \$ – достоверное отличие интактной мышцы от мышцы после серии эксцентрических сокращений (p < 0,05)

ответ изолированной m. soleus на ЭС наблюдался и для маркеров mTORC1 сигналинга: p70S6k (см. рис. 3) и rpS6 (см. рис. 4). Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о том, что 7-суточная функциональная разгрузка приводит к снижению анаболического ответа изолированной m. soleus крысы на ЭС [8, 9]. Ранее нами было отмечено, что снижение mTORC1-сигналинга в изолированной m. soleus в ответ на серию ЭС наблюдалось как в группе «функциональная разгрузка», так и в группе «функциональная разгрузка + ингибитор SAC» [12]. Данный факт мог свидетельствовать о том, что сама по себе функциональная разгрузка задних конечностей привела к инактивации SAC и снижению активности mTORC1, вследствие чего применение ингибитора SAC не привело к дальнейшему изменению анаболического ответа

на серию ЭС. Однако в данном исследовании применение ингибитора FAK привело к увеличению анаболического ответа на ЭС относительно группы HS. В настоящее время установить точную причину предотвращения снижения анаболического ответа при ингибировании FAK не представляется возможным, однако можно предположить, что при остром

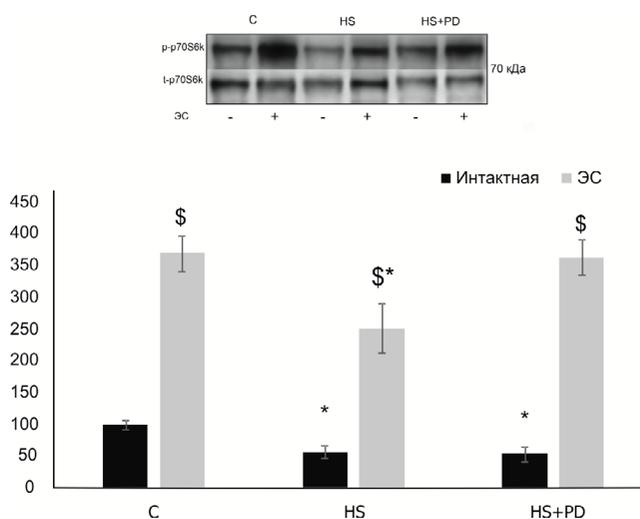


Рис. 3. Уровень фосфорилирования p70S6k в m. soleus крысы

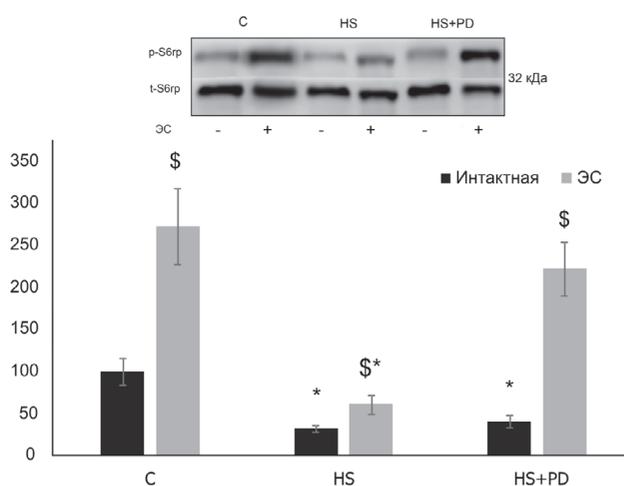


Рис. 4. Уровень фосфорилирования rpS6 в m. soleus крысы

воздействию высокоинтенсивного и относительно продолжительного (30 мин) механического стимула анаболические ответы различных механосенсоров могут быть неодинаковы. К сожалению, ничего неизвестно о взаимоотношениях различных механосенсоров при реализации анаболического ответа на однократный механический стимул. Однако, если учесть, что передача сигнала FAK связана с активацией актиновой сети стресс-фибрилл, которая может лимитировать чувствительность SAC [22, 23], ответы сигнальных мишеней этих структур могут быть реципрокны. Дальнейшие экспериментальные исследования помогут прояснить эти вопросы.

### Выводы

Ингибирование активности FAK в атрофированной вследствие гравитационной разгрузки камбаловидной мышце крысы может предотвращать снижение анаболического ответа, вызванного серией эксцентрических сокращений *ex vivo*.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-34-60055 мол\_а\_дк.

### Список литературы

1. Goldberg A.L., Etlinger J.D., Goldspink D.F. et al. Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle // *Med. Sci. Sports*. 1975. V. 7. P. 185–198.
2. Оганов В.С., Скуратова С.А., Мурашко Л.М. и др. Изменение состава и свойств сократительных белков после космического полета // *Биофизика*. 1982. Т. 27. № 1. С. 26–30.
3. Oganov V.S., Skuratova S.A., Murashko L.M. et al. Change of composition and properties of myofibrillar proteins after space flight // *Biofizika*. 1982. V. 27. № 1. P. 26–30.
4. Thomason D.B., Booth F.W. Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990. V. 68. P. 1–12.
5. Zhang P., Chen X., Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy // *Med. Hypotheses*. 2007. V. 69. P. 310–321.
6. Goodman C.A. The role of mTORC1 in regulating protein synthesis and skeletal muscle mass in response to various mechanical stimuli // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2014. V. 166. P. 43–95.
7. Mahoney S.J., Dempsey J.M., Blenis J. Cell signaling in protein synthesis ribosome biogenesis and translation initiation and elongation // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2009. V. 90. P. 53–107.
8. Hornberger T.A. Mechanotransduction and the regulation of mTORC1 signaling in skeletal muscle // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011. V. 43. P. 1267–1276.
9. Мирзоев Т.М., Тыганов С.А., Петрова И.О., Шенкман Б.С. Реализация механического сигнала на

фоне гравитационной разгрузки: реакция молекулярных мишеней mTORC1 на эксцентрические сокращения // *Биофизика*. 2016. Т. 61. № 5. С. 979–985.

Mirzoev T.M., Tyganov S.A., Petrova I.O., Shenkman B.S. The realization of a mechanical signal during gravitational unloading: the response of mTORC1 targets to eccentric contractions // *Biofizika*. 2016. V. 61. № 5. P. 779–784.

9. Тыганов С.А., Петрова И.О., Мирзоев Т.М., Шенкман Б.С. Изменение синтеза белка в изолированной m. soleus крысы в ответ на эксцентрическую нагрузку на фоне антиортостатического вывешивания // *Авиакосм. и экол. мед.* 2017. Т. 51. № 7. С. 114–119.

Tyganov S.A., Petrova I.O., Mirzoev T.M., Shenkman B.S. Changes in protein synthesis in isolated rat m. soleus after bout of eccentric contractions under hindlimb unloading condition // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2017. V. 51. № 7. P. 114–119.

10. McBride T.A. Stretch-activated ion channels and c-fos expression remain active after repeated eccentric bouts // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2003. V. 94. P. 2296–2302.

11. Fluck M., Carson J.A., Gordon S.E. et al. Focal adhesion proteins FAK and paxillin increase in hypertrophied skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. P. 152–162.

12. Мирзоев Т.М., Тыганов С.А., Шенкман Б.С. Роль стретч-активируемых каналов в реализации mTORC1 сигналинга в изолированной m. soleus крысы в ответ на механический стимул после функциональной разгрузки // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2018. Т. 104. № 2. С. 217–225.

Mirzoev T.M., Tyganov S.A., Shenkman B.S. The role of stretch-activated channels in mTORC1 signaling in rat m. soleus in response to a mechanical stimulus following hindlimb unloading // *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2018. V. 104. № 2. P. 217–225.

13. Chen H.C., Appeddu P.A., Isoda H. et al. Phosphorylation of tyrosine 397 in focal adhesion kinase is required for binding phosphatidylinositol 3-kinase // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 26329–26334.

14. Gordon S.E., Fluck M., Booth F.W. Selected Contribution: Skeletal muscle focal adhesion kinase, paxillin, and serum response factor are loading dependent // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2001. V. 90. P. 1174–1183.

15. Klossner S., Durieux A.C., Freyssenet D. et al. Mechano-transduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009. V. 106. P. 389–398.

16. Roberts W.G., Ung E., Whalen P. et al. Antitumor activity and pharmacology of a selective focal adhesion kinase inhibitor, PF-562,271 // *Cancer Res.* 2008. V. 68. P. 1935–1944.

17. Morey-Holton E.R., Globus R.K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002. V. 92. P. 1367–1377.

18. O'Neil T.K., Duffy L.R., Frey J.W. et al. The role of phosphoinositide 3-kinase and phosphatidic acid in the regulation of mammalian target of rapamycin following eccentric contractions // *J. Physiol.* 2009. V. 587. P. 3691–3701.

19. *Burry M., Hawkins D., Spangenburg E.E.* Lengthening contractions differentially affect p70s6k phosphorylation compared to isometric contractions in rat skeletal muscle // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007. V. 100. P. 409–415.

20. *Gollnick P.D., Timson B.F., Moore R.L. et al.* Muscular enlargement and number of fibers in skeletal muscles of rats // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981. V. 50. P. 936–943.

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

22. *Sbrana F., Sassoli C., Meacci E. et al.* Role for stress fiber contraction in surface tension development and stretch-activated channel regulation in C2C12 myoblasts // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008. V. 295. P. 160–172.

23. *Martino F., Perestrelo A.R., Vinarsky V. et al.* Cellular mechanotransduction: from tension to function // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 824.

Поступила 05.12.2018

## **ROLE OF THE FOCAL ADHESION KINASE IN THE ANABOLIC RESPONSE TO THE MECHANICAL STIMULUS IN RAT'S ATROPHIED POSTURAL MUSCLE**

**Tyganov S.A., Mirzoev T.M., Rozhkov S.V., Shenkman B.S.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).* 2019. V. 53. № 4. P. 74–79

*Purpose of the investigation was to elucidate the role of focal adhesion kinase (FAK) in the mechanical stimulus conduction to the anabolic signaling pathways and protein synthesis in isolated m. soleus atrophied by 7-day hindlimb suspension (HS). Wistar rats were divided into 3 groups: vivarium control (VC), 7-d HS and HS + PD (7-d HS with the use of FAK inhibitor PD562,271). After HS, isolated m. soleus were subjected to a series of eccentric contractions. Protein synthesis intensity was assessed with the use of SUNSET; levels of key anabolic markers were determined by western blotting. All the groups responded to the eccentric contractions by increasing reliably the intensity of both protein synthesis and p70S6k and rpS6 phosphorylation as compared with nonstimulated muscles. However, in group HS the response of these 3 parameters was significantly weaker than in VC. In HS + PD, the m. soleus response to mechanical stimulation did not differ from VC. We conclude that FAK inhibition in atrophied rat's m. soleus can hinder weakening of the anabolic response to induced eccentric contractions ex vivo.*

**Key words:** m. soleus, hindlimb suspension, eccentric contractions, protein synthesis, FAK, p70s6k, rpS6.

УДК 613.693.+001.891:599.323.4.+591.423/591.424.+52-731+615.835.5.

## **ФОСФОЛИПИДЫ БИСЛОЯ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИНГАЛЯЦИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

**Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н., Иванова С.М., Ярлыкова Ю.В., Озеров Д.С., Шафиркин А.В.**

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

E-mail: barantseva@imbp.ru

*Цель работы – проведение токсикологической оценки изолированного и сочетанного воздействия химического и радиационного факторов на организм животных по результатам фосфолипидной перестройки мембран эритроцитов.*

*Исследован фосфолипидный состав мембран эритроцитов в экспериментах на половозрелых мышах-самцах F1(CBA · C57BL/6) при изолированном ингаляционном воздействии смеси химических веществ в низких концентрациях, внешнем фракционированном  $\gamma$ -облучении (суммарная доза 350 сГр), и сочетанном воздействии факторов.*

*Показано, что длительное изолированное воздействие смеси химических веществ в низких концентрациях характеризуется развитием компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на восполнение энергодефицита в организме за счет высвобождения незэстерифицированных жирных кислот из жирового депо и восстановления структуры липидного бислоя мембран эритроцитов. Изолированное фракционированное  $\gamma$ -облучение в суммарной дозе 350 сГр вызывает более выраженный липолиз мембран эритроцитов. Сочетанное воздействие факторов сопровождается суммацией биологических эффектов и характеризуется преобладанием процессов липодеструкции мембран эритроцитов, сохраняясь до 90 сут восстановительного периода.*

*Ключевые слова:* химические вещества, ионизирующее излучение, фосфолипиды мембран эритроцитов.

*Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 80–87.*

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2019-53-4-80-87

Одним из основных положений гигиенического нормирования химических веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых космических аппаратов, является требование о проведении токсикологических исследований в условиях, максимально приближенных к реальным, с оценкой адаптационных резервов организма, ближайших и отдаленных биологических эффектов. В орбитальных и межпланетных полетах основными неблагоприятными факторами, влияющими на здоровье человека,

являются сочетанное ингаляционное действие многокомпонентного химического состава воздушной среды и внешнего ионизирующего излучения, риск развития негативных токсических эффектов которых будет возрастать по мере увеличения длительности и непрерывности воздействия факторов. Информативными показателями, определяющими токсичность воздействия факторов, в наших исследованиях выбрана оценка биологических эффектов повреждения мембраны клеток как результат активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), мембранных фосфолипаз, детергентного действия свободных жирных кислот. Маркером токсического эффекта молекулярной организации мембран клеток организма, имеющего прогностическое значение, выбраны эритроциты [1].

По данным литературы биологические эффекты повреждения мембран клеток химическими веществами и ионизирующим излучением низкой интенсивности в основном представлены результатами изолированного действия факторов [2, 3]. Так, показано, что ингаляционное действие ацетона в концентрации 300 мг/м<sup>3</sup> в течение 3 нед (крысы) вызывает стрессорную реакцию на токсический агент, при которой активируется липолиз в жировой ткани и гиперлипидемия с повышением содержания триглицеридов (ТГ) и незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в мембране эритроцитов. Стимуляция липолиза с увеличением проницаемости мембран эритроцитов и активацией фосфолипаз характеризовались снижением фосфатидилхолина (ФХ) и повышением лизофосфатидилхолина (ЛФХ). Компенсаторная реакция организма в ответ на повреждающее действие токсического агента проявлялась мембраностабилизирующим эффектом с повышением сфингомиелина (СМ) [4]. Увеличение микровязкости мембран эритроцитов и активация липолиза наблюдались также при внутрибрюшинном и внутривенном введении животным (крысы) 33- и 40%-ного раствора этанола [5]. По-видимому, воздействие химических веществ приводит к нарушению проницаемости мембран и

как следствие к гибели клетки [6]. При этом в окислительном процессе, кроме липидов клеточных мембран, участвуют и липопротеидные частицы, циркулирующие в крови [7].

Активация липолиза мембран эритроцитов в виде увеличения ЛФХ, повышения СМ и тенденции к уменьшению доли фосфолипидов (ФЛ) в составе общих липидов наблюдалась и при изолированном радиационном воздействии у полевок-экономок, отловленных на загрязненных радионуклидами территориях [3].

Сочетанное действие химических веществ (соли свинца и нитрат натрия) и  $\gamma$ -облучения (0,5 сГр) сопровождается более выраженной активностью процессов липолиза с повреждением основных структурных компонентов мембран эритроцитов – фосфолипидов и активацией процессов ПОЛ [8].

Недостаточность данных о характере биологического действия сочетанного действия многокомпонентного химического состава воздуха в сочетании с ионизирующим излучением низкой интенсивности для оценки тяжести повреждения и прогноза неблагоприятных отдаленных последствий послужила основанием для проведения данных исследований.

Цель работы – изучение ответных реакций организма на воздействие основных неблагоприятных факторов космического полета (химическое и радиационное воздействия) с использованием анализа фосфолипидной перестройки мембран эритроцитов.

#### Методика

Экспериментальные исследования проводили на 360 половозрелых мышах-самцах F1(CBA · C57BL/6) массой 20–23 г. Все исследования были проведены в строгом соответствии с основными биоэтическими правилами лабораторной практики в Российской Федерации и требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA). Программа исследований была рассмотрена Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН и признана соответствующей международным нормам биоэтики (протокол № 136 от 02.06.2010 г.).

Использование минимального количества животных одной линии, пола и возраста было достаточным для получения статистически достоверных результатов. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267). Эвтаназию осуществляли путем декапитации гильотиной. Забор биоматериала осуществлялся после декапитации без использования наркотических препаратов.

При моделировании радиационного воздействия мышей опытной группы в течение 63 сут эксперимента подвергали 10-кратному еженедельному

фракционированному  $\gamma$ -облучению в суммарной дозе 500 сГр на  $\gamma$ -облучателе биологических объектов ГОБО-60 с источником излучения  $^{137}\text{Cs}$  в ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Суммарная доза 500 сГр была выбрана с учетом коэффициента экстраполяции радиочувствительности мышей, равного 3. Эта доза соответствует дозе для человека около 120 сГр.

С учетом быстрых процессов восстановления на клеточном уровне эффективная доза за каждую фракцию составляла 35 сЗв и суммарная доза на 63-и сутки от начала эксперимента составила 350 сГр.

Ингаляционное воздействие смеси химических веществ – ацетона, ацетальдегида и этанола осуществлялось динамическим способом в течение 70 сут непрерывно и поддерживалось в пределах 0,67–1,4; 0,86–1,75; 3,78–9,91 мг/м<sup>3</sup> соответственно. Выбор состава и концентрации указанных химических соединений для затравочной смеси определялись приоритетным перечнем химических веществ, которые вносят основной вклад (от 85 до 95 %) в загрязнение воздушной среды герметичных помещений [9].

Исследования проводили на испытательном стенде для санитарно-химических и токсикологических исследований (УМБИ-1) в ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Стенд рассчитан на длительное пребывание животных и оснащен автономными системами жизнеобеспечения. Концентрация кислорода ( $21 \pm 2\%$ ), углекислого газа (0,05–0,2 %), температура ( $24 \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ ) и относительная влажность воздуха ( $65 \pm 3\%$ ) контролировались круглосуточно.

Длительное сочетанное воздействие радиационного и химического факторов осуществляли последовательно. Мышей подвергали 63-суточному фракционному  $\gamma$ -облучению в суммарной дозе 350 сГр, а затем 70-суточному химическому воздействию парами ацетона, ацетальдегида и этанола в низких концентрациях. После окончания последовательного радиационного и химического воздействия исследовался длительный период последствий (90 сут).

Забор биоматериала осуществлялся после забора животных путем декапитации без использования наркотических препаратов на 14, 28, 42, (63) 70-е сутки периода воздействия факторов и на 14, 30, 60, 90-е сутки восстановительного периода. В каждой опытной группе (химическое, радиационное и сочетанное воздействие) было использовано по 80 животных. Забор материала от контрольной группы животных проводили в те же сроки.

Определяли липидный и фосфолипидный спектр мембран эритроцитов методом двухслойной хроматографии [10].

Разделение липидов и фосфолипидов проводили методом одномерной восходящей тонкослойной хроматографии с последующим проявлением и окрашиванием пятен.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни [11]. Изменения показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Химические вещества, выбранные для изучения комбинированного воздействия (ацетон, ацетальдегид, этанол), обладают однонаправленным механизмом действия на плазматические и митохондриальные мембраны клеток, усиливая токсический эффект при комбинированном действии веществ.

#### Изолированное действие смеси химических веществ в низких концентрациях

При изолированном действии смеси химических веществ увеличение количества неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) ( $p < 0,05$ ) в мембранах эритроцитов (рис. 1) наблюдалось на 28-е сутки воздействия, что может быть связано с активацией фосфолиполиза, как универсального показателя повреждения мембран эритроцитов при воздействии химических веществ [4, 5].

Возможно, ассоциируясь с белками и липидами мембран эритроцитов, химические вещества повышают проницаемость мембран для ионов  $Ca^{2+}$ , нарушая работу Са-АТФазы, что приводит к накоплению кальция в клетках и как следствие к повышению активности Са-зависимых фосфолипаз.

Маркером активности фосфолиполиза при воздействии на организм химических веществ [4, 5] является тенденция к повышению активности ЛФХ в мембранах эритроцитов на 70-е сутки изолированного химического воздействия (рис. 2).

К 90-м суткам восстановительного периода значимого повреждения мембран эритроцитов не наблюдалось и показатели-маркеры повреждения клеточных мембран (НЭЖК, ЛФХ) соответствовали уровню контрольной группы животных, что подтверждает данные о биоэффекте изолированного воздействия факторов: преобладание процессов липосинтеза над процессами липолиза.

Можно предположить, что повышение уровня НЭЖК в мембранах эритроцитов связано как с активацией фосфолиполиза (процессы повреждения), так и с поступлением НЭЖК в мембраны эритроцитов из плазмы крови, стимулируя компенсаторно-приспособительные процессы.

Развитие компенсаторно-приспособительных механизмов, наряду с активацией энергетического обмена (непродолжительное повышение НЭЖК), подтверждается увеличением основного структурного компонента мембран эритроцитов фосфатидилхолина (ФХ) и сфингомиелина (СМ) ( $p < 0,05$ ) (табл. 1, 2) на 28-е и 42-е сутки химического воздействия.

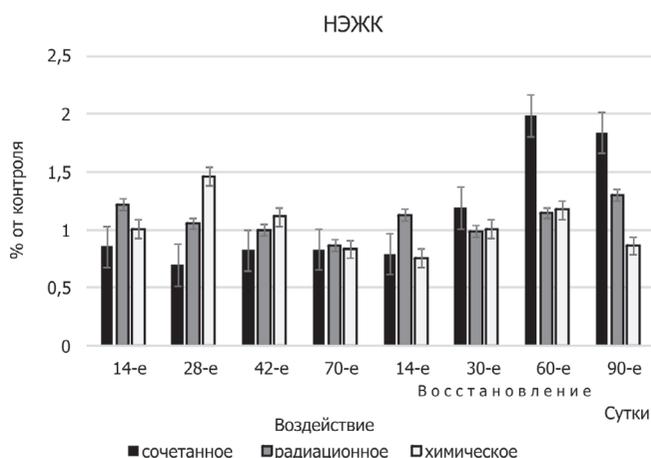


Рис. 1. Накопление НЭЖК в мембране эритроцитов при изолированном и сочетанном воздействии химического и радиационного факторов. Здесь и на рис. 2 \* –  $p < 0,05$

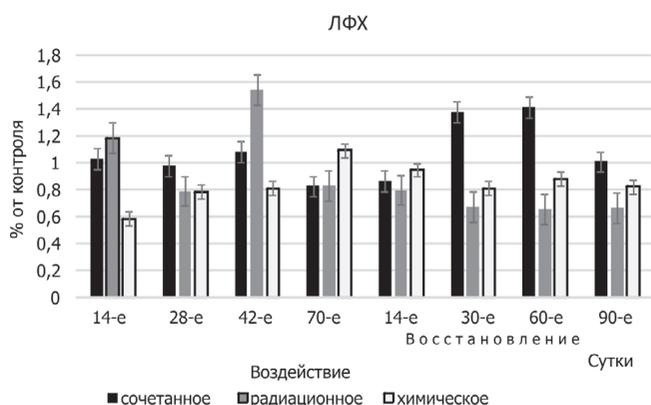


Рис. 2. ЛФХ в мембране эритроцитов при изолированном и сочетанном воздействии химического и радиационного факторов

Увеличение ФХ как ингибитора ПОЛ, свидетельствует об активации антиоксидантной защиты (АОЗ) организма [2, 12]. Увеличение СМ, характеризуя мембраностабилизирующий эффект, предотвращает разрыхляющее действие ЛФХ, способствует поддержанию нормальной жесткости мембран эритроцитов, что характерно для развития компенсаторных реакций при воздействии на организм лабораторных животных токсических веществ [2].

Воздействие смеси химических веществ в низких концентрациях приводит к повреждению липидного бислоя мембран эритроцитов (повышение ЛФХ, НЭЖК), являясь одним из механизмов токсического воздействия химических веществ на организм лабораторных животных [2, 5].

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что длительное изолированное воздействие смеси химических веществ в концентрациях

Таблица 1

**Уровень фосфатидилхолина мембран эритроцитов при изолированном и сочетанном воздействии химического и радиационного факторов**

Вид воздействия	Фосфатидилхолин, отн. %							
	Период воздействия, сутки				Восстановительный период, сутки			
	14-е	28-е	42-е	70-е	14-е	30-е	60-е	90-е
Радиационное воздействие, 350 сГр	30–31,7* (25,5–28,5)	26,8–32,7 (25,5–28,5)	24,8–31,7 (25,5–28,5)	27,5–28,8 (23,4–27,7)	33,2–34,3* (23,4–27,7)	27,8–32,7 (27,3–30,9)	23,2–30,3 (27,3–30,9)	32,2–49,5 (33,7–38,5)
Химическое воздействие	20,8–25,1 (21,8–24,3)	40,3–53* (21,8–24,3)	33,3–38,9* (21,8–24,3)	36,8–41,9 (34,8–46,1)	33,7–38 (34,8–46,1)	38,9–43,4 (27,4–39,9)	31–48,2 (29,8–44,9)	39,5–44,8 (36,8–49)
Сочетанное воздействие	28,6–34,3* (23,4–27,7)	25,9–36,8 (23,4–27,7)	25,4–32 (27,3–30,9)	21–35,1 (27,3–30,9)	27,8–38,9 (33,7–38,5)	29,2–32,5 (25,4–29,4)	22,1–30,7 (25,4–29,4)	30,5–31,9 (30–30,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 в скобках указаны значения контрольной группы животных; \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Уровень сфингомиелина мембран эритроцитов при изолированном и сочетанном воздействии химического и радиационного факторов**

Вид воздействия	Сфингомиелин, отн. %							
	Период воздействия, сутки				Восстановительный период, сутки			
	14-е	28-е	42-е	70-е	14-е	30-е	60-е	90-е
Радиационное воздействие, 350 сГр	19,2–22,8 (17,3–21,9)	16,5–21,6 (17,3–21,9)	19,3–21,4 (17,3–21,9)	19,4–22,6 (18,2–23,7)	17,9–19,5 (18,2–23,7)	16,1–20,8* (10,5–14,1)	19,4–22,8* (10,5–14,1)	8,5–14,9* (15,5–16)
Химическое воздействие	2–6,2 (5,8–8)	19,4–21,5* (5,8–8)	16,1–22,5* (5,8–8)	22,6–24 (21,1–24,6)	19,7–27,7 (21,1–24,6)	17,8–22,8 (15,7–28,2)	17,7–18,7 (16,1–18,9)	11,8–20,7 (11,4–17,6)
Сочетанное воздействие	17,3–18,1 (18,2–23,7)	16,7–20,5 (18,2–23,7)	16,6–19,4* (10,5–14,1)	18,7–20* (10,5–14,1)	12,2–22,7 (15,5–16)	13,8–16,2* (16,6–17,2)	8–15,7* (16,6–17,2)	12,7–14,9* (15,1–15,8)

на уровне предельно допустимых концентраций для пилотируемых космических аппаратов (ПДКпка) сопровождается развитием компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на восполнение энергодефицита в организме за счет высвобождения НЭЖК из жирового депо и повышения содержания энергосубстратов в крови, восстановления структуры липидного бислоя мембран эритроцитов путем повышения содержания в них ингибитора ПОЛ – ФХ, и мембраностабилизатора – СМ.

*Изолированное действие фракционного, внешнего  $\gamma$ -облучения в суммарной дозе 350 сГр*

По мере накопления суммарной дозы до 70 и 210 сГр (14-е и 42-е сутки радиационного воздействия) изменения в липидах мембран эритроцитов были характерными для биоэффектов ионизирующего излучения [8] и проявлялись в увеличении ЛФХ ( $p < 0,05$ ), обладающего высокой цитотоксической

активностью, активизацией процессов ПОЛ и фосфолипаз (рис. 2).

Важно отметить, что наиболее значимые изменения в структуре мембран эритроцитов наблюдались в пострadiационном восстановительном периоде и приводили к увеличению содержания НЭЖК и ТГ ( $p < 0,05$ ) в мембранах эритроцитов (см. рис. 1, табл. 3). Повышение ТГ в мембранах эритроцитов может свидетельствовать о повышенном их образовании в печени из НЭЖК и избыточном поступлении в кровь.

Активность фосфолиполиза (увеличение НЭЖК) свидетельствует об активации ПОЛ и является одним из механизмов, инициирующим повреждение клеточных структур при воздействии ионизирующего излучения [13, 14].

Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что процессы активизации ПОЛ при воздействии на организм низких доз

Таблица 3

**Динамика содержания триглицеридов в мембранах эритроцитов при изолированном и сочетанном воздействии химического и радиационного факторов**

Вид воздействия	Триглицериды, отн.%							
	Период воздействия, сутки				Восстановительный период, сутки			
	14-е	28-е	42-е	70-е	14-е	30-е	60-е	90-е
Радиационное воздействие, 350 сГр	2,4–4,9 (4,7–5,5)	4,8–7,5 (4,7–5,5)	4,5–7,2 (4,7–5,5)	3,2–4,9 (4,3–5,8)	8,4–9,3* (4,3–5,8)	8,2–9,2 (4,2–13,8)	9,3–10,8 (4,2–13,8)	4,7–12,8 (6,2–6,5)
Химическое воздействие	2,8–3,4* (2,3–2,6)	3–5,5* (2,3–2,6)	3,3–4,9* (2,3–2,6)	2,5–4 (3,6–4,3)	1,6–3,6 (3,6–4,3)	6,7–7,8* (4–4,3)	1,9–3,5 (3,1–4,2)	3,7–5,1* (2,8–3,2)
Сочетанное воздействие	4,9–7,1 (4,3–5,8)	4,9–5,8 (4,3–5,8)	2,6–6,7 (4,2–13,8)	5,4–6 (4,2–13,8)	2,6–7,6 (6,2–6,5)	3,9–7 (5,3–6,5)	8,1–11,1* (5,3–6,5)	7,2–12,9* (5,4–6,1)

Таблица 4

**Динамика содержания фосфолипидов в мембранах эритроцитов при изолированном и сочетанном воздействии химического и радиационного факторов**

Вид воздействия	Фосфолипиды, отн.%							
	Период воздействия, сутки				Восстановительный период, сутки			
	14-е	28-е	42-е	70-е	14-е	30-е	60-е	90-е
Радиационное воздействие, 350 сГр	36,5–46,3 (31,9–37,4)	31,6–40,6 (31,9–37,4)	36–39,7 (31,9–37,4)	39,1–50,8 (30–42,6)	34,9–37,2 (30–42,6)	28,8–36,3* (37–46,7)	35–37,6 (37–46,7)	30,2–36,2* (38,5–39,6)
Химическое воздействие	51,9–59,4 (53,3–59)	47,2–51,5* (53,3–59)	47,4–50,3* (53,3–59)	40,4–42,3 (41,8–43)	40,7–43,5 (41,8–43)	36–37,8 (35,9–38,8)	41,7–44,5 (32,9–44,6)	31,8–42,6 (39,9–42,6)
Сочетанное воздействие	38,4–39,5 (30–42,6)	37,1–42,3 (30–42,6)	42,2–49,5 (37–46,7)	44–46,1 (37–46,7)	44,2–46,5* (38,5–39,6)	44,4–45,2* (47–47,5)	31–34,3* (47–47,5)	35,9–41,6* (45,5–46,7)

ионизирующего излучения могут сохраняться длительное время после прекращения действия фактора [13, 15].

Накопление НЭЖК и ТГ в мембранах эритроцитов также может быть связано с нарушением их использования в качестве энергосубстрата в реакциях тканевого дыхания за счет повреждения мембран митохондрий продуктами ПОЛ.

Компенсаторно-приспособительные процессы в восстановительном периоде были направлены на восстановление структуры мембран эритроцитов. Так, на 30-е и 60-е сутки последствий наблюдалось повышение СМ ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2), что согласуется с данными о мембраностабилизирующем эффекте СМ, наблюдаемом в мембранах эритроцитов у полевок, отловленных на радиоактивно загрязненных территориях [3].

Таким образом, в отличие от изолированного воздействия химических веществ, внешнее фракционированное  $\gamma$ -облучение в суммарной дозе 350 сГр вызывает более выраженный липолиз мембран эритроцитов (достоверное повышение ЛФХ,

длительное увеличение НЭЖК ( $p < 0,05$ ), сохраняющийся к 90-м суткам восстановительного периода.

*Сочетанное воздействие химического и радиационного факторов низкой интенсивности*

Биологические эффекты сочетанного воздействия факторов (период ингаляционной заправки химическими веществами на фоне пострадиационных репаративных процессов) характеризовались отсутствием признаков активного повреждения мембран эритроцитов (сохранение уровней НЭЖК и ТГ в этот период на уровне контрольных значений). Наблюдаемый биоэффект может быть связан с повышенным потреблением энергетических субстратов (НЭЖК, ТГ) для восполнения энергодифицита в организме, вызванного воздействием химических веществ на фоне пострадиационного восстановления.

Об активации процессов липолиза свидетельствовало лишь повышение ЛФХ ( $p < 0,05$ ) на 42-е сутки воздействия (см. рис. 2), а также увеличение синтеза ФХ ( $p < 0,05$ ) и повышение СМ ( $p < 0,05$ ),

характеризующие активность компенсаторно-приспособительных реакций (см. табл. 1, 2).

В целом в этот период не наблюдалось суммации биологических эффектов при сочетанном действии факторов.

По-видимому, наблюдается феномен перекрестного адаптивного ответа: повышение устойчивости организма к действию химических веществ после радиационного воздействия, свидетельствуя об универсальности молекулярно-клеточных компенсаторных процессов в ответ на состояние энергодифицита в организме, вызванного сочетанным действием химического и радиационного факторов [15].

Однако начиная с 30-х суток восстановительного периода наблюдается активация механизмов повреждения клеточных мембран посредством активации ПОЛ и гидролиза ФЛ, свидетельствуя об истощении адаптационных резервов организма. Установлено повышение НЭЖК на 30, 60 и 90-е сутки восстановительного периода (см. рис. 1), и ТГ (см. табл. 3) на 60-е и 90-е сутки исследований ( $p < 0,05$ ). По-видимому, химические вещества, повреждая мембраны эритроцитов, замедляют процессы репарации в организме животных после  $\gamma$ -облучения.

Накопление НЭЖК, ТГ в мембранах эритроцитов как маркеров сочетанного воздействия радиационного и химического факторов в течение всего периода восстановления (30, 60 и 90-е сутки) создают предпосылки к дестабилизации и нарушению функций мембран эритроцитов.

По мере увеличения длительности восстановительного периода наблюдается более выраженное повреждение липидного бислоя мембран эритроцитов по сравнению с изолированным действием факторов, что проявляется высоким содержанием ЛФХ ( $p < 0,05$ ) на 30-е и 60-е сутки периода последствия (см. рис. 2).

Сочетанное действие факторов сопровождалось более выраженным снижением общих фосфолипидов в мембране эритроцитов ( $p < 0,05$ ) (табл. 4) по сравнению с изолированным действием факторов как следствие разрушения фосфолипидных молекул при активации ПОЛ, что характерно для ответа организма на воздействие химического и радиационного факторов [3, 5].

Суммацию биологических эффектов при сочетанном действии факторов подтверждает сохранение процессов разрушения фосфолипидных молекул мембран эритроцитов, высокая активность ПОЛ (повышение НЭЖК, ТГ, ЛФХ, снижение ФЛ) к 60-м и 90-м суткам восстановительного периода. Сохранение активного разрушения молекул фосфолипидов в восстановительном периоде может происходить вследствие куммулятивного эффекта воздействия исследуемых химических веществ, поступающих ингаляционным путем, и накопления

токсических продуктов ПОЛ мембран клеток, как следствие воздействия длительного  $\gamma$ -облучения [13], приводя к суммации биологических эффектов.

Установленные в результате экспериментальных исследований нарушения липидной структуры мембран эритроцитов характеризуют неспецифическую реакцию организма в ответ на повреждающее действие химического и радиационного факторов. При этом известно, что при внешнем  $\gamma$ -облучении и ингаляционном воздействии химических веществ воздухоносные пути и легкие являются первым защитным барьером организма [16]. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение специфического характера повреждений с использованием морфологических и иммунохимических методов исследования органов дыхания.

Проведение морфологических исследований и изучение динамики про- и противовоспалительных цитокинов органов дыхания позволит охарактеризовать тяжесть повреждений и оценить прогноз длительного неблагоприятного воздействия факторов.

#### Выводы

1. Длительное комбинированное действие смеси химических веществ в низких концентрациях сопровождается развитием компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на восполнение энергодифицита в организме за счет высвобождения НЭЖК из жирового депо и повышения содержания энергосубстратов в крови, восстановление структуры липидного бислоя мембран эритроцитов путем повышения содержания ингибитора ПОЛ – ФХ и мембраностабилизатора – СМ.

2. Изолированное внешнее фракционированное  $\gamma$ -облучение в суммарной дозе 350 сГр вызывает более выраженный липолиз мембран эритроцитов (достоверное повышение ЛФХ), длительное увеличение НЭЖК ( $p < 0,05$ ), сохраняющееся к 90-м суткам восстановительного периода.

3. Сочетанное воздействие факторов характеризуется суммацией биологических эффектов с преобладанием липодеструкции мембран клеток: разрушение основных липидных фракций (ФЛ), образование в мембранах эритроцитов высоких концентраций цитотоксинов (НЭЖК, ЛФХ).

4. Для оценки тяжести повреждений и прогноза отдаленных последствий длительного воздействия химического и радиационного факторов дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение специфических реакций организма: морфологические и иммунохимические исследования органов дыхания.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00214/19 от 14.01.2019 г.*

### Список литературы

1. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на проницаемость и липидный спектр мембран эритроцитов у крыс при интоксикации дихлорэтаном // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 10. С. 318–323.  
*Srubilin D.V., Enikeev D.A.* Effect of low-intensity laser radiation on the permeability and lipid spectrum of erythrocyte membranes in rats with dichloroethane intoxication // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012. № 10. P. 318–323.
2. Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А., Кушнерова Т.В., Другова Е.С. Профилактика нарушений физиологических и биохимических характеристик эритроцитов при интоксикации сероуглеродом // *Гигиена и санитария*. 2010. № 4. С. 17–21.  
*Kushnerova N.F., Rakhmanin Yu.A., Kushnerova T.V., Drugova E.S.* Physiological and biochemical characteristics of red blood cells under carbon disulfide intoxication // *Gigiena i sanitariya*. 2010. № 4. P. 17–21.
3. Шевченко О.Г., Шишкина Л.Н. Использование параметров системы регуляции ПОЛ в эритроцитах крови мышевидных грызунов для оценки последствий радиоактивного загрязнения среды // *Матер. IV Междунар. конф. Томск*. 2013. С. 570–574.  
*Shevchenko O.G., Shishkina L.N.* Parameters of POL in the red blood cells of rodents to assess the effects of radioactive contamination of the environment // *Proc. of IV International conference*. Tomsk, 2013. P. 570–574.
4. Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е., Кушнерова Т.В., Другова Е.С. Влияние ацетона на физиологические и биохимические показатели эритроцитов крыс и их коррекция экстрактом из калины (*Viburnum sargentii*) // *Наркология*. 2010. № 2. С. 49–55.  
*Kushnerova N.F., Fomenko S.E., Kushnerova T.V., Drugova E.S.* Effect of acetone on the physiological and biochemical parameters of rat erythrocytes and their correction with viburnum extract (*Viburnum sargentii*) // *Narkologiya*. 2010. № 2. P. 49–55.
5. Есауленко Е.Е., Бачко С.С., Ладудько А.А., Быков М.И. Сравнительная биохимическая характеристика липидного спектра мембран эритроцитов при различных видах токсического поражения печени // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 7. С. 54–56.  
*Esaulenko E.E., Bachko S.S., Ladudko A.A., Bykov M.I.* Comparative biochemical characteristics of the lipid spectrum of erythrocyte membranes in various types of toxic liver damage // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011. № 7. P. 54–56.
6. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // *Вестник РАМН*. 1998. № 7. С. 43–51.  
*Vladimirov Yu.A.* Free radicals and antioxidants // *Vestnik RAMN*. 1998. № 7. P. 43–51.
7. Клебанов Г.И., Теселкин Б., Бабенкова И.В. Антиоксидантная активность сыворотки крови // *Там же*. 1999. № 2. С. 15–22.  
*Klebanov G.I., Teselkin B., Babenkova I.V.* Antioxidant activity of blood serum // *Ibid*. 1999. № 2. P. 15–22.
8. Шевченко О.Г., Шишкина Л.Н. Липиды эритроцитов крови как модель для оценки биологических последствий воздействия физических и химических факторов // *Технологии живых систем*. 2009. Т. 6. № 8. С. 21–31.  
*Shevchenko O.G., Shishkina L.N.* Lipids of blood erythrocytes as a model for assessing the biological effects of physical and chemical factors // *Tekhnologii zhivykh sistem*. 2009. V. 6. № 8. P. 21–31.
9. Озеров Д.С., Носовский А.М., Мухамедиева Л.Н. и др. Статистические закономерности распределения концентраций вредных веществ в воздухе пилотируемых орбитальных станций // *Косм. техника и технологии*. 2016. Вып. 1. № 12. С. 104–111.  
*Ozerov D.S., Nosovsky A.M., Mukhamedieva L.N. et al.* Statistical distribution of concentrations of harmful substances in the air of manned orbital stations // *Kosmicheskaya tekhnika i tekhnologii*. Is. 1. № 12. 2016. P. 104–111.
10. Шталь Б.В. Хроматография в тонких слоях. М., 1965.  
*Shtal B.V.* Chromatography in thin layers. Moscow, 1965.
11. Орлов А.И. Прикладная статистика. М., 2004.  
*Orlov A.I.* Applied statistics. Moscow, 2004.
12. Вязова А.В. Модификация состава липидов мембран эритроцитов у больных хроническим бронхитом сочетанным с уролитиазом // *Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов*. 2007. № 11. С. 106.  
*Vyazova A.V.* Modification of the lipid composition of erythrocyte membranes in patients with chronic bronchitis combined with urolithiasis // *Zhurnal nauchnykh publikatsiy aspirantov i doktorantov*. 2007. № 11. P. 106.
13. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). М., 2004.  
*Kudryashov Yu.B.* Radiation biophysics (ionizing radiation). Moscow, 2004.
14. Гончаренко Е.Н., Антонова С.В., Ахалая М.Я. Влияние малых доз ионизирующей радиации на уровень содержания катехоламинов и кортикостероидов в надпочечниках мышей // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2000. Т. 40. № 2. С. 160–161.  
*Goncharenko E.N., Antonova S.V., Akhalaya M.Ya.* The effect of low doses of ionizing radiation on the level of catecholamines and corticosteroids in the adrenal glands of mice // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2000. V. 40. № 2. P. 160–161.
15. Шишкина Л.Н., Смотровая М.А., Козлов М.В. Выявление общности и различий механизма и эффектов действия ионизирующей радиации и химических токсикантов в широком диапазоне доз на регуляцию окислительных процессов в системах разной степени сложности для оценки биологических последствий воздействия и мониторинга популяций животных, обитающих в условиях повышенного радиационного фона // *Тез. докл. конф. «Фундаментальные науки – медицине»*. М., 2005.  
*Shishkina L.N., Smotryaeva M.A., Kozlov M.V.* Identification of commonality and differences in the mechanism and effects of ionizing radiation and chemical toxicants in a wide range of doses on the regulation of oxidative processes in

systems of varying degrees of complexity for assessing the biological effects of exposure and monitoring populations of animals living in conditions of increased radiation background // Proc. of conf. «Fundamental sciences – medicine». Moscow, 2005.

16. Мухамедиева Л.Н., Оганесян М.В., Татаркин С.В. и др. Морфологические изменения трахеи, бронхов и легких у мышей после длительного комбинированного радиационного и ингаляционного химического воздействий // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 5. С. 13–20.

Mukhamedieva L.N., Oganesyanyan M.V., Tatarkin S.V. Morphological changes of the trachea, bronchi and lungs in mice after prolonged combined radiation and chemical exposure // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 5. P. 13–20.

Поступила 03.04.2019

## PHOSPHOLIPIDS OF ERYTHROCYTE MEMBRANE BILAYER DURING CHEMICAL INHALATION COMBINED WITH IONIZING RADIATION

**Barantseva M.Yu., Mukhamedieva L.N., Ivanova S.M., Yarlykova Yu.V., Ozerov D.S., Shafirkin A.V.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 4. P. 80–87

*The purpose was toxicological evaluation of isolated and combined effects of chemicals and radiation on the animal organism by changes in the phospholipid composition of erythrocyte membranes.*

*The experiments performed with senior male mice F1(CBA·C57BL/6) included inhalation of a low-dose mixture of chemicals, fractional  $\gamma$ -irradiation, and combined exposure.*

*As it was shown, isolated prolonged inhalation of low-dose chemicals gives invokes compensatory adaptation aimed to eliminate energy deficit by release of non-esterified fatty acids from the adipose depot and recovery of the lipid bilayer in erythrocyte membranes (EM).*

*Isolated fractional  $\gamma$ -irradiation at the total dose of 350 cGy enhances EM lipolysis. The combination of 2 factors results in summation of the effects and is characterized by prevalence of the EM lipodestruction till day 90 of recovery.*

**Key words:** chemicals, ionizing radiation, phospholipids of erythrocyte membranes.

УДК 611.08:599.3/8+615.216.85

## ВЕСТИБУЛОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА

Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., Чельная Н.А., Яснецов В.В.

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

E-mail: vvy@lsn.ru

*В экспериментах на крысах установлено, что новые производные 3-гидроксипиридина СК-132, СК-170 и СК-171 в дозе 100 мг/кг обладали выраженными вестибулопротекторными свойствами, причем СК-132 превосходил препарат сравнения мексидол (100 мг/кг). Показано, что у кошек СК-132, СК-170 и СК-171 (при пневмомикроинъекции) оказывали прямое влияние на 85, 84 и 84 % нейронов медиального вестибулярного ядра (МВЯ) соответственно, тормозная реакция встречалась в 27, 4,2 и 12 раз чаще, чем возбуждающая, а угнетающий эффект у СК-132 и СК-171 наблюдался в 1,6 и 1,5 раза чаще, чем у мексидола. Также обнаружено, что у кошек СК-132, СК-170 и СК-171 (при пневмомикроинъекции) оказывали прямое влияние на 83, 84 и 88 % клеток Пуркинье соответственно; тормозная реакция встречалась в 29, 3,5 и 13,5 раза чаще, чем возбуждающая, а угнетающий эффект у СК-132 и СК-171 наблюдался в 1,4 раза чаще, чем у мексидола. Следовательно, в реализации противоукачивающего эффекта указанных новых соединений важную роль играют МВЯ и кора мозжечка.*

Ключевые слова: новые производные 3-гидроксипиридина, вестибулопротекторное действие, медиальное вестибулярное ядро, мозжечок, клетки Пуркинье.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 88–92.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-88-92

Известно, что болезнью движения (БД), или укачиванием, возникающей при различных способах передвижения (вследствие механических воздействий во время активных или пассивных перемещений в пространстве), а также оптокинетических раздражениях страдает огромное количество людей [1–3]. Ее широкое распространение обусловлено как интенсивным развитием мореплавания и авиации, освоением космического пространства, так и появлением новых видов наземного транспорта и др. [4, 5]. Более того, космическая форма БД непредвиденно возникает у практически здоровых людей различной национальности, готовых к ней [6]. В связи с этим в настоящее время профилактика и лечение БД – одна из важнейших проблем авиакосмической и морской медицины, а также для путешественников.

Несмотря на многочисленные попытки усовершенствования фармакологического метода борьбы с укачиванием как наиболее применимого, арсенал эффективных противоукачивающих средств, используемых у человека, до сих пор довольно беден [7–11]. Кроме того, эти лекарственные препараты имеют недостаточную выраженность и продолжительность действия, вызывают разнообразные побочные эффекты, что существенно снижает работоспособность человека-оператора. Поэтому поиск новых эффективных средств профилактики и лечения БД является своевременным и актуальным.

Ранее в экспериментах на животных было показано, что такие новые производные 3-гидроксипиридина, как 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат, СК-119 и ИБХФ-27, обладают существенными вестибулопротекторными свойствами при моделировании укачивания у крыс. По выраженности противоукачивающего действия ИБХФ-27 превосходил не только отечественный лекарственный препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), но и эталонные вестибулопротекторы скополамин и прометазин, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат превосходил прометазин и не уступал мексидолу, а СК-119 не уступал мексидолу [12–14].

Было установлено, что у кошек медиальное вестибулярное ядро (МВЯ; одно из центральных звеньев вестибуловегетативных рефлексов [15]) и клетки Пуркинье (представляющие собой высокодифференцированные нейроны с обширным ветвлением дендритов и различными типами многочисленных синаптических контактов и обеспечивающие единственный выход из мозжечка, являясь ГАМК-ергическими [16]) играют важную роль в реализации центрального, в том числе и противоукачивающего, действия СК-119 и ИБХФ-27 [17].

Исходя из указанного выше, задачей работы явилось исследование вестибулопротекторных свойств других 3 новых производных 3-гидроксипиридина – СК-132, СК-170 и СК-171 у крыс, изучение их влияния на нейроны МВЯ и клетки Пуркинье кошек.

### Методика

Моделирование БД у 56 белых нелинейных крыс-самцов массой 190–210 г производили в течение 90 мин на модифицированной установке НАСА США [18], позволяющей вращать животных в 2 перпендикулярных плоскостях с частотой 0,33 Гц. Выраженность БД у крыс на фоне действия новых производных 3-гидроксипиридина оценивали по количеству потребляемой ими пищи за 2 ч после вращения [19]. Новые соединения и препарат сравнения мексидол вводили однократно внутривентриально за 60 мин до начала вращения. Животным контрольной группы вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида (NaCl). В работе использовали новые производные 3-гидроксипиридина СК-132, СК-170 и СК-171 (АО «ВНЦ БАВ», РФ) и мексидол (ЗАО «Фармасофт», РФ).

Эксперименты проводили на 8 обездвиженных миорелаксантами кошках-самцах массой 3,0–3,8 кг, находящихся на искусственной вентиляции легких. Все хирургические манипуляции осуществляли в условиях общей анестезии барбитуратами (внутрибрюшинно этаминал-натрий в дозе 35 мг/кг). Внеклеточную регистрацию биоэлектрической активности отдельных нейронов МВЯ и клеток Пуркинье и микроионофорез/пневмомикроинъекцию (3–10 psi; 1 psi ≈ 6 894,76 Па) веществ осуществляли с помощью многоканальных стеклянных электродов. Более подробно методика описана в работе [20].

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

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

### Результаты и обсуждение

Было выявлено, что вращение уменьшало потребление пищи крысами до  $48 \pm 3$  % (табл. 1).

Новое производное 3-гидроксипиридина СК-132 в дозе 100 мг/кг значительно ( $p < 0,001$ ) повышало потребление пищи по отношению к контролю в 2,0 раза (см. табл. 1). Другое новое производное – СК-170 – в аналогичной дозе также значительно ( $p < 0,001$ ) повышало потребление пищи в 1,8 раза. Третье новое соединение – СК-171 (100 мг/кг) – значительно ( $p < 0,001$ ) увеличивало данный показатель в 1,9 раза.

Препарат сравнения мексидол (100 мг/кг) значительно ( $p < 0,001$ ) повышал потребление пищи животными в 1,8 раза (см. табл. 1).

По выраженности вестибулопротекторного действия из 3 испытанных веществ только СК-132 значительно ( $p < 0,05$ ) превосходил мексидол в 1,1 раза, а СК-170 и СК-171 не уступали ему.

Итак, новые производные 3-гидроксипиридина СК-132, СК-170 и СК-171 (100 мг/кг) оказывают выраженное вестибулопротекторное действие, при этом СК-132 превосходит в этом отношении мексидол, а СК-170 и СК-171 не уступают ему.

Было обнаружено, что новые соединения (при пневмомикроинъекции) оказывали сходное действие на спонтанную активность нейронов МВЯ кошек (табл. 2).

Так, СК-132, СК-170 и СК-171 главным образом угнетали фоновую импульсацию нейронов (у 82, 68 и 77 % клеток соответственно), а усиление спонтанной активности встречалось значительно реже (под влиянием СК-170 у 16 % клеток) или очень редко (под влиянием СК-132 и СК-171 у 3 и 7 % клеток соответственно). Тормозная реакция на пневмомикроинъекцию СК-132, СК-170 и СК-171 встречалась соответственно в 27, 4,2 и 12 раз чаще ( $p < 0,001$ ), чем возбуждающая.

При сравнении с действием мексидола на нейроны МВЯ кошек отмечено, что угнетающий эффект у СК-132 и СК-171 наблюдался в 1,6 ( $p < 0,01$ ) и 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) чаще, чем у него (82, 77 и 50 % клеток соответственно). Следовательно, СК-132 и СК-171 действуют более выражено, чем мексидол. У СК-170 данные различия с мексидолом не были статистически достоверными ( $p > 0,05$ ).

Итак, новые соединения СК-132, СК-170 и СК-171 оказывали прямое влияние на 85, 84 и 84 % нейронов МВЯ кошек соответственно. Угнетающий эффект у СК-132 и СК-171 наблюдался в 1,6 и 1,5 раза чаще, чем у мексидола.

Исследование влияния новых соединений (при пневмомикроинъекции) на спонтанную активность клеток Пуркинье кошек показало, что они также оказали сходное действие на названные клетки (табл. 3).

Действительно, было установлено, что СК-132, СК-170 и СК-171 главным образом угнетали фоновую импульсацию нейронов (у 81, 66 и 82 % клеток соответственно), а усиление спонтанной активности встречалось значительно реже (под влиянием СК-170 у 19 % клеток) или очень редко (под влиянием СК-132 и СК-171 у 3 и 6 % клеток соответственно). Тормозная реакция на пневмомикроинъекцию СК-132, СК-170 и СК-171 встречалась соответственно в 29, 3,5 и 13,5 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем возбуждающая.

Мексидол также главным образом угнетал фоновую импульсацию нейронов (у 59 % клеток), а усиление спонтанной активности встречалось довольно редко (у 9 % клеток). Следовательно, мексидол оказывает прямое влияние на 69 % клеток Пуркинье. Тормозная реакция на пневмомикроинъекцию препарата встречалась в 6,3 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем возбуждающая.

При сравнении с действием мексидола на клетки Пуркинье отмечено, что угнетающий эффект у

Таблица 1

**Вестибулопротекторное действие новых производных 3-гидроксипиридина, а также препарата сравнения мексидола, которое оценивали по потреблению пищи крысами (M ± m)**

Вещество (доза, мг/кг)	Число крыс	Потребление пищи (в % по отношению к фону) после вращения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	14	48 ± 3
СК-132 (100)	10	98 ± 4***#
СК-170 (100)	10	85 ± 4***
СК-171 (100)	10	92 ± 4***
Мексидол (100)	12	87 ± 3***

Примечание. Потребление пищи до вращения (фон) принято за 100 %; различия статистически значимы по сравнению с контролем: \*\*\* – p < 0,001; # – p < 0,05 – значимость изменений по сравнению с группой животных, получавших мексидол (критерий Стьюдента).

Таблица 2

**Влияние новых производных 3-гидроксипиридина и препарата сравнения мексидола (при пневмомикроинъекции/микроионофорезе) на спонтанную активность нейронов медиального вестибулярного ядра кошек**

Вещество	Всего нейронов	Эффект	
		Эффект	Число (%)
СК-132	33 (100 %)	Возбуждающий	1 (3,0 %)
		Угнетающий	27 (81,8 %)##
		Отсутствует	5 (15,2 %)
СК-170	31 (100 %)	Возбуждающий	5 (16,1 %)
		Угнетающий	21 (67,8 %)
		Отсутствует	5 (16,1 %)
СК-171	31 (100 %)	Возбуждающий	2 (6,5 %)
		Угнетающий	24 (77,4 %)#
		Отсутствует	5 (16,1 %)
Мексидол	36 (100 %)	Возбуждающий	4 (11,1 %)
		Угнетающий	18 (50,0 %)
		Отсутствует	14 (38,9 %)

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия с аналогичными эффектами мексидола статистически значимы: # – p < 0,05; ## – p < 0,01 (точный метод Фишера).

Таблица 3

**Влияние новых производных 3-гидроксипиридина и препарата сравнения мексидола (при пневмомикроинъекции) на спонтанную активность клеток Пуркинью кошек**

Вещество	Всего нейронов	Эффект	
		Эффект	Число (%)
СК-132	36 (100 %)	Возбуждающий	1 (2,8 %)
		Угнетающий	29 (80,5 %)#
		Отсутствует	6 (16,7 %)
СК-170	32 (100 %)	Возбуждающий	6 (18,8 %)
		Угнетающий	21 (65,6 %)
		Отсутствует	5 (15,6 %)
СК-171	33 (100 %)	Возбуждающий	2 (6,1 %)
		Угнетающий	27 (81,8 %)#
		Отсутствует	4 (12,1 %)
Мексидол	32 (100 %)	Возбуждающий	3 (9,4 %)
		Угнетающий	19 (59,4 %)
		Отсутствует	10 (31,2 %)

СК-132 и СК-171 наблюдался в 1,4 раза (p < 0,05) чаще, чем у него (81, 82 и 59 % клеток соответственно). Следовательно, СК-132 и СК-171 действуют более выражено, чем мексидол. У СК-170 данные различия с мексидолом не были статистически достоверными (p > 0,05).

Итак, новые соединения СК-132, СК-170 и СК-171 оказывают прямое влияние на 83, 84 и 88 % клеток

Пуркинью кошек соответственно, угнетающий эффект у СК-132 и СК-171 наблюдается в 1,4 раза чаще, чем у мексидола.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы. Так, в сходных экспериментальных условиях показано, что у крыс другие новые производные 3-гидроксипиридина – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат,

СК-119 и ИБХФ-27 – продемонстрировали значительные противоукачивающие свойства [12–14]. Кроме того, у кошек установлено, что СК-119 и ИБХФ-27 (при пневмомикроинъекции) оказывали прямое влияние на 50 и 84 % нейронов МВЯ соответственно. Тормозная реакция на соединения встречалась соответственно в 6 и 25 раз чаще, чем возбуждающая, а угнетающий эффект у ИБХФ-27 наблюдался в 1,9 раза чаще, чем у СК-119. Также обнаружено, что СК-119 и ИБХФ-27 (при пневмомикроинъекции) оказывали прямое влияние на 44 и 81 % клеток Пуркинью соответственно. Тормозная реакция на соединения встречалась соответственно в 5,5 и 25 раз чаще, чем возбуждающая, а угнетающий эффект у ИБХФ-27 наблюдался в 2,1 раза чаще, чем у СК-119 [17].

Таким образом, новые производные 3-гидроксипиридина СК-132, СК-170 и СК-171 (100 мг/кг) оказывают выраженное вестибулопротекторное действие, СК-132 превосходит в этом отношении мексидол, а СК-170 и СК-171 не уступают ему. В реализации противоукачивающего эффекта указанных новых соединений важную роль играют МВЯ и кора мозжечка. У кошек СК-132 и СК-171 действуют более выражено, чем мексидол, в отношении нейронов МВЯ и клеток Пуркинью.

#### Выводы

1. У крыс новые производные 3-гидроксипиридина СК-132, СК-170 и СК-171 в дозе 100 мг/кг оказывают выраженное вестибулопротекторное действие, причем СК-132 превосходит препарат сравнения мексидол (100 мг/кг).

2. У кошек СК-132, СК-170 и СК-171 (при пневмомикроинъекции) оказывают прямое влияние на 85, 84 и 84 % нейронов медиального вестибулярного ядра соответственно. Тормозная реакция встречается соответственно в 27, 4,2 и 12 раз чаще, чем возбуждающая, а угнетающий эффект у СК-132 и СК-171 наблюдается в 1,6 и 1,5 раза чаще, чем у мексидола.

3. У кошек СК-132, СК-170 и СК-171 (при пневмомикроинъекции) оказывают прямое влияние на 83, 84 и 88 % клеток Пуркинью соответственно. Тормозная реакция встречается соответственно в 29, 3,5 и 13,5 раза чаще, чем возбуждающая, а угнетающий эффект у СК-132 и СК-171 наблюдается в 1,4 раза чаще, чем у мексидола.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.2.

#### Список литературы

1. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д. Космическая медицина: вчера, сегодня, завтра // Наука в России. 2006. № 4. С. 4–11.

Gazenko O.G., Grigoriev A.I., Egorov A.D. Space medicine: yesterday, today, tomorrow // Nauka v Rossii. 2006. № 4. P. 4–11.

2. Golding J.F. Motion sickness // Handb. Clin. Neurol. 2016. № 137. P. 371–390.

3. Previc F.H. Intravestibular balance and motion sickness // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2018. V. 89. № 2. P. 130–140.

4. Григорьев А.И. Вклад космической медицины в здравоохранение // Природа. 2012. № 1. С. 30–36.

Grigoriev A.I. Contribution of cosmic medicine to healthcare // Priroda. 2012. № 1. P. 30–36.

5. Fydanaki O., Kousoulis P., Dardiotis E. et al. Electroacupuncture could reduce motion sickness susceptibility in healthy male adults: a double-blinded study // Med. Acupunct. 2017. V. 29. № 6. P. 377–382.

6. Reschke M.F., Wood S.J., Clément G.R. A case study of severe space motion sickness // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2018. V. 89. № 8. P. 749–753.

7. Шашков В.С., Яснецов В.В., Шашков А.В. и др. Фармакологическая профилактика вестибуло-вегетативного синдрома (болезнь движения) в модельных исследованиях // Авиакосм. и экол. мед. 2000. Т. 34. № 4. С. 9–13.

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

8. Kast J., Yu Y., Seubert C.N. et al. Drugs in space: pharmacokinetics and pharmacodynamics in astronauts // Eur. J. Pharm. Sci. 2017. May 19. PII: S0928-0987(17)30253-1.

9. Powell-Dunford N., Bushby A. Management of sea sickness in susceptible flight crews // Mil. Med. 2017. V. 182. № 11. P. e1846–e1850.

10. Golding J.F., Wesnes K.A., Leaker B.R. The effects of the selective muscarinic M3 receptor antagonist darifenacin, and of hyoscine (scopolamine), on motion sickness, skin conductance & cognitive function // Br. J. Clin. Pharmacol. 2018. V. 84. № 7. P. 1535–1543.

11. Inprasit C., Lin Y.W., Huang C.P. et al. Targeting TRPV1 to relieve motion sickness symptoms in mice by electroacupuncture and gene deletion // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1:10365.

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

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

13. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов Вик.В. и др. Исследование вестибуло- и термопротекторных свойств нового актопротектора // Там же. 2015. Т. 49. № 5. С. 29–32.

Yasnetsov V.V., Tsublova E.G., Yasnetsov Vic.V. et al. Investigation of vestibulo- and thermoprotective effects of new actoprotector // Ibid. 2015. V. 49. № 5. P. 29–32.

14. Воронина Т.А., Яснецов В.В., Смирнов Л.Д. и др. Особенности действия мексидола в экстремальных ситуациях (эксперименты на животных) // Там же. 2007. Т. 41. № 1. С. 42–47.

Voronina T.A., Yasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // Ibid. 2007. V. 41. № 1. P. 42–47.

15. Jang S.H., Kwon J.W., Yeo S.S. Three dimensional identification of medial and lateral vestibulospinal tract in the human brain: a diffusion tensor imaging study // Front. Hum. Neurosci. 2018. № 12. P. 229.

16. Hawkes R. Purkinje cell stripes and long-term depression at the parallel fiber – Purkinje cell synapse // Front. Syst. Neurosci. 2014. V. 8. Art. 41. P. 1–11.

17. Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В. и др. Действие новых производных 3-гидроксипиридина с противоукачивающими свойствами на центральные нейроны // Авиакосм. и экол. мед. 2016. Т. 50. № 6. С. 59–63.

Yasnetsov V.V., Karsanova S.K., Yasnetsov Vik.V. et al. Action of new 3-hydroxypyridine derivatives with anti-naupathia properties on central neurons // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2016. V. 50. № 6. P. 59–63.

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

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

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

20. Яснецов В.В., Правдивцев В.А., Крылова И.Н. и др. Влияние ноотропов на импульсную активность нейронов коры большого мозга // Эксперим. и клин. фармакология. 2001. Т. 64. № 6. С. 3–6.

Yasnetsov V.V., Pravdivtsev V.A., Krylova I.N. et al. Effect of nootropic agents on impulse activity of cerebral cortex

neurons // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2001. V. 64. № 6. P. 3–6.

Поступила 21.09.2018

## VESTIBULO-PROTECTING QUALITIES OF NEW 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES

**Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Chelnaya N.A., Yasnetsov V.V.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 4. P. 88–92

*Experiments with rats showed that 100 mg/kg of new 3-hydroxypyridine derivatives SK-132, SK-170 or SK-171 have a strong vestibulo-protecting action and that SK-132 excels mexidol used as a reference standard. Microinjection of SK-132, -170 and -171 into subpleural alveoli of cat's lung affected directly 85, 84 and 84 % neurons of the medial vestibular nucleus (MVN) respectively; the inhibitory reaction was observed 27, 4.2 and 12 times more frequently than excitory. The inhibitory effect of SK-132 and SK-171 was observed 1.6 and 1.5 times more frequently than of mexidol. Also, SK-132, SK-170 and SK-171 affected directly 83, 84 and 88 % Purkinje cells respectively. The inhibitory reaction was observed 29, 3.5 and 13.5 times more frequently than excitory; the inhibitory effect of SK-132 and SK-171 was observed 1.4 times more frequently that of mexidol. Consequently, the anti-motion-sickness effect of these new compounds hinges on MVN and cerebellum cortex.*

Key words: new 3-hydroxypyridine derivatives, vestibulo-protecting action, medial vestibular nucleus, cerebellum, Purkinje cell.

УДК 58.057

## ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ В КОРНЕВОЙ МЕРИСТЕМЕ ПРОРОСТКОВ САЛАТА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ СЕМЯН УСКОРЕННЫМИ ИОНАМИ УГЛЕРОДА И ПРОРАСТАНИИ В ГИПОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЯХ

Платова Н.Г.<sup>1</sup>, Лебедев В.М.<sup>2</sup>, Спасский А.В.<sup>2</sup>, Труханов К.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобельцына Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

E-mail: nataliaspl@inbox.ru

*Представлены данные эксперимента по проращиванию семян салата посевного *Lactuca sativa* L., облученных ионами <sup>12</sup>C с энергией 400 МэВ/нуклон в поглощенной дозе 1 Гр, в условиях нормального и ослабленного в 50, 360 и до 2500 раз геомагнитного поля. Полученные данные указывают на увеличение тяжести радиационного поражения при проращивании семян в гипомагнитных условиях по тесту хромосомных aberrаций.*

Ключевые слова: дальние космические полеты, тяжелые заряженные частицы, ионы углерода, гипомагнитные условия, *Lactuca sativa*, семена салата, хромосомные aberrации.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 93–100.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-93-100

Высокий уровень радиационного фона и отсутствие привычного геомагнитного поля (ГМП) являются одними из факторов, неблагоприятно действующих на человека и биообъекты при дальних космических полетах. Моделирование этих факторов космоса в лабораторных условиях и изучение их влияния на биологические объекты является важным и необходимым этапом подготовки таких полетов.

Геомагнитное поле является естественным фактором существования живых организмов на Земле. При межпланетных полетах, на лунных и марсианских базах они будут находиться в условиях пониженного на несколько порядков магнитного поля. Выполненные в ряде работ исследования воздействия таких гипомагнитных условий (ГМУ) на некоторые биологические объекты указывают на проблемы в их нормальном существовании, особенно на критических стадиях развития. Так, инкубирование яиц японского перепела в условиях ослабленного в 100 и 1000 раз ГМП в течение 7 и 14 сут приводило к нарушениям в формировании сердечно-сосудистой системы, морфологии и функционирования отдельных органов эмбрионов [1]. 25-суточное воздействие ГМУ на крыс вызывало

повышение внутривидовой агрессии в ночное время и сопровождалось развитием внешнего и внутреннего десинхроноза [2].

Радиационная обстановка в дальнем космосе определяется галактическими (ГКЛ) и солнечными космическими лучами, в которых присутствуют тяжелые заряженные частицы (ТЗЧ) высоких энергий [3]. Такие частицы имеют высокую величину линейной передачи энергии (ЛПЭ), пропорциональную квадрату их заряда, и значительно более опасны, чем легкие ионы с той же энергией на нуклон. Так, в экспериментах при облучении мышей ионами гелия, бора и углерода различных энергий, а также  $\gamma$ -излучением в равноэффективных дозах отмечено замедление скорости восстановления в системе клеточного обновления эпителия роговицы мышей тем больше, чем выше плотность ионизации излучения в ткани [4]. Максимум спектров ГКЛ находится в области 200–500 МэВ/нуклон [5]. Облучение ионами углерода с энергией 500 МэВ/нуклон в дозе 1 Гр вызывает дегенеративные процессы в коре мозжечка крыс [6].

Одним из принятых направлений исследования влияния ионизирующего излучения на биологические объекты является изучение хромосомных aberrаций, которые являются важным критерием поврежденности генетического аппарата клетки [7–9]. Результаты исследований, проведенных на ускорителе многозарядных ионов с семенами салата, показали высокую биологическую эффективность ионов углерода с энергией 300 МэВ/нуклон в диапазоне доз от 0,01 до 5 Гр по критерию хромосомных aberrаций [10]. В этой же работе при  $\gamma$ -облучении увеличение частоты aberrантных клеток отмечалось при более высоких дозах. При облучении семян салата ионами углерода с энергией 320 МэВ/нуклон и при поглощенной дозе из расчета на одну частицу 1,6 мкГр наблюдалось достоверное увеличение процента aberrантных клеток и клеток с множественными aberrациями в корневой меристеме проростков семян с попаданием ионов

углерода по сравнению с семенами без попадания [11]. Облучение лимфоцитов крови человека *in vitro* ускоренными ионами углерода с энергией 290 МэВ/нуклон в дозе 0,25 Гр приводило к увеличению частоты хромосомных aberrаций в 4,4 раза по сравнению с  $\gamma$ -излучением в той же дозе [12].

Ряд работ посвящен комбинированному действию ГМУ и ионизирующего излучения [13, 14]. К настоящему времени есть только единичные работы, рассматривающие совместное действие ГМУ и ТЗЧ на хромосомные нарушения в клетках [15, 16].

Цель работы – изучение сочетанного влияния сниженного геомагнитного поля и тяжелых заряженных частиц на частоту хромосомных нарушений в клетках корневой меристемы проростков салата посевного *Lactuca sativa* L.

### Методика

Объектом исследований явились проростки салата посевного *Lactuca sativa*, сорт Московский парниковый. В эксперименте использовали семена, выращенные в условиях защищенного грунта Московской области на опытно-производственной базе ФГБНУ ВНИИССОК (ФГБНУ ФНЦО), урожая 2012 г. Облучение семян проводили на ускорителе ТЗЧ (НИМАС, г. Чита, Япония) на базе Национального института радиологических наук Японии (NIRS, QST) в феврале 2014 г. ионами  $^{12}\text{C}$  с энергией 400 МэВ/нуклон и ЛПЭ 11 кэВ/мкм в воде. Семена рассыпью, находившиеся в пакетиках из кальки 2 x 2 см, располагали в сборках с термолюминесцентными и твердотельными трековыми детекторами перпендикулярно пучку. Доза контролировалась тонким сцинтилляционным детектором. Поглощенная доза составила 1 Гр, мощность дозы 2,7 мГр/с, флюенс  $5,7 \cdot 10^4$  1/см<sup>2</sup>. Пробег ядер углерода с энергией 400 МэВ/нуклон составляет около 28 мм (в воде), что при толщине сборки 10 мм обеспечило относительно равномерное по глубине облучение детекторов и семян. Семена в Японию и обратно доставлялись самолетом, высота полета около 10 км, время полета в одну сторону около 10 ч.

Для исследования воздействия ГМУ используют разнообразные системы, компенсирующие или экранирующие геомагнитное поле, например, гипомагнитные камеры. Семена, облученные ионами углерода, и необлученные семена проращивали в гипомагнитной камере, изготовленной на основе рулонного магнитомягкого материала MAP-1K из лент аморфных сплавов, обладающих высокой магнитной проницаемостью [17]. Камера диаметром 30 см и глубиной 50 см имеет цилиндрический «рабочий объем» около 35 л, позволяющий разместить в нем достаточно большой набор чашек Петри. При снятой боковой крышке внутри камеры

создается градиент ослабления магнитного поля, что позволяет одновременно проводить эксперименты с разной кратностью ослабления ГМП. Для размещения чашек Петри были выбраны точки с величиной магнитной индукции около  $2 \cdot 10^1$ ,  $1,4 \cdot 10^2$  и  $1 \cdot 10^3$  нТл, что соответствует ослаблению ГМП до 2500, 360 и 50 раз. Контрольные чашки Петри с облученными и необлученными семенами размещали в той же комнате вне гипомагнитной камеры при  $(3,5 \div 4) \cdot 10^1$  мкТл. Величина магнитной индукции измерялась трехкомпонентным магнитометром НВО-0599А. Обозначения вариантов, используемые в данной статье, и схема эксперимента представлены в табл. 1.

Проращивание производили через 139 сут после облучения в чашках Петри при температуре  $22 \pm 0,5$  °С на фильтровальной бумаге, смоченной дистиллированной водой. Влажность в чашках Петри поддерживали ежедневным смачиванием фильтровальной бумаги, следя, чтобы в чашках не было капельножидкой влаги. Количество семян, поставленных на проращивание, составило по вариантам: необлученные 97–109 шт. на чашку, облученные ионами углерода, – 95–101 шт. Семена проращивали до достижения корешком длины 2–4 мм, что соответствует первому митозу, а затем фиксировали ацетат-алкоголем и окрашивали ацеторцеином по стандартной методике. Энергию прорастания определяли на 3-и сутки после начала замачивания, всхожесть – на 7-е сутки. Из каждого варианта для цитогенетического анализа использовали по 26–30 корешков, проросших через 24–26 ч после начала замачивания. Препараты просматривали при увеличении микроскопа в 945 раз. Учитывали хромосомные и хроматидные мосты и фрагменты, подсчитывали среднее количество клеток в стадиях ана- телофазы, а также количество aberrаций на одну aberrантную клетку, процент клеток с хромосомными aberrациями и клеток с множественными aberrациями. Статистический анализ результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Для оценки сочетанного действия ТЗЧ и ГМУ на семена использовали коэффициент синергического усиления или коэффициент синергизма ( $k$ ), представляющий собой отношение теоретического изменения величины эффекта при сложении отдельно действующих факторов (отдельно ТЗЧ, отдельно ГМУ) к экспериментально наблюдаемому изменению величины эффекта при действии обоих факторов. Коэффициент равен 1 при независимом (аддитивном) сложении эффектов, меньше 1 в случае антагонистического взаимодействия и больше 1 при синергическом усилении эффекта. Коэффициент синергизма рассчитывали как отношение суммы процентного изменения величины эффекта при действии ионов углерода (от варианта КК к  $^{12}\text{C}/\text{K}$ ) и ГМУ (от варианта КК к К3, К2, К1 соответственно) к

Схема эксперимента

Облучение семян	Величина магнитной индукции			
	$(3,5 \div 4) \times 10^1$ мкТл, магнитное поле Земли	$2 \cdot 10^1$ нТл, 2500-кратное ослабление	$1,4 \cdot 10^2$ нТл, 360-кратное ослабление	$1 \cdot 10^3$ нТл, 50-кратное ослабление
Необлученные семена	Вариант КК	Вариант К1	Вариант К2	Вариант К3
Облученные семена	Вариант $^{12}\text{C}/\text{K}$	Вариант $^{12}\text{C}/1$	Вариант $^{12}\text{C}/2$	Вариант $^{12}\text{C}/3$

наблюдаемому процентному изменению величины эффекта (от варианта КК к вариантам  $^{12}\text{C}/3$ ,  $^{12}\text{C}/2$ ,  $^{12}\text{C}/1$  соответственно).

### Результаты и обсуждение

Энергия прорастания и всхожесть семян всех необлученных вариантов (КК, К1, К2, К3) составила 99–100 %. Семена, облученные ионами углерода, также активно прорастали, энергия прорастания их составила по вариантам 95–100 %, а всхожесть 97–100 %. На рис. 1 представлены кривые прорастания облученных и необлученных семян, сгруппированные по условиям проращивания. При обычной величине ГМП количество проросших облученных ионами углерода семян на 1-е сутки снижено на 14 % по отношению к контрольным необлученным семенам, ко 2-м суткам эти различия исчезают, что может свидетельствовать о задержке вступления

облученных клеток корневой меристемы в первый митоз. При минимальном ослаблении ГМП (в 50 раз) снижение количества проросших семян на 1-е сутки составляет 33 %, на 2-е сутки – 12 % и достигает 5 % к концу наблюдения на 7-е сутки, что говорит об увеличении задержки прорастания при данных условиях. Менее значительное снижение отмечено при среднем ослаблении ГМП. При максимальном ослаблении различия практически не наблюдаются.

Данные цитогенетического анализа корешков проростков салата, прораставших при разных величинах ослабления ГМП, представлены в табл. 2. Для необлученных семян достоверное повышение процента клеток с хромосомными aberrациями было отмечено для вариантов, прораставших при 2500- и 50-кратном ослаблении ГМП ( $p \leq 0,05$ ). При анализе варианта, облученного ионами углерода и прораставшего в лабораторных условиях ( $^{12}\text{C}/\text{K}$ ), отмечено достоверное увеличение процента клеток

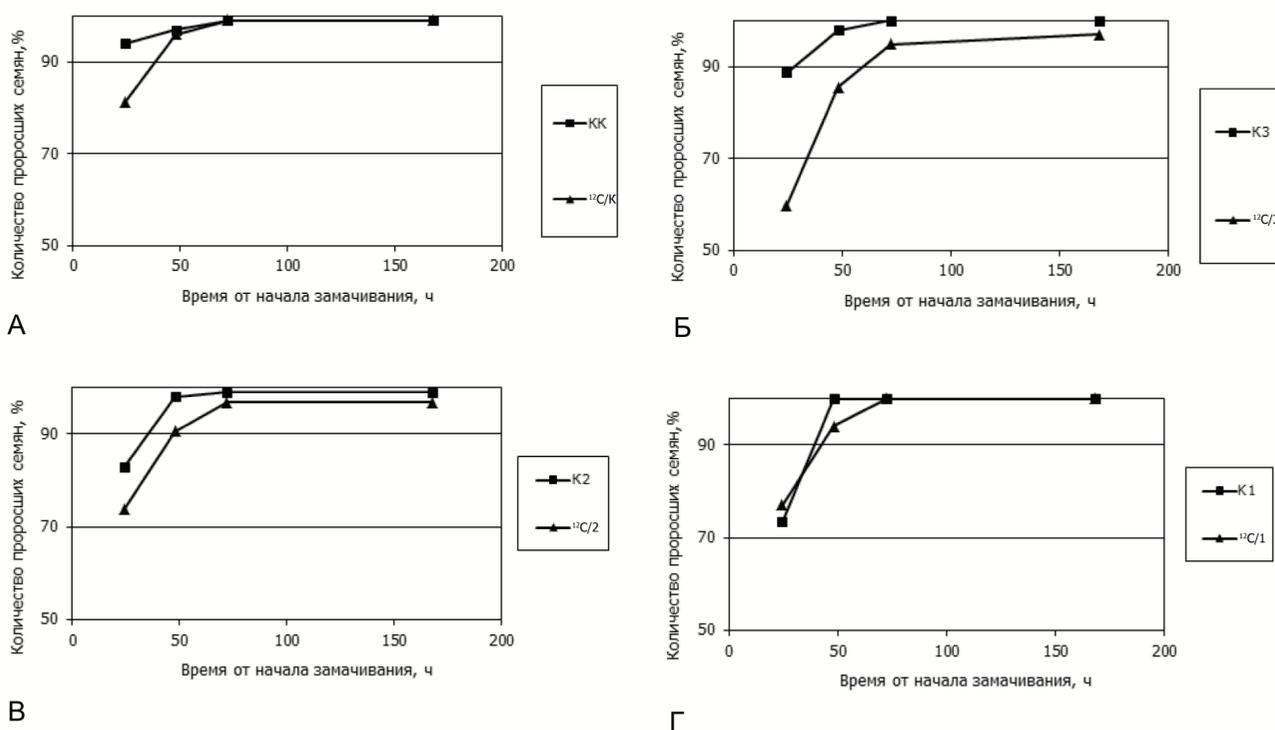


Рис. 1. Прорастание семян салата.

А – прорастание семян без ослабления ГМП; Б – прорастание семян при 50-кратном ослаблении ГМП; В – прорастание семян при 360-кратном ослаблении; Г – прорастание семян при 2500-кратном ослаблении

**Результаты цитогенетических исследований проростков салата при прорастании в обычных и гипомагнитных условиях**

Вариант	Количество просмотренных делящихся клеток (ана- и телофаз)	% aberrантных клеток	% клеток с множественными aberrациями	Количество aberrаций на одну aberrантную клетку
К К	3337	0,84 ± 0,16	0,09 ± 0,05	1,11
К 3	2992	1,50 ± 0,22 *	0,53 ± 0,13 **	1,42
К 2	2316	1,21 ± 0,23	0,47 ± 0,14 *	1,39
К 1	2503	1,44 ± 0,24 *	0,24 ± 0,10	1,19
<sup>12</sup> C/ К	1153	2,08 ± 0,42 **	0,43 ± 0,19	1,25
<sup>12</sup> C/ 3	1805	2,22 ± 0,35 ***	1,11 ± 0,25 ***, ^	1,50
<sup>12</sup> C/ 2	1079	3,89 ± 0,59 ***, ^	1,02 ± 0,31 **	1,29
<sup>12</sup> C/ 1	1042	3,74 ± 0,59 ***, ^	0,86 ± 0,29 **	1,28

*Примечание.* \* – различия варианта от лабораторного контроля (вариант КК) достоверны при уровне значимости  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия варианта от лабораторного контроля (вариант КК) достоверны при уровне значимости  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* – различия варианта от лабораторного контроля (вариант КК) достоверны при уровне значимости  $p \leq 0,001$ ; ^ – различия варианта от семян, облученных ионами углерода, прораставших в лабораторных условиях (вариант <sup>12</sup>C/ К), достоверны при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

с хромосомными aberrациями ( $p \leq 0,01$ ) по сравнению с необлученным вариантом, прораставшим в таких же условиях. При этом процент клеток с множественными aberrациями существенно не увеличен. Процент клеток с хромосомными aberrациями у облученных семян, прораставших в ГМУ (<sup>12</sup>C/1, <sup>12</sup>C/2, <sup>12</sup>C/3), достоверно отличается от такового у лабораторного контроля (КК) при уровне значимости  $p \leq 0,001$ . А процент клеток с множественными aberrациями также увеличивается с уровнем значимости  $p \leq 0,01$  для <sup>12</sup>C/1 и <sup>12</sup>C/2, причем при 50-кратном ослаблении ГМП у <sup>12</sup>C/3 он максимален ( $p \leq 0,001$ ). Этот же вариант <sup>12</sup>C/3 характеризуется и максимальным количеством aberrаций на одну aberrантную клетку. Проращивание семян, облученных ионами углерода, при разных величинах ослабления ГМП приводит к возрастанию процента клеток с хромосомными aberrациями по сравнению с вариантом <sup>12</sup>C/К при 360- и 2500-кратном ослаблении и процента клеток с множественными aberrациями при 50-кратном ослаблении ( $p \leq 0,05$ ). Таким образом, при проращивании при 360- и 2500-кратном ослаблении ГМП растет общее число поврежденных клеток, а при 50-кратном ослаблении увеличивается поврежденность клеток.

На рис. 2 представлены данные по среднему количеству делящихся клеток на корешок в стадиях ана- и телофазы. Среднее количество делящихся клеток в стадиях ана- и телофазы на корешок снижено у проростков семян, облученных ионами углерода (вариант <sup>12</sup>C/К) более чем в 2 раза по сравнению с лабораторным контролем (КК). Снижение интенсивности клеточного деления было отмечено также в корневой меристеме проростков салата, выросших из семян с попаданием ионов углерода с энергией 320 МэВ/нуклон. В проростках, выросших из облученных при тех же режимах семян скерды

*Crepis capillaris*, также наблюдалось снижение митотической активности [11]. В случае проращивания семян салата при ослаблении ГМП в 50 раз (вариант <sup>12</sup>C/3) происходит некоторое увеличение количества делящихся клеток по сравнению с вариантом <sup>12</sup>C/К. Это связано, возможно, с компенсаторным механизмом увеличения митотической активности при малом ослаблении ГМП. При большем ослаблении в 360 и 2500 раз происходит снижение количества делящихся клеток, что свидетельствует о меньшей интенсивности митотической активности.

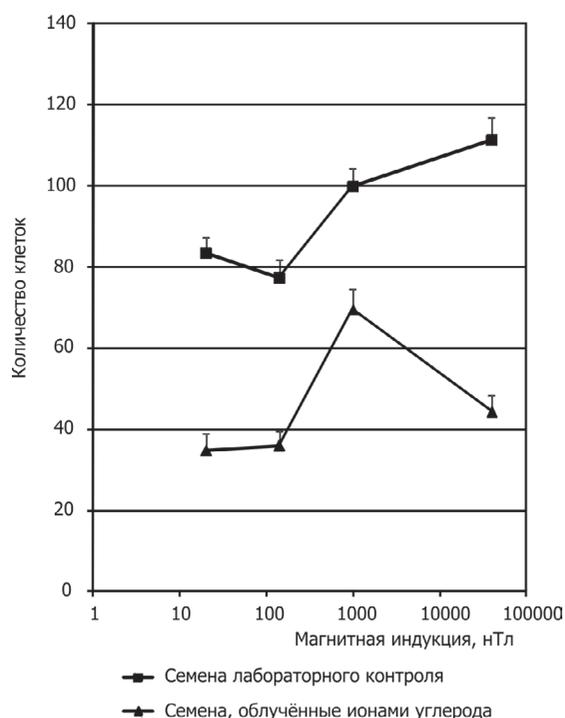


Рис. 2. Среднее количество делящихся клеток в стадиях ана- и телофазы на один корешок

Заметим, что семена, облученные ионами аргона, при 360-кратном ослаблении ГМП ( $1,4 \cdot 10^2$  нТл) демонстрировали снижение делящихся клеток более чем в 2 раза по отношению к варианту, облученному ионами аргона и прораставшему в лабораторных условиях [15]. Это связано, возможно, с большей поврежденностью меристемы из-за большей величины ЛПЭ ионов аргона ( $1,1 \cdot 10^2$  кэВ/мкм в воде) по сравнению с ионами углерода (11 кэВ/мкм в воде). По-видимому, в этом случае при прорастании семян в ГМУ имеет место полиэкстремальная зависимость эффекта от величины ослабления поля. Можно отметить, что полиэкстремальная зависимость в интенсивности деления планарий от величины ослабления ГМП наблюдалась ранее в работе [18].

На рис. 3 представлены данные отдельно по хромосомным и хроматидным нарушениям в клетках корневой меристемы проростков. Следует отметить, что процент хромосомных мостов и фрагментов, а также хроматидных мостов и фрагментов в корневой меристеме проростков, полученных из семян, облученных ионами углерода, достоверно превышал лабораторный контроль (КК) при всех режимах проращивания. Для  $^{12}\text{C}/\text{K}$  – с уровнем значимости  $p \leq 0,01$  по хромосомным повреждениям и  $p \leq 0,05$  по хроматидным, для остальных вариантов  $p \leq 0,001$  и  $p \leq 0,01$  соответственно. По сравнению с облученными семенами, прораставшими в лабораторных условиях (вариант  $^{12}\text{C}/\text{K}$ ), процент хромосомных мостов и фрагментов увеличивался у семян при прорастании в ГМУ при 360-кратном ( $p \leq 0,01$ ) и 2500-кратном ослаблении ГМП ( $p \leq 0,05$ ), а хроматидных мостов и фрагментов, имея тенденцию к увеличению, существенно не изменялся. В рассмотренных вариантах преобладают хромосомные повреждения над хроматидными около 80 и 20 % соответственно от общего количества aberrаций.

На рис. 4 представлена зависимость коэффициента синергического усиления от величины магнитной индукции при соответствующих ослаблениях ГМП для обсуждавшихся выше параметров. Отмечено синергическое усиление величины эффекта для процента клеток с хромосомными aberrациями, процента хромосомных мостов и фрагментов, а также хроматидных мостов и фрагментов при 360- и 2500-кратном ослаблении ГМП ( $k > 1$ ), максимальное значение коэффициент принимает при 360-кратном ослаблении. При 50-кратном ослаблении для этих же параметров

наблюдается антагонистический эффект ( $k < 1$ ). Синергическое взаимодействие отмечено для процента клеток с множественными aberrациями при всех рассмотренных режимах ослабления ГМП ( $k > 1$ ), максимальное значение коэффициент имеет при 2500-кратном ослаблении. Антагонистическое взаимодействие облучения и ГМУ отмечено для среднего количества делящихся клеток в стадиях ана- и телофазы для всех величин ослабления ГМП ( $k < 1$ ). При увеличении ослабления

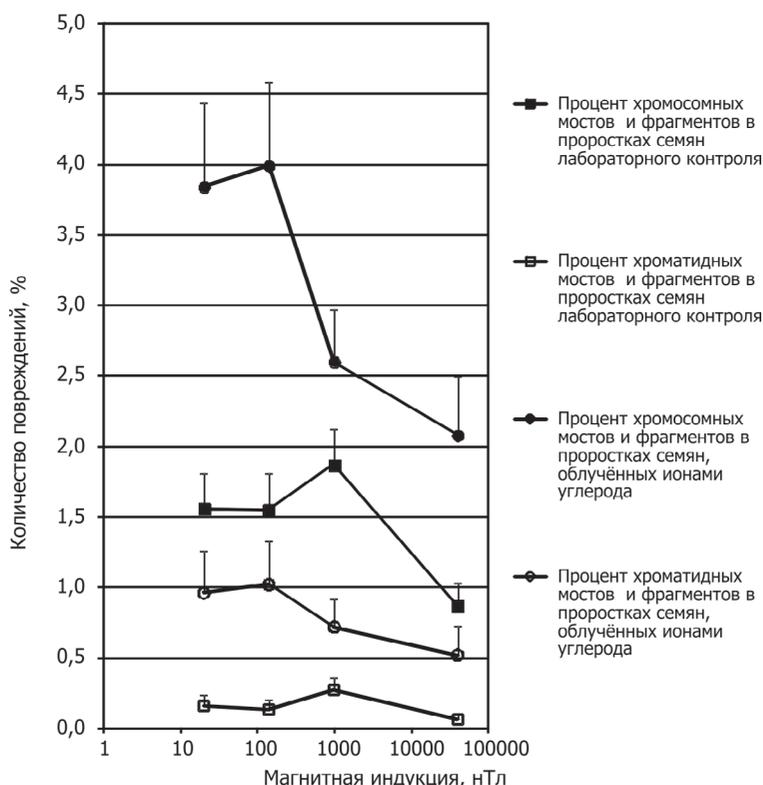


Рис. 3. Процент хромосомных и хроматидных повреждений в корневой меристеме проростков салата

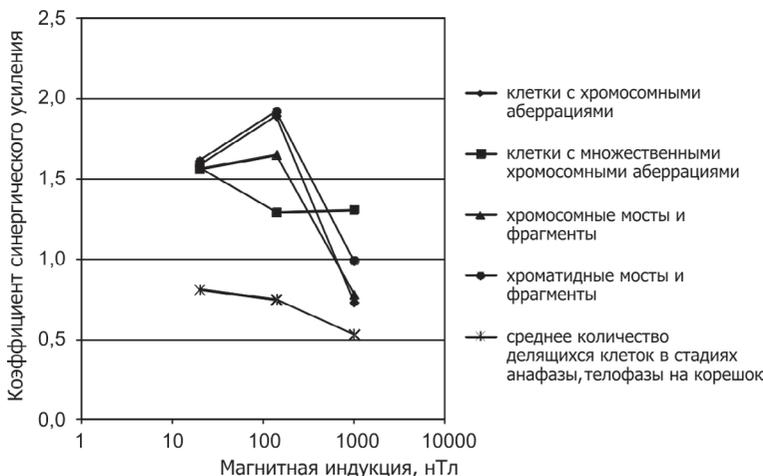


Рис. 4. Коэффициент синергического усиления

значение коэффициента синергизма растет, но не достигает 1. Полученные экспериментальные данные согласуются с представлениями о синергических взаимодействиях, которые регистрируются в пределах определенного диапазона изменения значений воздействующих факторов и внутри этого диапазона имеют оптимальное значение, при котором наблюдается максимальный эффект [19].

Таким образом, при прорастании в ГМУ семян, облученных ионами углерода, происходит заметное увеличение числа аберрантных клеток. Возможно, реакция на ГМУ зависит от степени радиационного поражения клетки. Увеличение частоты аберрантных клеток в ГМУ может быть связано с затруднением репарации повреждений ДНК. Имеются также данные, указывающие на наличие ион-радикальных механизмов репликации ДНК и управления спиновой конверсией магнитными взаимодействиями [20].

#### Выводы

1. При облучении семян салата ионами углерода с энергией 400 МэВ/нуклон в дозе 1 Гр в корневой меристеме проростков отмечено достоверное увеличение процента клеток с хромосомными абберациями, хромосомных мостов и фрагментов ( $p \leq 0,01$ ), а также хроматидных мостов и фрагментов ( $p \leq 0,05$ ).

2. При прорастании облученных семян в ГМУ происходит увеличение процента клеток с хромосомными абберациями при 360- и 2500-кратном ослаблении ГМП и процента клеток с множественными абберациями при 50-кратном ослаблении ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с облученными семенами, прораставшими при обычной величине магнитной индукции.

3. Зависимость процента хромосомных повреждений от величины магнитной индукции носит нелинейный характер и является, по-видимому, полиэкстремальной.

4. Сочетанное влияние исследуемых факторов зависит от величины ослабления магнитного поля Земли. Синергическое усиление эффекта отмечено для процента клеток с хромосомными абберациями при 360-кратном (максимальное) и 2500-кратном ослаблении, для процента клеток с множественными абберациями при всех режимах ослабления ГМП. Антагонистическое взаимодействие отмечено при 50-кратном ослаблении для процента клеток с хромосомными абберациями, а для среднего количества делящихся клеток в стадиях ана- и телофазы на корешок при всех рассмотренных параметрах ГМУ.

5. Наблюдаемый уровень хромосомных повреждений в корневой меристеме проростков салата посеянного, проросших на 1-е сутки, существенно не влияет на энергию прорастания и всхожесть семян.

Авторы выражают благодарность Р.В. Толочек за облучение сборок, специалистам Национального института радиологических наук (NIRS, QST, г. Чита, Япония) за помощь в подготовке и проведении облучения и С.Ф. Смеловой за помощь в обработке биологического материала.

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН и при использовании оборудования, приобретенного НИИЯФ МГУ за счет программы развития Московского университета.

#### Список литературы

1. Гурьева Т.С., Дадашева О.А., Ездакова М.И. и др. Исследование влияния пониженного магнитного поля Земли и его сочетания с низкочастотным магнитным полем на эмбриональное развитие японского перепела // *Авиакосм. и экол. мед.* 2017. Т. 51. № 5. С. 55–62. DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-5-55-62.

Gurieva T.S., Dadasheva O.A., Ezbekova M.I. et al. Study of the effect of a weakened geomagnetic field and its combination with a low-frequency magnetic field on the embryonic development of Japanese quails // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2017. V. 51. № 5. P. 55–62. DOI: 10.21687/0233-528X-2017-51-5-55-62.

2. Замощина Т.А., Кривова Н.А., Ходанович М.Ю. и др. Влияние моделируемых гипомангнитных условий дальнего космического полета на ритмическую организацию поведенческой активности крыс // *Там же.* 2012. Т. 46. № 1. С. 17–23.

Zamoschina T.A., Krivova N.A., Khodanovich M.Yu. et al. Influence of simulated hypomagnetic environment in a far space flight on the rhythmic structure of rat's behavior quails // *Ibid.* 2012. V. 46. № 1. P. 17–23.

3. Калмыков Н.Н., Кулаков Г.В., Роганова Т.М. Галактические космические лучи // *Модель космоса / Панасюк М.И., Новиков Л.С., ред. М., 2007. Т. 1. С. 62–95.*

Kalmykov N.N., Kulakov G.V., Roganova T.M. Galactic space rays // *Model of space / M.I. Panasyuk, L.S. Novikov, eds. Moscow, 2007. V. 1. P. 62–95.*

4. Ворожцова С.В., Шафиркин А.В., Федоренко Б.С. Особенности развития поражения и восстановления в системе клеточного обновления эпителия роговицы мышей после воздействия гамма-излучения, ускоренных ионов гелия и углерода // *Авиакосм. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 6. С. 3–8.

Vorozhtsova S.V., Shafirkin A.V., Fedorenko B.S. Characteristics of damage development and recovery within the cell system of retina epithelium regeneration in mice following gamma and accelerated helium and carbon ions irradiation // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2010. V. 44. № 6. P. 3–8.

5. Шафиркин А.В., Бенгин В.В., Бондаренко В.А. и др. Дозовые нагрузки и суммарный радиационный риск для космонавтов при длительных полетах на ОС «Мир»

и Международной космической станции // Там же. 2018. Т. 52. № 1. С. 12–23.

Shafirkin A.V., Benguin V.V., Bondarenko V.A. et al. Dose load and total radiation risk for cosmonauts in long-term mission to the orbital station «Mir» and International space station // Ibid. 2018. V. 52. № 1. P. 12–23.

6. Северюхин Ю.С., Буденная Н.Н., Тимошенко Г.Н. и др. Морфологические изменения клеток Пуркинью коры мозжечка крыс после облучения ионами углерода  $^{12}\text{C}$  // Там же. 2017. Т. 51. № 1. С. 46–50.

Severiukhin Yu.S., Budennaya N.N., Timoshenko G.N. et al. Morphological changes in Purkinje cells of rat's cerebellum cortex following irradiation with carbon  $^{12}\text{C}$  ions // Ibid. 2017. V. 51. № 1. P. 46–50.

7. Невзгодина Л.В., Акатов Ю.А., Архангельский В.В. Хромосомные aberrации как биодозиметрический тест космической радиации (экспериментальные данные на семенах высших растений) // Там же. 1999. Т. 33. № 2. С. 42–44.

Nevezgodina L.V., Akatov Yu.A., Arkhangelskiy V.V. Chromosomal aberrations as a biodosimetric test of space radiation (experimental data from seeds of higher plants) // Ibid. 1999. V. 33. № 2. P. 42–44.

8. Nevezgodina L.V. Chromosomal aberrations as a biomarker for cosmic radiation // Fundamentals for the assessment of risks from environmental radiation / С. Baumstark-Khan et al., eds. 1999. Kluwer Academic Publishers. P. 203–208.

9. Федоренко Б.С., Снигирева Г.П., Иванов А.А. Цитогенетический анализ лимфоцитов крови космонавтов при действии малых доз космического излучения и его место в клинико-физиологическом мониторинге здоровья // Авиакосм. и экол. мед. 2010. Т. 44. № 3. С. 9–12.

Fedorenko B.S., Snigireva G.P., Ivanov A.A. Cytogenetic analysis of cosmonaut's blood lymphocytes exposed to low space radiation doses and its place in clinical-physiological health monitoring // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2010. V. 44. № 3. P. 9–12.

10. Максимова Е.Н., Невзгодина Л.В., Вихров А.И. и др. Воздействие одиночных попаданий ионов углерода в исследованиях на ускорителе многозарядных ионов // 1-й Всесоюз. радиобиол. съезд (Москва, 21–27 августа 1989 г.): Тез. докл. Пушино, Т. 3. С. 618.

Maximova E.N., Nevezgodina L.V., Vikhrov A.I. et al. Effects of single hits of carbon ions in research on accelerator of multicharged ions // 1 All-Soviet radiobiological congress (Moscow, 21–27 August 1989): Abstracts. Pushchino, V. 3. P. 618.

11. Аникеева И.Д., Балаева А.В., Ваулина Э.Н. и др. Исследование генетических эффектов, вызванных ускоренными ионами углерода с энергией 320 МэВ/нуклон // Радиобиология. 1987. Т. 26. № 1. С. 103–107.

Anikeeva I.D., Balaeva A.V., Vaulina E.N. et al. The study of genetic effects induced by accelerated carbon ions // Radiobiologiya. 2014. V. 26. № 1. P. 103–107.

12. Репина Л.А. Влияние ускоренных тяжелых ионов углерода  $^{12}\text{C}$ , неона  $^{20}\text{Ne}$  и железа  $^{56}\text{Fe}$  на хромосомный аппарат лимфоцитов крови человека in vitro // Авиакосм. и экол. мед. 2011. Т. 45. № 5. С. 33–38.

Repina L.A. Effect of accelerated heavy ions of carbon  $^{12}\text{C}$ , neon  $^{20}\text{Ne}$  and iron  $^{56}\text{Fe}$  on the chromosomal apparatus of human blood lymphocytes in vitro // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2011. V. 45. № 5. P. 33–38.

13. Цетлин В.В., Мойса С.С., Левинских М.А., Нефедова Е.Л. Воздействия сверхмалых доз ионизирующего излучения изменяют физиологические характеристики семян высших растений // Там же. 2016. Т. 50. № 6. С. 51–58.

Tsetlin V.V., Moisa S.S., Levinskikh M.A., Nefedova E.L. Effects of very small doses of ionizing radiation and hypomagnetic field change physiological characteristics of higher plant seeds // Ibid. 2016. V. 50. № 6. P. 51–58.

14. Лебедев В.М., Максимов Г.В., Максимов Е.Г. и др. Использование 120-см циклотрона для исследования одновременного воздействия ионизирующего излучения и гипомангнитных условий на простейшие биологические объекты // Известия РАН. Сер. физическая. 2014. Т. 78. № 7. С. 842–845.

Lebedev V.M., Maksimov G.V., Maksimov E.G. et al. Using a 120-cm cyclotron to study the synchronous effects of ionizing radiation and hypomagnetic conditions on the simplest biological objects // Izvestiya RAN. Ser. Physics. 2014. V. 78. № 7. P. 842–845.

15. Платова Н.Г., Лебедев В.М., Спасский А.В. и др. Хромосомные нарушения в семенах салата при комбинированном последовательном воздействии ускоренных ионов аргона и гипомангнитных условий // Авиакосм. и экол. мед. 2016. Т. 50. № 3. С. 35–41.

Platova N.G., Lebedev V.M., Spassky A.V. et al. Chromosomal disorders in lettuce seeds due to combined sequential exposure to accelerated ions of argon and hypomagnetic environment // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina 2016. V. 50. № 3. P. 35–41.

16. Платова Н.Г., Лебедев В.М., Спасский А.В. и др. Влияние гипомангнитных условий проращивания на частоту хромосомных aberrаций в корневой меристеме облученных семян // Там же. 2016. Т. 50. № 5. С. 172–173.

Platova N.G., Lebedev V.M., Spassky A.V. et al. Influence of hypomagnetic environment of germination to chromosome aberration frequency in a root meristem of irradiated seeds // Ibid. 2016. V. 50. № 5. P. 172–173.

17. Гудошников С.А., Венедиктов С.Н., Гребенщиков Ю.Б. и др. Экранирующая камера для ослабления магнитного поля Земли на основе рулонных магнитных материалов // Измерительная техника. 2012. № 3. С. 58–61.

Gudoshnikov S.A., Venediktov S.N., Grebenshchikov Yu.B. et al. A screening chamber for attenuating the Earth's magnetic field based on roll magnetic materials // Ismeritelnaya tekhnika. 2012. № 3. P. 58–61.

18. Новиков В.В., Шейман Л.М., Фесенко Е.Е. Влияние слабых и сверхслабых постоянных магнитных полей на интенсивность деления планарий *Dugesia tigrina* // Биофизика. 2007. Т. 52. № 5. С. 912–915.

Novikov V.V., Sheiman I.M., Fesenko E.E. Multimodal effects of nearly complete geomagnetic field deprivation on

the planarian *Dugesia tigrin* // *Biofizika*. 2007. V. 52. № 5. P. 912–915.

19. Петин В.Г., Жураковская Г.П. Закономерности проявления максимального синергического взаимодействия // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014. Т. 54. № 6. С. 589–596.

*Petin V.G., Zhurakovskaya G.P.* Regularities of the highest synergistic interaction display // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2014. V. 54. № 6. P. 589–596.

20. Бучаченко А.Л. Магнитно-зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине // *Успехи химии*. 2014. Т. 83. № 1. С. 1–12.

*Buchachenko A.L.* Magnetic field-dependent molecular and chemical processes in biochemistry, genetics and medicine // *Uspekhi khimii*. 2014. V. 83. № 1. P. 1–12.

Поступила 17.04.2018

## **CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN THE LETTUCE SPROUT ROOT MERISTEM AFTER SEED IRRADIATION BY ACCELERATED CARBON IONS AND GERMINATION IN HYPOMAGNETIC ENVIRONMENT**

**Platova N.G., Lebedev V.M., Spassky A.V., Trukhanov K.A.**

*Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2019. V. 53. № 4. P. 93–100

*Lactuca sativa L.* seeds were exposed to  $^{12}\text{C}$  ions with the energy of 400 MeV/nucleon and the absorbed dose of 1 Gy and were germinated in the normal geomagnetic field as well as attenuated in 50, 360 and up to 2500 times. The chromosomal aberration test of sprouts points out that germination in hypomagnetic environment aggravates the radiation damage.

Key words: remote space missions, heavy charged particles, carbon ions, hypomagnetic environment, *Lactuca sativa*, lettuce seeds, chromosomal aberrations.

## МЕТОДИКИ

УДК 613.693

### МЕТОД КОНСЕРВАЦИИ МОЧИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕГЕНЕРИРОВАННОЙ ВОДЫ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К УСЛОВИЯМ ДЛИТЕЛЬНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Назаров Н.М., Воронина М.А., Короткова Т.П.

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

E-mail: berkovich@imbp.ru

Статья посвящена разработке метода консервации мочи для получения регенерированной воды в виде дистиллята с минимальными характеристиками по содержанию органического углерода и азота аммиака, являющихся основными показателями качества воды применительно к условиям длительного космического полета.

При получении воды (дистиллята) из нативной мочи проводится ее консервация. На космической станции «Мир» при получении воды (дистиллята) из мочи использовали консервант мочи на основе токсичной серной кислоты и окиси хрома.

Разработан нетоксичный консервант мочи, подавляющий рост микроорганизмов и улучшающий качество получаемого дистиллята. В качестве консервантов мочи были предложены 3 рецептуры на основе нетоксичной ортофосфорной кислоты ( $H_3PO_4$ ), применяемой в пищевой промышленности в качестве питьевой добавки. Были приготовлены растворы консервантов различной концентрации с последующим получением воды из консервированной мочи методом испарения при  $t 60\text{ }^\circ\text{C}$  и конденсации в потоке транспортирующего воздуха. В состав консерванта мочи входили три окислителя, используемые поочередно через 1–2 мес: окись хрома ( $CrO_3$ ), марганцовокислый калий ( $KMnO_4$ ), бихромат калия ( $K_2Cr_2O_7$ ). Оценка качества регенерированной воды из мочи проводилась в соответствии с нормативами ГОСТ-Р-50804-95 на питьевую воду.

Определена обратная зависимость между основными величинами качества воды, органическим углеродом и азотом аммиака регенерированной из мочи воды при различных значениях рН мочи. Органический углерод снижался при уменьшении величины рН исходной мочи с 6 до 5 ед. В диапазоне рН от 5 до 3 ед. органический углерод имел минимальное значение, а при рН менее 3 ед. резко возрастал. По содержанию азота аммиака в регенерированной воде наблюдалось снижение его количества при уменьшении величины рН мочи.

Учитывая зависимость между величинами органического углерода и азота аммиака целесообразно использовать мочу с рН = 3 ед., при которой нормативы всех показателей не превышали ГОСТ 5084-95 на питьевую воду.

Ключевые слова: ортофосфорная кислота, моча, регенерированная вода, низкотемпературное испарение, системы жизнеобеспечения, аммиак.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 4. С. 101–109.

DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-101-109

При освоении дальнего космического пространства одной из важнейших целей является создание надежной системы жизнеобеспечения (СЖО), позволяющей человеку вести активный образ жизни в условиях длительной изоляции. В этой связи создание замкнутых биолого-технических СЖО привлекает внимание исследователей.

К числу основных СЖО относятся системы водообеспечения (СВО) экипажей обитаемых космических объектов, поскольку масса суточного водопотребления более чем вдвое превышает массу запасов кислорода и продуктов питания. При дальних автономных полетах из-за ограничений стартового веса корабля взять на борт необходимые запасы воды невозможно, так как только при годовом полете 3 человек для питья и гигиенических нужд требуется более 20 т воды, что в 2 раза превышает массу запасов кислорода и продуктов питания.

Круговорот воды в условиях длительных межпланетных космических экспедиций может быть осуществлен с помощью биологических или физико-химических методов. Получение высококачественной воды из мочи связано с ее сложным химическим составом и свойством являться хорошей питательной средой для микроорганизмов. Потенциальными источниками загрязнения регенерированной воды, а также газовой среды космического объекта являются летучие компоненты, наибольшее количество которых содержится в моче. Это, прежде всего, аммиак, алифатические амины, кетоны, органические кислоты, спирты, фенолы и др. В моче содержится 229 химических соединений, в число которых входят 103 азотсодержащих компонента [1]. Перечень вредных летучих веществ, загрязняющих регенерированную воду и газовую

среду, может быть еще большим за счет биохимической деятельности микроорганизмов, включающих представителей родов кишечной палочки дифтереридов, стрептококков, стафилококков, микрококков, дрожжей, плесени [2].

В работе [2] указывается на то, что в моче здоровых людей постоянно присутствуют 9 видов бактерий, преимущественно протей и кишечной палочки, причем количество *E. coli*, *Proteus mirabilis* к 10-му дню хранения увеличивается до  $3 \cdot 10^{12}$  микр.тел/мл. В работе [7] отмечают, что 80–95 % микрофлоры приходится на *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*. Если в свежей моче преобладает кокковая микрофлора, то при хранении происходит уменьшение ее видового состава, появляются дрожжи, плесень, главным образом *Penicillium glaucum* [8]. Следует отметить, что первичная микрофлора мочи имеет много общего с аутомикрофлорой человека и среды обитания, что может указывать на источник происхождения первичной микрофлоры мочи при отсутствии инфекции мочевыводящих путей [9].

Среди всех бактерий наибольший интерес представляют микроорганизмы, которые могут попадать в мочу из атмосферы гермообъекта в период ее сбора и хранения [10]. Результаты исследований отечественных и зарубежных авторов показали, что микрофлора воздушной среды и внутренних поверхностей обитаемых гермообъектов состоит в основном из представителей аутомикрофлоры человека [12].

Микрофлора, попав в новую, несвойственную для нее питательную среду, должна, прежде всего, приспособиться к новому источнику питания. Наибольший практический интерес представляют сведения о возможности использования микроорганизмами мочевины в качестве азотсодержащего компонента. Основным биохимическим процессом при этом является гидролитическое расщепление мочевины ферментом уреазой с образованием аммиака и углекислого газа. Изучение биохимических характеристик уреазы бактерий показало, что очищенная фракция имеет оптимум действия при  $pH = 7,5$  ед. [11].

Для снижения массы воды в космических объектах необходимо использовать процессы извлечения воды из мочи, конденсата, атмосферной влаги, санитарно-бытовой воды. Первым звеном технологического процесса получения питьевой воды из мочи является ее консервация. На борту орбитального комплекса «Мир» питьевая вода получалась в системе СРВ-К из конденсата атмосферной влаги и в системе СРВ-У из мочи, которая консервировалась токсичным реагентом – серной кислотой. Поиск нетоксичных консервантов мочи является одной из важнейших задач создания безопасной системы регенерации воды для космических обитаемых объектов. Консервант необходим не только для

обеззараживания мочи, но и для получения из нее питьевой воды, не требующей громоздкой дополнительной очистки на ионообменных смолах и активированных углях.

Первые работы по консервации мочи были опубликованы В.В. Борщенко [3], Л.Н. Рогатиной [4], Л.Т. Поддубной [5], Д.Ф. Патнемом (D.F. Putnam) [6].

Трансформация азотсодержащих компонентов мочи возможна не только микробиологическим путем, но и химическим – при гидролизе, когда консервант изменяет активную реакцию среды, а процесс регенерации воды из мочи в физико-химических системах регенерации воды происходит при повышенных температурах.

При обеззараживании и консервации мочи гибель микробной клетки связана с частичным или полным нарушением обмена веществ, который регулируется с помощью биокатализаторов – ферментов. При разработке средств консервации мочи исходили из того, что консервант является ингибитором какого-то фермента или ферментной системы. К числу различных типов ингибиторов ферментов относятся окислители: оксид хрома, марганцовокислый калий, бихромат калия, кислоты (серная, ортофосфорная). Кислая реакция среды создает неблагоприятные условия для развития бактерий, но более благоприятные условия для развития в моче микроскопических грибов и дрожжей. В связи с этим представляет практический интерес для изучения влияния различных значений pH мочи на состав микрофлоры и возможность использования нетоксичной ортофосфорной кислоты в качестве единственного консервирующего средства или в сочетании с другими окислителями.

Обычно под консервацией понимают временное приостановление развития какого-либо процесса. В данной статье термин «консервация» имеет более широкое значение и включает как предотвращение развития микрофлоры в моче, так и изменение ее химического состава. Изменение химического состава мочи направлено на улучшение качества получаемой регенерированной воды и снижения токсичных летучих компонентов мочи, поступающих в атмосферу и загрязняющих ее. В составе консерванта эта функция возлагается на кислоту и окислитель. Консервация рассматривается не только как способ обеззараживания с длительным сроком исследований, но и как способ стабилизации мобильных химических веществ, позволяющий изменять качество регенерированной воды (дистиллята) из мочи.

#### Методика

Методика приготовления консервантов заключалась в использовании ортофосфорной

кислоты и ряда окислителей различной концентрации:

– водного раствора, содержащего 44,3 % ортофосфорной кислоты, 11 % окиси хрома ( $\text{CrO}_3$ ), 44,7 % дистиллированной воды;

– водного раствора, содержащего 37,5 % ортофосфорной кислоты, 2,5 % марганцовокислого калия ( $\text{KMnO}_4$ ), 60 % дистиллированной воды;

– водного раствора, содержащего 37 % ортофосфорной кислоты, 13 % бихромата калия ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ), 50 % дистиллированной воды.

В отдельную емкость (мочесборник) собирали мочу, в которую были введены электроды для измерения разности потенциалов между измерительным рН-электродом и электродом сравнения, вносят консервант мочи на основе ортофосфорной кислоты. Внесенный консервант изменяет рН активной мочи с 6 на 3 ед. Консервант с окислителем 2,5%-ным марганцовокислым калием расходуется на создание в среде мочи рН = 3 ед. в количестве 8,35 мл/л; с окислителем 13%-ным бихроматом калия расход консерванта 6,83 мл/л; консервант с окислителем 11%-ной окисью хрома ( $\text{CrO}_3$ ) расходуется в количестве 8,20 мл/л, при составе  $\text{H}_2\text{SO}_4$  – 44,3 %;  $\text{CrO}_3$  – 11 %;  $\text{H}_2\text{O}$  – 47,7 %; расход консерванта – 5,2 мл/л.

Методика получения воды (дистиллята) из консервированной мочи состояла в следующем: при заполнении мочесборника с консервированной мочой мочу переводят в низкотемпературный испаритель при температуре не выше 60 °С. Низкотемпературный испаритель, конденсатор, сборник дистиллята мочи изготовлены из стекла. В потоке воздуха происходило перемешивание консерванта с мочой. Воздух выходил из испарителя в состоянии, близком к насыщению, и поступал в конденсатор (холодильник), где пары конденсировались. Этот конденсат являлся целевым продуктом, т.е. чистым дистиллятом. Извлечение дистиллята из мочи составляло около 85 %. Далее проводился анализ конденсата на наличие химических примесей в соответствии с ГОСТ Р 50804-95 «Среда обитания космонавта в пилотируемом космическом аппарате», по которому определялись:

1. Водородный показатель, рН – на основе разности потенциалов измерительного рН-электрода и электрода сравнения, погруженных в анализируемый водный раствор.

2. Цветность – методом фотометрии, путем сравнения проб испытуемой жидкости с растворами, имитирующими цвет природной воды.

3. Мутность – методом фотометрии, сравнивая исследуемые пробы со стандартными суспензиями.

4. Запах (его характер и интенсивность) – органолептическими методами.

5–7. Жесткость общая, содержание кальция (Ca), магния (Mg). Методы основаны на образовании комплексного соединения трилона Б с ионами кальция

и магния. Определение проводят титрованием пробы трилоном Б в присутствии индикатора.

8. Хлориды – по осаждению ионов хлора азотнокислым серебром в присутствии хромовокислого калия в качестве индикатора.

9. Сульфаты – по осаждению в кислой среде ионов  $\text{SO}_4^{2-}$  хлористым барием. Содержание сульфатов проводили титрованием.

10. Азот аммиака – на фотоколориметре при  $\lambda = 400 - 425$  нм с использованием реактива Несслера.

11, 12. Нитритов (по  $\text{NO}_2^-$ ) – фотоколориметрическим методом при длине волны 520 нм с использованием реактива Грисса, нитратов (по  $\text{NO}_3^-$ ) – при длине волны  $\lambda = 490$  нм с фенолдисульфокислотой.

13. Электропроводность – путем измерения сопротивления, которое вода оказывает пропускаемому через нее току на кондуктометре «Импульс».

14. Содержание органического и неорганического углерода – с помощью анализатора общего содержания углерода Sievers-900 с использованием химического окислителя – персульфата аммония и ультрафиолетовой радиации.

15. Химическое потребление кислорода (ХПК) характеризует общее содержание в пробе органических веществ и выражается в количестве кислорода, которое затрачивается на их окисление. Определение проводилось бихроматным методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Для определения эффективности консервирующего действия химических рецептур в качестве тест-микроорганизмов применяли культуры *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracoides*, не уступающие по устойчивости к воздействию химических и физических факторов спорам сибирской язвы. Для определения эффективности фунгицидного действия консервантов использовали *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, дрожжи – родов *Rhodotora*, *Torulopsis*, *Saccaromyces*.

Для культивирования микроорганизмов применяли мясопептонный агар (МПА), среду Эндо, среду Сабуро.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали обратную зависимость между основными величинами качества воды – органическим углеродом и азотом аммиака регенерированной из мочи воды при некоторых значениях рН мочи. Органический углерод снижался при уменьшении величины рН исходной мочи с 6 до 5 ед. В диапазоне рН от 5 до 3 ед. органический углерод имел минимальное значение, а при рН менее 3 ед. резко возрастал. По содержанию азота аммиака в регенерированной воде наблюдалось снижение его количества при уменьшении величины рН мочи.

**Сроки начала роста различных видов микрофлоры в зависимости от величины активной реакции pH мочи, создаваемой ортофосфорной кислотой**

pH мочи	Вид бактерий	1-е сутки	10-е сутки	30-е сутки	90-е сутки	180-е сутки	270-е сутки	365-е сутки
1	Бактерии.	–	–	–	–	–	–	–
	Дрожжи.	–	–	–	–	–	–	–
	Микроскопические грибы	–	–	–	–	–	–	–
2	Бактерии.	–	–	–	–	–	+	+
	Дрожжи.	–	–	–	–	–	+	+
	Микроскопические грибы	–	–	–	–	–	+	+
3	Бактерии.	–	–	–	–	+	+	+
	Дрожжи.	–	–	–	–	+	+	+
	Микроскопические грибы	–	–	–	–	+	+	+
4	Бактерии.	–	–	–	+	+	+	+
	Дрожжи.	–	+	+	+	+	+	+
	Микроскопические грибы	–	–	–	+	+	+	+
5	Бактерии.	+	+	+	+	+	+	+
	Дрожжи.	+	+	+	+	+	+	+
	Микроскопические грибы	–	–	–	+	+	+	+
6 Без консерванта	Бактерии.	+	+	+	+	+	+	+
	Дрожжи.	–	–	–	–	–	–	–
	Микроскопические грибы	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. «–» – отсутствие роста; «+» – наличие роста.

Значимость экспериментальных результатов состояла в том, что впервые был предложен и разработан нетоксичный консервант мочи, используемый при регенерации воды из мочи на основе ортофосфорной кислоты. В состав консерванта мочи входили 3 окислителя, используемые поочередно, через 1–2 мес: окись хрома ( $\text{CrO}_3$ ), марганцовокислый калий ( $\text{KMnO}_4$ ), бихромат калия ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ).

Учитывая установленную зависимость между величинами органического углерода и азота аммиака, а также подавление роста бактерий, дрожжей, грибов до 3 мес, было предложено использовать мочу с pH = 3 ед., при которой нормативы всех показателей не превышали ГОСТ 5084-95 на питьевую воду.

Сроки начала роста различных видов микрофлоры в зависимости от величины активной реакции pH мочи, создаваемой консервантом – ортофосфорной кислотой, представлены в табл. 1. Кислая реакция исходной мочи, создаваемая консервантом, оказывала существенное влияние на количественный и качественный состав микрофлоры, подавляя в ней дрожжи, микроскопические грибы (табл. 1). При активной реакции среды pH = 5 ед. замедлялось размножение бактерий в 1-е сутки. Активная реакция мочи с pH = 4 ед. подавляла рост бактерий в 1-е сутки, и моча оставалась обеззараженной в течение 1 мес. Дальнейшее понижение pH = 3 ед. создавало хороший консервирующий эффект в отношении бактерий, дрожжей, микроскопических грибов до 3 мес, pH = 2 ед. – до 6 мес, pH = 1 ед. – до года. Подкисление мочи обеспечивало благоприятные условия развития в ней дрожжей, бурный

рост которых отмечался через 10 сут хранения при pH = 4–5 ед. Выделялись главным образом дрожжи родов *Rhodotor*, *Torulopsis*, *Saccharomyces* (см. табл. 1). В подкисленной моче создавались также благоприятные условия для роста и развития микроскопических грибов в основном *Penicillium* и *Aspergillus niger*.

Характеристики регенерированной воды из мочи с консервантом на основе ортофосфорной кислоты с различными окислителями представлены в табл. 2–7. Для сравнения результатов регенерированной воды (дистиллята) из мочи с консервантом на основе ортофосфорной кислоты были проведены исследования с 3 окислителями: окисью хрома ( $\text{CrO}_3$ ), марганцовокислым калием ( $\text{KMnO}_4$ ), бихроматом калия ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ). Кроме того, были получены основные характеристики воды (дистиллята) из свежей мочи без консерванта, собранной в обеззараженном боксе. Через 2 ч в дистилляте мочи были определены органический углерод дистиллята – 4,3–4,5 мг/дм<sup>3</sup> при нормативе 25 мг/дм<sup>3</sup>; азот аммиака – 4,6–4,9 мг/дм<sup>3</sup> при нормативе 2 мг/дм<sup>3</sup>. Моча без консерванта в течение 10 сут зарастала микрофлорой, и к 10-м суткам органический углерод составлял 181 мг/дм<sup>3</sup>, азот аммиака – 234 мг/дм<sup>3</sup> (см. табл. 2).

Качество дистиллята, полученного из мочи с pH = 3 ед. с консервантом ортофосфорная кислота без окислителя, характеризовалось содержанием органического углерода –  $6,37 \pm 0,1$ , азотом аммиака – 0,9 мг/дм<sup>3</sup> (см. табл. 3). Для сравнения: при определении качества получаемой регенерированной

Таблица 2

**Качество получаемой воды (дистиллята) из 10-суточной мочи без использования консерванта**

Показатели	Единицы измерения	Норматив ГОСТ Р 50804-95	Характеристика дистиллята, получаемого из неконсервированной мочи
Водородный показатель, pH	Ед. pH	5,5–9,0	9,88 ± 0,01
Мутность	мг/дм <sup>3</sup>	1,5	0,2 ± 0,02
Цветность	градусы	20	7,8 ± 0,4
Запах	баллы	2	0
Жесткость общая	мг.экв/дм <sup>3</sup>	7,0	0,24 ± 0,02
Содержание кальция (Ca)	мг /дм <sup>3</sup>	0–100	3,2 ± 0,32
Содержание магния (Mg)	мг /дм <sup>3</sup>	3,85	0,9 ± 0,22
Содержание сульфатов (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	мг/дм <sup>3</sup>	250	13,1 ± 2,38
Содержание хлоридов (Cl)	мг/дм <sup>3</sup>	250	3,0 ± 0,75
Содержание азота аммиака	мг/дм <sup>3</sup>	2,0	234 ± 23,4
Содержание нитритов (по NO <sub>2</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	0,05	3,3 ± 0,025
Содержание нитратов (по NO <sub>3</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	45	0,0
Содержание органического углерода	мг/дм <sup>3</sup>	25	181 ± 5,41
Содержание неорганического углерода	–	–	37,3 ± 1,19
Химическое потребление кислорода (пермангантная окисляемость)	мг O <sub>2</sub> / л	5,0	6,5
Электропроводность	мкСм/см	750	
Общее количество бактерий	КОЕ/дм <sup>3</sup>	100	55

Таблица 3

**Качество дистиллята, полученного из мочи с консервантом  
(ортофосфорная кислота без окислителя), pH = 3 ед.**

Показатели	Единицы измерения	Норматив ГОСТ Р 50804-95	Характеристика дистиллята, получаемого из консервированной мочи без окислителя
Водородный показатель, pH	Ед. pH	5,5–9,0	6,1 ± 0,06
Мутность	мг/дм <sup>3</sup>	1,5	0,45 ± 0,01
Цветность	градусы	20	9,0
Запах	баллы	2	0
Жесткость общая	мг.экв/дм <sup>3</sup>	7,0	0,12 ± 0,2
Содержание кальция (Ca)	мг /дм <sup>3</sup>	0-100	0,8 ± 0,006
Содержание магния (Mg)	мг /дм <sup>3</sup>	3,85	0,97 ± 0,01
Содержание сульфатов (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	мг /дм <sup>3</sup>	250	13,1 ± 2,7
Содержание хлоридов (Cl)	мг/дм <sup>3</sup>	250	3,6 ± 0,08
Содержание азота аммиака	мг/дм <sup>3</sup>	2,0	0,9 ± 0,03
Содержание нитритов (по NO <sub>2</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	0,05	0,03 ± 0,01
Содержание нитратов (по NO <sub>3</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	45	0
Содержание органического углерода	мг/дм <sup>3</sup>	25	6,37 ± 0,1
Содержание неорганического углерода	–	–	4,8 ± 0,02
Химическое потребление кислорода (пермангантная окисляемость)	мгO <sub>2</sub> / л	5,0	
Электропроводность	мкСм/см	750	20
Общее количество бактерий	КОЕ/дм <sup>3</sup>	100	35

Таблица 4

**Качество дистиллята, полученного из мочи с консервантом  
(H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> – 44,3 %, CrO<sub>3</sub> – 11 %, H<sub>2</sub>O – 44,7 %), pH = 3 ед.**

Показатели	Единицы измерения	Норматив ГОСТ Р 50804-95 (не более)	Характеристика дистиллята, полученного из консервированной мочи
Водородный показатель, pH	Ед. pH	5,5–9,0	5,5 ± 0,03
Мутность	мг/дм <sup>3</sup>	1,5	0,6 ± 0,06
Цветность	градусы	20	8,0 ± 0,4
Запах	баллы	2	0
Жесткость общая	мг.экв/дм <sup>3</sup>	7,0	0,24 ± 0,02
Содержание кальция (Ca)	мг/дм <sup>3</sup>	0–100	4,0 ± 0,04
Содержание магния (Mg)	мг/дм <sup>3</sup>	3,85	0,5 ± 0,25
Содержание сульфатов (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	мг/дм <sup>3</sup>	250	13,2 ± 2,4
Содержание хлоридов (Cl)	мг/дм <sup>3</sup>	250	5,6 ± 1,14
Содержание азота аммиака	мг/дм <sup>3</sup>	2,0	0,49 ± 0,05
Содержание нитритов (по NO <sub>2</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	0,05	0,0
Содержание нитратов (по NO <sub>3</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	45	0,0
Содержание органического углерода	мг/дм <sup>3</sup>	25	18,6 ± 0,56
Содержание неорганического углерода	–	–	6,37 ± 0,1
Электропроводность	мкСм/см	750	143
Общее количество бактерий	КОЕ/дм <sup>3</sup>	100	35

Таблица 5

**Качество дистиллята, полученного из мочи с консервантом  
(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – 44,3 %, CrO<sub>3</sub> – 11 %, H<sub>2</sub>O – 44,7 %), pH = 3 ед.**

Показатели	Единицы измерения	Норматив ГОСТ Р 50804-95 (не более)	Характеристика дистиллята, полученного из консервированной мочи
Водородный показатель, pH	Ед. pH	5,5–9,0	5,7 ± 0,04
Мутность	мг/дм <sup>3</sup>	1,5	0,07 ± 0,007
Цветность	градусы	20	10
Запах	баллы	2	0
Жесткость общая	мг.экв/дм <sup>3</sup>	7,0	0,14 ± 0,01
Содержание кальция (Ca)	мг/дм <sup>3</sup>	0–100	0,08 ± 0,008
Содержание магния (Mg)	мг/дм <sup>3</sup>	3,85	1,2 ± 0,03
Содержание сульфатов (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	мг/дм <sup>3</sup>	250	13,9 ± 2,78
Содержание хлоридов (Cl)	мг/дм <sup>3</sup>	250	3,1 ± 0,774
Содержание азота аммиака	мг/дм <sup>3</sup>	2,0	1,7 ± 0,08
Содержание нитритов (по NO <sub>2</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	0,05	0,02 ± 0,01
Содержание нитратов (по NO <sub>3</sub> )	мг/дм <sup>3</sup>	45	0,0
Содержание органического углерода	мг/дм <sup>3</sup>	25	16,4 ± 0,49
Содержание неорганического углерода	–	–	26 ± 0,08
Химическое потребление кислорода (пермангантная окисляемость)	мгО <sub>2</sub> / л	50	8,7
Электропроводность	мкСм/см	750	143
Общее количество бактерий	КОЕ/дм <sup>3</sup>	100	45

воды из мочи с pH = 3 ед. с консервантом на основе ортофосфорной кислоты с окислителем CrO<sub>3</sub> содержание органического углерода составляло 18,6 ± 0,56, азота аммиака – 0,49 ± 0,05 мг/дм<sup>3</sup> (см. табл. 4).

Качество получаемой воды (дистиллята) из мочи с pH = 3 ед. с консервантом Патнема (ядовитой

серной кислотой с окисью хрома) характеризовалось содержанием органического углерода – 16,4 мг/дм<sup>3</sup>, азота аммиака – 1,7 ± 0,08 (см. табл. 5).

Качество дистиллята, полученного из свежей мочи (pH = 3 ед.) с консервантом ортофосфорная кислота с окислителем марганцовокислым калием, характеризовалось содержанием органического

Таблица 6

**Качество дистиллята, полученного из мочи с консервантом  
( $H_3PO_4$  – 37,5 %,  $KMnO_4$  – 2,5 %,  $H_2O$  – 60 %), pH = 3 ед.**

Показатели	Единицы измерения	Норматив ГОСТ Р 5084-95	Характеристика дистиллята, получаемого из консервированной мочи
Водородный показатель, pH	Ед. pH	5,5–9,0	5,8 ± 0,05
Цветность	градусы	20,0	1,0
Мутность	мг/дм <sup>3</sup>	1,5	0,45 ± 0,04
Запах	балл	2,0	0
Жесткость общая	мг-экв/дм <sup>3</sup>	7,0	0,01 ± 0,001
Содержание кальция (Ca)	мг/дм <sup>3</sup>	100,0	0,08 ± 0,008
Содержание магния (Mg)	мг/дм <sup>3</sup>	85,0	0,05 ± 0,01
Содержание хлоридов (Cl)	мг/дм <sup>3</sup>	250,0	2,8 ± 0,74
Содержание сульфатов ( $SO_4^{2-}$ )	мг/дм <sup>3</sup>	250,0	12,5 ± 2,5
Содержание азота аммиака	мг/дм <sup>3</sup>	2,0	0,35 ± 0,07
Содержание нитритов (по $NO_2$ )	мг/дм <sup>3</sup>	3,3	0,024 ± 0,02
Содержание нитратов (по $NO_3$ )	мг/дм <sup>3</sup>	45,0	0,0
Электропроводность	мкСм/см	750,0	21
Содержание органического углерода	мг/дм <sup>3</sup>	25,0	3,84 ± 0,09
Содержание неорганического углерода	–	–	1,89 ± 0,06
Общее количество микробов	м.т./см <sup>3</sup>	100,0	40

Таблица 7

**Качество дистиллята, полученного из мочи с консервантом  
( $H_3PO_4$  – 37 %,  $K_2Cr_2O_7$  – 13 %,  $H_2O$  – 50 %), pH = 3 ед.**

Показатели	Единицы измерения	Норматив ГОСТ Р 5084-95	Характеристика дистиллята, получаемого из консервированной мочи
Водородный показатель, pH	Ед. pH	5,5–9,0	5,8 ± 0,05
Цветность	градусы	20,0	8,0 ± 0,4
Мутность	мг/дм <sup>3</sup>	1,5	0,06 ± 0,01
Запах	балл	2,0	0
Жесткость общая	мг-экв/дм <sup>3</sup>	7,0	0,16 ± 0,02
Содержание кальция (Ca)	мг/дм <sup>3</sup>	100,0	0,07 ± 0,01
Содержание магния (Mg)	мг/дм <sup>3</sup>	85,0	1,3 ± 0,32
Содержание хлоридов (Cl)	мг/дм <sup>3</sup>	250,0	2,9 ± 0,72
Содержание сульфатов ( $SO_4^{2-}$ )	мг/дм <sup>3</sup>	250,0	12,9 ± 2,58
Содержание азота аммиака	мг/дм <sup>3</sup>	2,0	0,18 ± 0,05
Содержание нитритов (по $NO_2$ )	мг/дм <sup>3</sup>	3,3	0,03 ± 0,01
Содержание нитратов (по $NO_3$ )	мг/дм <sup>3</sup>	45,0	0,0
Электропроводность	мкСм/см	750,0	152,0 ± 3,8
Содержание органического углерода	мг/дм <sup>3</sup>	25,0	1,72 ± 0,08
Содержание неорганического углерода	–	–	1,05 ± 0,03
Общее количество микробов	м.т./см <sup>3</sup>	100,0	39,0

углерода – 3,84 ± 0,09 мг/дм<sup>3</sup>, содержанием азота аммиака – 0,35 ± 0,07 мг/дм<sup>3</sup> (см. табл. 6).

Качество получаемой воды (дистиллята) из свежей мочи (pH = 3 ед.) с ортофосфорной кислотой и окислителем бихроматом калия определялось содержанием органического углерода – 1,72 ± 0,08 мг/дм<sup>3</sup>, азота аммиака – 0,18 ± 0,05 мг/дм<sup>3</sup> (см. табл. 7).

В работе [12] авторами введен термин «технология» жизнеобеспечения экипажа в межпланетных полетах, под которым следует понимать весь комплекс организационных, методических, технических решений, которые в конкретных условиях жизнедеятельности экипажа обеспечивают сохранность здоровья, работоспособности и выполнения заданной программы.

Сохранение здоровья экипажа в межпланетном полете в значительной мере определяется решением проблемы обеспечения микробиологической и химической безопасности газовой среды и питьевой воды, регенерированной из мочи. Для межпланетных экспедиций необходима разработка нового поколения СЖО, включая системы для регенерации воды из водосодержащих продуктов.

Для получения регенерированной воды из мочи необходимы малотоксичные средства обеззараживания. Наиболее химически сложным продуктом жизнедеятельности человека является моча. В ее составе у здоровых людей находится около 300 летучих соединений [13]. Среди них были идентифицированы кетоны, спирты, лактоны и др. Основным азотсодержащим соединением мочи является мочевины. На ее долю приходится 85–90 % общего азота. Многие летучие компоненты мочи являются потенциальными источниками загрязнения газовой среды и получаемой регенерированной воды. Наиболее значимыми по токсичности являются аммиак, кетоны, спирты, фенолы. Многие летучие газообразные вещества, попадая в атмосферу, трансформируются с образованием вторичных более токсичных веществ.

Определенные сложности возникают при очистке физико-химическими методами получаемого дистиллята от трудноудаляемых органических соединений, таких, как низкомолекулярные спирты: мочевины, метан. Известен способ очистки с использованием ионообменных смол и активированного угля. Однако этот способ не обеспечивает необходимую очистку получаемого конденсата мочи. Процессы ионного обмена, реализуемые на неподвижных слоях сорбентов, являются периодически из-за исчерпания обменной емкости ионообменных смол и активированных углей, что требует их замены или регенерации.

#### Выводы

1. Предложен и разработан нетоксичный консервант мочи, используемый при регенерации воды (дистиллята) из мочи на основе ортофосфорной кислоты. В состав консерванта мочи может входить один из 3 окислителей: окись хрома ( $\text{CrO}_3$ ), марганцовокислый калий ( $\text{KMnO}_4$ ), бихромат калия ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ).

2. Качество регенерированной воды (дистиллята) из мочи и консервирующие свойства тесно связаны с рН мочи, создаваемой консервантом.

3. Для получения воды из мочи, соответствующей нормативам ГОСТ Р 5084-95, необходимо иметь рН мочи в диапазоне 3–5 ед., но, исходя из того, что между основными величинами – бихроматной окисляемостью и азотом аммиака регенерированной воды – существует обратная зависимость,

целесообразно иметь мочу с рН = 3 ед., при которой физико-химический и микробиологический состав сохраняется до 3 мес.

4. Расход консерванта на основе ортофосфорной кислоты с окислителем  $\text{CrO}_3$  для получения в моче рН = 3 ед. составляет 8,20 мл/л; с окислителем  $\text{KMnO}_4$  – 8,35 мл/л;  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  – 6,83 мл/л.

5. Консервант, создающий в моче активную реакцию с рН = 3 ед., предотвращает химический гидролиз мочевины, являющейся основным поставщиком аммиака, так как фермент, расщепляющий мочевины (уреаза), имеет оптимум действия при рН = 7,5 ед.

6. При моче с рН = 3 ед. получаемая вода (дистиллят) методом испарения при 60 °С полностью не превышает норматив ГОСТ Р 5084-95, потому ресурс ионообменных смол и активированных углей в штатных условиях может быть более высоким.

7. Для дальних космических экспедиций разработана простая несложная технология получения воды (дистиллята) из мочи при минимальных энергетических и весовых характеристиках.

*Работа выполнена по разделу базовой темы РАН 3.3 «Исследование влияния обеззараживающих и консервирующих рецептур на качество регенерированной воды: разработка биолого-технического способа доочистки воды».*

#### Список литературы

1. Altnan P.J., Dittner D.S. Blood and other fluids ASDTR 61-1991. Aerospace Medical. 1961.
2. Piccolo G. An automated luciferase assay of bacteria in urea // NASA –TM-X 65521 T 71-25035. 1971. P. 24.
3. Борщенко В.В. Изучение метода консервации мочи применительно к условиям космического полета // Проблемы космической биологии. М., 1971. Т. 16. С. 249–253.
4. Borschenko V.V. Study of urine conservation methods in space // Problems of space biology. Moscow, 1971. V. 16. P. 249–253.
5. Рогатина Л.Н. Консервация мочи в системе регенерации воды из нее // Там же. С. 173–177.
6. Rogatina P.N. Urine conservation within the water regeneration system // Ibid. P. 173–177.
7. Поддубная Л.Г. Влияние химических консервантов на интенсивность выделения некоторых газообразных токсичных веществ из хранящейся мочи // Там же. С. 170–173.
8. Poddubnaya L.G. Effect of preservatives on the intensity of the formation of toxic gases from stored urine // Ibid. P. 170–173.
9. Putnam D.F. Chemical aspect of urine distillation // Paper Am. Soc. Mech. Eng. 1965. № 246. 65 AV-24, P. 13.

7. Калина Г.П. Роль экологического фактора при решении некоторых токсикологических проблем // МЭИ. 1974. № 12. С. 56–58.

*Kalina G.P.* Role of ecological factor in the solution of problems of toxicology // MEI. 1974. № 12. P. 56–58.

8. Walrup L.D. Urine collection problems in the space program // The J. of Urol. 1970. V. 104. № 6. P. 898–901.

9. Нефедов Ю.Г., Залогуев С.Н. К проблеме обитаемости космических кораблей // Космическая биология и медицина. М., 1967. Т. 1. С. 30–35.

*Nefedov Yu.G., Zaloguev S.N.* Challenges of space ship habitation // Space biology and medicine. Moscow, 1967. V. 1. P. 30–35.

10. Нефедов Ю.Г., Залогуев С.Н. Современное состояние и перспективы гигиенического обеспечения пилотируемых космических полетов // Косм. биология и авиакосм. мед. 1981. Т. 15. № 2. С. 30–33.

*Nefedov Yu.G., Zaloguev S.N.* Contemporary condition and outlook on the hygienic support of manned space flight // Kosmicheskaya biologiya and aviakosmicheskaya meditsina. 1981. V. 15. № 2. P. 30–33.

11. Magana-Plazo J. Purification and biochemical characteristics of urease from *Proteus rettgeri* // Biochem. et Biophys. Acta. 1971. V. 242. № 1. P. 230–237.

12. Григорьев А.И., Дёмин Е.П. и др. Некоторые принципы организации жизнедеятельности экипажа марсианской экспедиции // Авиакосм. и экол. мед. 2002. Т. 36. № 3. С. 3–7.

*Grigoriev A.I., Demin E.P. et al.* Principles of life support for the Mars expedition // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2002. V. 36. № 3. P. 3–7.

13. Zlatkis A., Liebich A.M. Profile of volatile metabolites in human urine // Clin. Chem. 1971. V. 17. P. 592–594.

Поступила 23.01.2018

## METHOD OF URINE CONSERVATION FOR PRODUCING REGENERATED WATER WITH A PROSPECT OF APPLICATION IN LONG-DURATION SPACE MISSIONS

Nazarov N.M., Voronina M.A., Korotkova T.P.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2019. V. 53. № 4. P. 101–109

*The paper discusses development of a process to conserve urine for production of distillate with minimal concentrations of organic carbon and ammonia nitrogen.*

*Aboard the «Mir» station the urine preserving agent contained toxic sulfuric acid and chromium oxide.*

*Three novel nontoxic urine preservers suppress microbial growth and thus improve distillate quality by dint of orthophosphoric acid ( $H_3PO_4$ ) used in food industry as a drinking supplement. Different concentrations of preservers were tested in the process of regenerated water evaporation at 60 °C and subsequent condensation in the transporting airflow. The preservers contained the following 3 oxidizers by-turn added at 1 or 2 month intervals: chromium oxide ( $CrO_3$ ), potassium permanganate ( $KMnO_4$ ) and potassium bichromate ( $K_2Cr_2O_7$ ).*

*A reverse relationship was established between organic carbon and ammonia hydrogen as the key water quality indices and urine pH. Organic carbon decreased with reduction of initial urine pH from 6 to 5 units. The organic carbon content was minimal at pH in the range of 5 to 3 and increased sharply at pH lower than 3. Ammonia nitrogen in regenerated water decreased with urine pH reduction.*

*In view of this relationship, urine pH should be reduced to 3 to ensure the regenerated water compliance with the potable water quality standard defined in document GOST 5084-95.*

*Key words: orthophosphoric acid, urine, regenerated water, low-temperature evaporation, life support system, ammonia.*

Редколлегия журнала сердечно поздравляет  
с юбилейными датами сотрудников ИМБП:

*Богомолова Валерия Васильевича*

*Васильеву Валентину Федоровну*

*Денисова Сергея Леонидовича*

*Козлову Марию Егоровну*

*Козлову Нину Михайловну*

*Столбова Вадима Федоровича*

*Шарову Анну Петровну*

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!