

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

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1967 ГОДУ

С 1967 по 1974 г. назывался «Космическая биология и медицина»,
с 1974 по 1991 г. – «Космическая биология и авиакосмическая медицина»,
с 1991 г. по настоящее время – «Авиакосмическая и экологическая медицина»

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ
ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук»

**Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати 28.02.1995,
рег. № 01072, лицензия ИД № 05859 от 18.09.2001 г.**

© Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, 2020
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2020

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

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

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

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

Сдано в набор 01.06.2020
Подписано в печать 17.06.2020
Формат 60 × 84 1/8
Гарнитура Tahoma
Печать офсетная
Усл. печ. л. 11,39
Тираж 200 экз
Заказ № 105

Отпечатано в типографии ООО ИПЦ «Научная книга»
Адрес: 394026, г. Воронеж, Московский пр-т, 11/5

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Мухамедиева Л.Н., Царьков Д.С., Озеров Д.С., Григорьев Г.Ю., Лагутин А.С., Набиев Ш.Ш., Васильев А.А., Малашевич С.В., Ставровский Д.Б. Биомаркеры оксидативного стресса в выдыхаемом воздухе здорового человека и перспективные методы их анализа в условиях космического полета

5

Mukhamedieva L.N., Tsarkov D.S., Ozerov D.S., Grigoriev G.Yu., Lagutin A.S., Nabiev Sh.Sh., Vasiliev A.A., Malashevich S.V., Stavrovsky D.B. Oxidative stress biomarkers in expired air of healthy humans and promising techniques of their analysis during space flight

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Богомолов В.В., Поляков А.В., Мацнев Э.И., Попова И.И., Ковачевич И.В., Алферова И.В., Репенкова Л.Г., Сигалева Е.Э. Диагностика и лечение заболеваний ЛОР-органов у российских космонавтов в полетах на орбитальной станции «Мир» и МКС

22

Bogomolov V.V., Polyakov A.V., Matsnev E.I., Popova I.I., Kovachevich I.V., Alferova I.V., Repenkova L.G., Sigaleva E.E. Diagnostics and treatment of ENT diseases in Russian cosmonauts during missions to the orbital station Mir and ISS

Гущин В.И., Швед Д.М., Юсупова А.К., Суполкина Н.С., Чекалина А.И., Савинкина А.О., Лебедева С.А. Влияние моделируемых факторов межпланетного полета на автономизацию коммуникации изолированного международного гетерогендерного экипажа

28

Guschin V.I., Shved D.M., Yusupova A.K., Supolkina N.S., Chekalina A.I., Savinkina A.O., Lebedeva S.A. Effect of modeled exploration mission factors on communication autonomy in an isolated multinational mixed-gender crew

Федяй С.О., Швед Д.М., Гущин В.И., Кузнецова П.Г., Поляков А.В., Носовский А.М., Поздняков С.В., Ниязов А.Р. Динамика двигательной и речевой активности испытуемых в условиях 120-суточной изоляции в эксперименте «SIRIUS-19»

36

Fedyai S.O., Shved D.M., Guschin V.I., Kuznetsova P.G., Polyakov A.V., Nosovsky A.M., Pozdnyakov S.V., Niyazov A.R. Dynamics of motor and verbal activity of test-subjects in 120-day isolation study SIRIUS-19

Кальманов А.С., Счастливец Д.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А. ЭЭГ-реакции операторов на измененный распорядок сна – бодрствования и 21-суточное пребывание в условиях изоляции

42

Kalmanov A.S., Shchastlivtseva D.V., Kotrovskaya T.I., Bubeev Yu.A. EEG-reactions in human operators to a modified sleep – wake schedule and 21-day stay in isolation

Ильин В.К., Усанова Н.А., Комиссарова Д.В., Шеф К.А., Агуреев А.Н., Каспранский Р.Р., Каспранский Р.Р., Морозова Ю.А., Сахарова А.В., Носовский А.М. Сочетанное использование напитков брожения на основе сахаромыцет и пробиотических и аутопробиотических препаратов для обеспечения нормализации микрофлоры человека в изоляционном эксперименте («SIRIUS-18/19»)

49

Ilyin V.K., Usanova N.A., Komissarova D.V., Shef K.A., Agureev A.N., Kaspransky R.R., Kaspransky R.R., Morozova Yu.A., Sakharova A.V., Nosovsky A.M. Combined use of fermentation beverages based on saccharomycets and probiotic and autoprobiotic preparations for normalizing human microflora in isolation study SIRIUS-18/19

- Хоменко М.Н., Бухтияров И.В., Малащук Л.С. 54 *Khomenko M.N., Bukhtiyarov I.V., Malashchuk L.S.* Переносимость и адаптационно-компенсаторные реакции организма человека при действии больших по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок направления «голова – таз» (+Gz) Tolerance and adaptative/compensatory reactions of the human body to +Gz loads (head-to-pelvis direction) of high level, duration and onset rate
- Солонин Ю.Г., Марков А.Л., Бойко Е.Р. 63 *Solonin Yu.G., Markov A.L., Boiko E.R.* Результаты лонгитудинального наблюдения за физиологическим статусом мужчин-северян Results of longitudinal observation of the physiological status of male Northerners
- Вильчинская Н.А., Парамонова И.И., Немировская Т.Л., Ломоносова Ю.Н., Шенкман Б.С. 70 *Vilchinskaya N.A., Paramonova I.I., Nemirovskaya T.L., Lomonosova Yu.N., Shenkman B.S.* Экспрессия интерлейкина-6 в камбаловидной мышце крысы в условиях функциональной разгрузки: динамика процесса и роль кальциевых каналов L-типа Interleukin-6 expression in rat's muscle soleus during functional unloading: dynamics of the process and role of L-type calcium channels
- Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., Яснецов В.В. 79 *Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V.* Действие комбинаций мелатонина с производными 3-гидроксипиридина на нейроны медиального вестибулярного ядра у животных Effect of melatonin combinations with 3-hydroxypyridine derivatives on neurons of the medial vestibular nuclei in animals
- Хижняк С.В., Петрушкина С.А., Чернов В.Е., Ушакова С.А., Тихомиров А.А. 84 *Khizhnyak S.V., Petrushkina S.A., Chernov V.E., Ushakova S.A., Tikhomirov A.A.* Автохтонное микробное сообщество как потенциальный источник штаммов-антагонистов для биологической борьбы с фузариозом пшеницы в биолого-технических системах жизнеобеспечения Autochthonous microbial cenosis as a potential source of antagonistic strains for biological struggle against wheat Fusarium in biotechnical life support systems

Краткие сообщения

Brief Communications

- Артамонов А.А. 92 *Artamonov A.A.* Нейтроны в атмосфере Земли Neutrons in the atmosphere of Earth

Некролог

Necrology

- Баевский Роман Маркович 95 *Baevsky Roman Markovich*
- Самарин Григорий Иванович 97 *Samarin Grigory Ivanovich*

ОБЗОРЫ

УДК 535.34+621.373.826

БИОМАРКЕРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ИХ АНАЛИЗА В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Мухамедиева Л.Н.¹, Царьков Д.С.¹, Озеров Д.С.¹, Григорьев Г.Ю.², Лагутин А.С.²,
Набиев Ш.Ш.², Васильев А.А.², Малашевич С.В.³, Ставровский Д.Б.^{2,4}

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

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

³Московский физико-технический институт (Государственный университет), г. Долгопрудный, Московская область

⁴Институт общей физики им А.М. Прохорова РАН, Москва

E-mail: mityachan@gmail.com

Представлены результаты экспериментов по детектированию маркеров окислительного стресса (перекисного окисления липидов) в выдыхаемом воздухе здорового человека с использованием метода хромато-масс-спектрометрии для отработки возможности детектирования окислительного стресса в условиях космического полета. Подробно описан и проанализирован состав нового перспективного варианта аналитического комплекса на основе современных диодных и квантово-каскадных лазеров для прецизионного контроля химического состава выдыхаемого человеком воздуха. Для обеспечения перекрытия номенклатуры детектируемых веществ в составе выдыхаемого воздуха по особо важным соединениям предложено одновременное использование нескольких вариантов газоанализаторов, работа которых основана на различных физических принципах. Внедрение такой системы позволит анализировать широкий спектр веществ и обеспечит оперативный (в режиме online) прецизионный анализ химического состава выдыхаемого воздуха в период физиологической адаптации к условиям космического полета.

Ключевые слова: выдыхаемый воздух, биомаркеры, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс, хромато-масс-спектрометрия, ИК-лазерная спектроскопия.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 5–21.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-5-21

Высококчувствительный анализ газообразных молекул-биомаркеров, образующихся в процессе жизнедеятельности живых организмов, является одним из быстро развивающихся методов диагностики метаболических процессов для оценки неблагоприятного эффекта воздействия факторов окружающей среды [1]. Наиболее привлекательной стороной экспресс-диагностики, в основе которой лежит прецизионный анализ химического состава выдыхаемого

человеком воздуха, является возможность неинвазивного исследования функционального состояния человека в режиме реального времени [2, 3].

Молекулярный состав выдыхаемого человеком воздуха является сложной смесью летучих соединений [3, 4] и включает основные компоненты: 78,47 % N₂, 16,28 % O₂, 4,32 % CO₂, 0,91 % инертных газов (цифры приведены в перерасчете на сухой воздух, т.е. за вычетом паров воды, которыми всегда насыщен выдыхаемый воздух), а также не менее 600 летучих соединений [5, 6], метаболитов, в следовых количествах, которые представляют собой конечные продукты обмена, измеряемые в мг/м³: аммиак и аминосоединения – 0,53 ± 0,05, оксид углерода – 9,63 ± 1,23, ацетон – 0,35 ± 0,10, этанол – 0,86 ± 0,20 и т.д.) и молекулярные клеточные метаболиты, измеряемые в 0,1 ppb, суммарная доля которых в выдыхаемом воздухе составляет ~0,02 % об. [7, 8] и которые, как и кровь, содержат информацию о функциональном состоянии организма [9, 10].

С увеличением длительности пребывания человека в космическом полете (КП) и осуществлением в перспективе межпланетных миссий неинвазивные методы интегральной оценки физиологического состояния человека в реальном времени составят основу космической медицины [2].

Одним из важнейших шагов в этом направлении является создание медицинской технологии, основанной на исследовании низкомолекулярных летучих метаболитов – биомаркеров перекисного окисления липидов в выдыхаемом воздухе человека в период физиологической адаптации к условиям КП [11].

Определение следовых количеств газов-метаболитов в воздушной среде относится к одной из наиболее сложных аналитических задач, что в первую очередь связано с предельно низкими концентрациями исследуемых молекул в составе выдоха.

Наиболее известными биомаркерами активности окислительных процессов в организме, детектируемых в выдыхаемом воздухе человека, являются алифатические углеводороды, такие, как этан и пентан, которые генерируются эндогенно и продуцируются АФК-опосредованным перекисным окислением липидов N-3 и N-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [12] в цитоплазматических мембранах клеток человека. Этан и пентан используются в качестве чувствительных и прямых индикаторов перекисного окисления липидов (ПОЛ) как *in vitro*, так и *in vivo* у здорового человека [13, 14].

Однако индикация пентана в выдыхаемом воздухе представляет определенные сложности ввиду низких концентраций в выдохе человека, обусловленных в основном активной метаболизацией вещества в печени [15] и выходом на хроматограмме в одно время удерживания с изопреном [14].

Исследованиями информативности пентана для оценки активности ПОЛ [16] было показано, что большинство здоровых людей не выделяют пентан с выдыхаемым воздухом. Системные исследования пентана в выдыхаемом воздухе с определением альвеолярного градиента (выдыхаемый воздух – воздух помещения) позволили разделить здоровых обследованных на 3 группы: «пассивные эквиваленты» (большинство), «метаболизаторы» и «производители» пентана [12].

В то же время установление прямой, линейной зависимости между возрастом человека и животных и концентрацией пентана в выдохе подтверждает гипотезу о взаимосвязи старения организма с активизацией процессов ПОЛ, которая отражает увеличение продукции свободных радикалов и/или снижение механизмов антиоксидантной защиты [17].

Наблюдаемая взаимосвязь увеличения концентрации пентана в выдыхаемом воздухе и старения организма подтверждается исследованиями, в которых показано нарастание малондиальдегида (МДА) плазмы и других индексов перекисного окисления липидов, с увеличением возраста [13].

Низкие концентрации обнаружения и большая изменчивость концентраций пентана и этана в выдыхаемом воздухе человека показали, что для регистрации активности ПОЛ в реальном времени и проведения длительного и непрерывного мониторинга необходим поиск биомаркеров, которые образуются в ходе сложного метаболического процесса, характерного для активности ПОЛ в более значимых концентрациях [18, 19].

Молекулярные метаболиты – биомаркеры окислительного стресса в выдыхаемом воздухе здорового человека

Внедрение в практику высокочувствительного (на уровне ppb) метода анализа хромато-масс-спектрометрии (ХМС) позволило значительно расширить

спектр органических соединений в выдыхаемом воздухе человека. Так, в настоящее время в выдыхаемом воздухе человека описано до 107 представителей алканов (C_4 - C_{20}) и их моно- и диметилированных производных, каждый из которых может являться маркером свободнорадикальной декомпозиции полиненасыщенных жирных кислот в цитоплазматических мембранах клеток при моделировании окислительного стресса [16, 17, 20–22] (табл. 1).

Одним из методов оценки напряженности окислительных процессов в организме является анализ динамики концентраций отдельных летучих органических соединений либо определение суммы концентраций веществ. Показана информативность использования показателя ВМАС, учитывающего сумму алканов C_4 - C_{20} и их монометилированных производных, определение которого повышает возможность ранней диагностики окислительного напряжения в организме человека [16, 17]. Особый интерес для разработки медицинской технологии для космических исследований представляют данные работы [22], в которой показан быстрый эффект увеличения в выдыхаемом воздухе обследованных содержания изопрена, фурана, ацетонитрила, этана и пентана при изменении положения тела человека, с максимальными концентрациями веществ в положении лежа.

В наших исследованиях [21, 23] для разработки биосенсорной технологии, наряду с этаном и пентаном, проводилась идентификация возможно полного спектра низкомолекулярных метаболитов: алканов и их моно- и диметилированных производных, метилированных альдегидов и кетонов. При моделировании окислительного стресса (дыхание 100%-ным кислородом при атмосферном давлении в течение 1 ч), обследовано 16 мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, которые предварительно прошли медицинское обследование и дали Информированное согласие на участие в исследованиях. Исследования были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 395 от 27.05.2015 г.). Все обследованные завершили исследование без побочных эффектов.

Пробы выдыхаемого воздуха отбирались до (фон) и по окончании гипероксигенации в мешки из нейтрального полимерного материала объемом 5 л, контролируя CO_2 на комплексе Охусон Pro фирмы Jaeger-VITASYS (Германия). Пробы концентрировали на сорбционные трубки фирмы Gerstel (Германия) – по 2 трубки на каждую точку отбора: 1 трубка с сорбентом Tenax TA и 1 трубка с сорбентом Tenax/Carboxene. Ввод образцов в газовый хроматограф-масс-спектрометр (ГХ-МС) проводили через термодесорбер TDS3 (Gerstel, Германия), поток газоносителя составлял 50 мл/мин, температура поднималась с начальной температуры 25 °C до 250 °C

Таблица 1

Биомаркеры активности ПОЛ в выдыхаемом воздухе здорового человека при моделировании оксидативного стресса

№	Молекула	Химическая формула	CAS №	Моделируемый окислительный стресс	Ссылка
1	Этан	C_2H_6	74-84-0	Нормобарическая оксигенация 30 мин, 28 % O_2	[16, 17]
2	Гептан	C_7H_{16}	142-82-5		
3	Пропан	C_3H_8	74-98-6		
4	2-метилпропан	C_4H_{10}	75-28-5		
5	3-метилгексан	C_7H_{16}	589-34-4		
6	2-метилгексан	C_7H_{16}	591-76-4		
7	3-метилтридекан	$C_{11}H_{24}$	13151-34-3		
8, 9	3-метилундекан	$C_{12}H_{26}$	1002-43-3		
10	5-метилнонан	$C_{10}H_{22}$	5911-04-6		
11	Бутан	C_4H_{10}	106-97-8		
12	Этан	C_2H_6	74-84-0	Нормобарическая оксигенация 100 % O_2 (1 ч)	[20]
13	Пропан	C_3H_8	74-98-6		
14	3-метилгексан	C_7H_{16}	589-34-4		
15	Гептанон-2	$C_7H_{14}O$	110-43-0		
16	Гексановая кислота	$C_6H_{12}O_2$	142-62-1		
17	2-метилпропен	C_3H_6	115-11-7		
18	2-метилпропеналь	C_4H_6O	78-85-3		
19	Изопрен	C_5H_8	78-79-5	Гипоксия 5 мин, 21 % O_2 5 мин, 8 % O_2	[21]
20	2-пентанон	$C_5H_{10}O$	107-87-9		
21	Пентаналь	$C_5H_{10}O$	110-62-3		
22	3-метилгептан	C_8H_{18}	589-81-1		
23	2-гексанон	$C_6H_{12}O$	591-78-6		
24	2-циклопентен-1-он	C_5H_6O	930-30-3		
25	2-гептанон	$C_7H_{14}O$	110-43-0		
26	4-бутиролакон	$C_4H_6O_2$	96-48-0		
27	Изопрен	C_5H_8	78-79-5	Изменения положения тела, коррелирующие с изменением гемодинамики CO_2 в крови	[22]
28	Фуран	C_4H_4O	110-00-9		
29	Ацетонитрил	CH_3CN	75-05-8		

со скоростью 60 °С/мин (конечная температура держалась 4 мин в режиме без деления потока).

Хроматографические данные обрабатывались через Agilent MSD Chemstation Data Analysis Software (v.F.01.03.2357, Agilent Technologies, USA) с использованием библиотеки масс-спектров NIST14 (v.2.2, National Institute for Standards and Technology, США). Подтверждение идентификации метаболитов проводилось сравнением времени удерживания и масс-спектров метаболитов с соответствующими параметрами стандартов. Стандарты газов и чистых веществ были заказаны в Linde Gas Rus (Россия), Sigma-Aldrich (США), Merck KGaA (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась в пакете Statistica 8.0 (StatSoft, Inc) с использованием критерия Уилкоксона.

При анализе каждой пробы было идентифицировано до 50 летучих органических соединений (ЛОС), относящихся к различным классам химических веществ: алифатические углеводороды, спирты, арены, альдегиды, кислоты, кетоны и др. Из

общей группы идентифицированных веществ были выделены 13 веществ с высоким процентом (70 % и более) увеличения концентрации в выдыхаемом воздухе после дыхания кислородом. Для уточнения эндогенного происхождения детектированных ЛОС и исключения возможного влияния воздуха помещения на чистоту анализа был проведен статистический анализ динамики каждого вещества до и после кислородной нагрузки и сравнение с концентрациями веществ в воздухе помещения с использованием непараметрического теста Манна – Уитни.

Сравнительный анализ данных литературы и наших исследований (табл. 2) позволил установить перечень веществ, характерных для активности процессов перекисного окисления липидов и установить диапазон концентраций для разработки химико-аналитических технологий.

Для прецизионного анализа состава выдыхаемого воздуха необходимо использование инструментального метода, обладающего совокупностью определенных аналитических характеристик: чувствительность

Таблица 2

Основные метаболиты (ЛОС), в выдыхаемом воздухе здорового человека при нормобарической оксигенации (100 % O₂, 1 ч)

№	Соединение	Химическая формула	CAS №	Диапазон концентраций, мг/м ³	
				До дыхания	После дыхания
1	Изопрен	C ⁵ H ⁸	78-79-5	0,0098	0,4601
2	Этан	C ² H ⁶	74-84-0	0,0005	0,0107
3	Пропан	C ³ H ⁸	74-98-6	0,0111	0,1614
4	Бутан	C ⁴ H ¹⁰	106-97-8	0,0033	0,0535
5	Изобутан	C ⁴ H ¹⁰	75-28-5	0,0033	0,0535
6	Метилциклопентан	C ⁶ H ¹²	96-37-7	0,0001	0,0232
7	2-метилгексан	C ⁸ H ¹⁸	591-76-4	0,0002	0,0156
8	3-метилгексан	C ⁸ H ¹⁸	589-34-4	0,0003	0,0233
9	2-метилпентан	C ⁸ H ¹⁸	107-83-5	0,0001	0,0108
10	Гептанон-2	C ⁷ H ¹⁴ O	110-43-0	0,0008	0,0217
11	3-метилбутаналь	C ⁵ H ¹⁰ O	590-86-3	0,0004	0,0068
12	2-метилбутеналь-2	C ⁵ H ¹⁰ O	497-03-0	0,0001	0,0007
13	2-метилпропеналь	C ⁵ H ⁸ O	78-85-3	0,0004	0,0026

к концентрации детектируемых веществ должна лежать в пределах 0,1 ppm – 0,1 ppb при времени интегрирования 5–10 с; возможность прямого детектирования в пробе выдыхаемого воздуха без предварительного концентрирования (обогащения); высокая селективность, а также нечувствительность к содержанию в анализируемой пробе мешающих основных газовых составляющих атмосферы (H₂O, O₂, N₂, CO₂); достаточная универсальность и применимость как для детектирования отдельных молекулярных соединений, так и для одновременного многокомпонентного газового анализа [24–26].

Абсорбционные лазерные технологии: основные принципы и подходы

Указанным выше критериям в полной мере соответствует ряд технологий абсорбционной ИК-лазерной спектроскопии [27], из которых наиболее перспективными являются технологии анализа газового состава выдыхаемого воздуха с использованием перестраиваемых по частоте диодных (ДЛ) и квантово-каскадных (ККЛ) лазеров [28, 29]. Аналитические возможности этих технологий обусловлены редким сочетанием спектральных свойств ДЛ и ККЛ, среди основных преимуществ которых можно выделить следующие [29, 30]:

- высокая чувствительность, селективность и точность детектирования;
- возможность построения систем детектирования с большой длиной оптического пути (от нескольких десятков метров до нескольких километров) на основе многоходовых кювет;
- малые массогабаритные характеристики и низкое энергопотребление;

– быстрота получения количественной спектроскопической информации в режиме реального времени (единицы миллисекунд и менее).

Современные диодные и квантово-каскадные лазеры

В настоящее время в основе подавляющего большинства ДЛ лежит двойная гетероструктура (ДГС) [31]. Например, в системе Al_xGa_{1-x}As/GaAs/Al_xGa_{1-x}As активным слоем служит прямозонный полупроводник GaAs *p*-типа, заключенный между 2 широкозонными полупроводниками Al_xGa_{1-x}As. В этой структуре существуют 2 гетероперехода, один из которых (*p-n*) является инжектором электронов в активную область. Активная область GaAs обладает большим показателем преломления *n* по сравнению с Al_xGa_{1-x}As, что формирует в ней диэлектрический волновод, обеспечивающий эффективную локализацию фотонов. При наличии резонатора в подобной ДГС устанавливаются лазерные колебания [32].

Совершенствование технологий выращивания полупроводниковых структур привело к появлению лазеров с квантово-размерной активной областью в виде квантовых ям, квантовых нитей и квантовых точек [33]. Применение структур со сниженной размерностью позволяет значительно уменьшить пороговый ток, а размерное квантование состояний носителей заряда приводит к появлению дискретных подзон (квантовые ямы и нити) или уровней (квантовые точки). Основные параметры реализованных на сегодняшний день типов ДЛ, включая их достоинства и недостатки, достаточно подробно рассмотрены в работе [33].

Применительно к ряду задач, связанных с развитием технологий газового мониторинга, в последние годы стремительную популярность набирает новый тип полупроводниковых лазеров – ККЛ [34]. В отличие от ДЛ [32,33], ККЛ является униполярным полупроводниковым лазером, основанным на межподзонных переходах. Поэтому ККЛ формально не является ДЛ. В настоящее время реализованы различные схемы активной области ККЛ [35], в том числе с использованием квазиконтинуума в качестве лазерных уровней [36].

В технологиях ДЛ наиболее активно используются твердые растворы на основе соединений A^3B^5 и A^4B^6 [39], значительно реже используются лазеры на основе соединений A^2B^6 , работающие в видимом и ближнем ИК-диапазонах [33].

Современные перестраиваемые по частоте ДЛ с распределенной обратной связью (РОС ДЛ), с распределенными брэгговскими отражателями (РБО ДЛ) и волоконным выводом излучения полностью перекрывают ближний ИК-диапазон [37]. Лазеры на основе соединений A^3B^5 способны генерировать одномодовое излучение в области 0,6–3,5 мкм, при этом структуры на основе растворов AlGaAs, AlGaInP и GaInP перекрывают диапазон 0,6–0,9 мкм, а структуры на основе InGaAs и InGaAsP – диапазоны 0,9–1,1 мкм и 1,2–1,7 мкм. В спектральной области 1,7–3,5 мкм работают ДЛ на основе соединений GaInAsSb и InAsSbP. Имея относительно небольшой диапазон непрерывной перестройки (1,0–4,0 см⁻¹), современные ДЛ имеют узкую ширину линии генерации (~ 2–3 МГц), обеспечивающую высокое разрешение при измерениях поглощения различных газов.

Среди ККЛ наилучшую работоспособность продемонстрировали ККЛ на основе системы InGaAs/AlInAs/InP, генерирующие излучение в диапазоне 3–15 мкм. Ведутся интенсивные исследования сверхрешеток InAlAs/AlAs, пригодных для создания ККЛ в диапазоне 2–4 мкм, а также совершенствование различных схем длинноволновых ККЛ (12–16 мкм) [38].

В последнее время ККЛ, излучающие в среднем ИК-диапазоне, стали активно привлекаться для анализа множества клинически значимых образцов, включая состав выдыхаемого воздуха, мочу, кровь, интерстициальную жидкость, биопсию и др. [39]. Для этих целей обычно применяются ККЛ, в которых используются 3 наиболее распространенных типа лазерных резонаторов: Фабри – Перо (Fabry – Perot quantum cascade lasers, FP QCL), распределенная обратная связь (distributed feedback quantum cascade lasers, DFB QCL) и внешняя резонаторная полость (external cavity quantum cascade lasers, EC QCL) (рис. 1). Диапазоны перестройки FP QCL и DFB QCL сравнимы с таковыми для РОС ДЛ и РБО ДЛ составляют 5,0–10,0 см⁻¹ и имеют ширину линии генерации ≤ 300 МГц [39, 40].

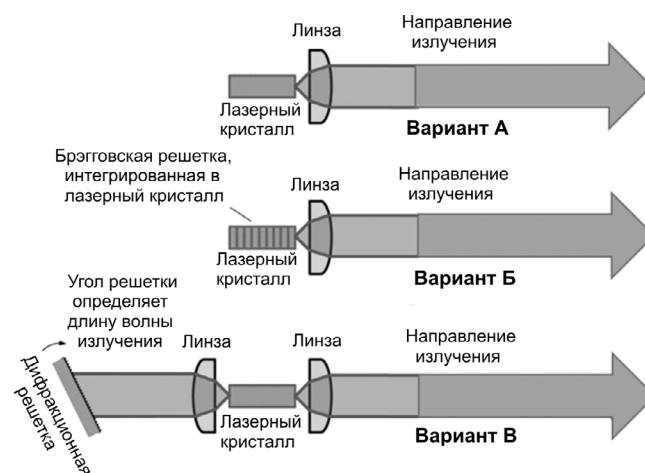


Рис. 1. Основные типы оптических резонаторов квантово-каскадных лазеров.

Вариант А – Фабри – Перо (FP QCL); вариант Б – распределенная обратная связь (DFB QCL); вариант В – внешняя дифракционная решетка (EC QCL)

Для обеспечения информативности анализа состава выдыхаемого воздуха необходима перестройка в широком диапазоне частот (до 400 см⁻¹) [40]. Для этого применяются EC QCL, вторым зеркалом которой является дифракционная решетка (см. рис. 1, вариант В). Конструкция такого лазера предполагает наличие лазерного кристалла с широким контуром усиления, одна из граней которого обладает низким коэффициентом отражения. Вторая грань кристалла, имеющая высокий коэффициент отражения, является одним из зеркал резонатора. Излучение, выходящее через грань с низким коэффициентом отражения, отражается обратно от дифракционной решетки, играющей роль второго зеркала оптического резонатора. Поворот дифракционной решетки позволяет сканировать частоту генерации лазера в пределах контура усиления.

Производителями данного класса оборудования являются компании Daylight Solutions (<https://www.daylightsolutions.com/home/technology/about-mid-ir-quantum-cascade-lasers>) и Alpes Lasers (www.alpeslasers.ch). Для измерения концентраций ряда необходимых молекул по отдельным колебательно-вращательным линиям поглощения полезными могут оказаться лазерные модули Hop-Free Mid-IR (Daylight Solutions) с узкой (<10 МГц) шириной линии генерации и областью перестройки ~100 см⁻¹. Альтернативным вариантом лазерной системы является разработка модуля с перестраиваемым внешним резонатором на основе лазерных чипов с широкой полосой генерации (Alpes Lasers). Наиболее привлекательным вариантом, на наш взгляд, является использование составных модулей EC QCL KIT (Alpes Lasers), представляющих собой разборную

платформу на базе квантовых каскадных лазеров с внешней решеткой по схеме Литрова, включающую в себя всю необходимую микромеханику и оптику.

Приемники оптического излучения

Приемники оптического излучения, наряду с источниками света, являются основным элементом любой газоаналитической системы. При этом очевидно, что тип фотоприемника (ФП) определяется спектральной областью наблюдений. По принципу работы ФП делятся на 3 группы – классические, тепловые и квантовые [41].

Классические ФП обладают слабой чувствительностью, но высоким быстродействием и применяются в основном в терагерцовых (ТГц) и СВЧ-областях спектра. Тепловые ФП используются в основном в средней (8–14 мкм) и дальней (>25 мкм) ИК-областях, а квантовые приемники наиболее предпочтительны для спектроскопических применений.

Теоретическим пределом индикаторной способности ФП является режим ограничения фоном BLIP (Background Limited Infrared Photodetector). В этом режиме доминирующим механизмом шума являются флуктуации числа фотонов фонового излучения. Величина шумового тока в этом случае пропорциональна доле излучения абсолютно черного тела (АЧТ), приходящейся на спектральную характеристику ФП. По своей природе этот шум имеет характер дробового шума фототока. Спектральная зависимость индикаторной способности D^*_{BLIP} идеально ФП аналитически выражается в виде

$$D^*_{BLIP}(\lambda) = \frac{\lambda}{hc} \sqrt{\frac{\eta}{2Q_{ph}}}, \quad (1)$$

где λ – длины волны излучения; η – квантовая эффективность ФП; h – постоянная Планка; c – скорость света; Q_{ph} – плотность фонового потока фотонов (фотон/см²·с). Спектральные зависимости D^*_{BLIP} ФП различного типа достаточно подробно рассмотрены в работе [42].

Полупроводниковые фотодиоды (ФД) являются наиболее предпочтительным типом детекторов для ДЛС. В настоящее время применяются ФД на основе различных материалов и конструкций: диффузионные ФД, ФД с гетеропереходом, $p-i-n$ ФД, лавинные ФД и т.д. В ближнем ИК-диапазоне ($\lambda \leq 1,6$ мкм) распространены ФД на основе растворов $In_xGa_{1-x}As$, обладающих значительно меньшими темновыми токами [43].

Наибольшее распространение в ИК-области получили ФП на основе твердых растворов $Hg_{1-x}Cd_xTe$ (КРТ – кадмий – ртуть – теллур). Изменение состава раствора дает возможность для создания ФП в широком диапазоне длин волн ($\Delta\lambda = 0,7 \div 30$ мкм). Применение охлаждаемых КРТ наиболее эффективно в средней ИК-области ($\Delta\lambda = 3 \div 16$ мкм). В

последние годы появился ряд коммерчески доступных компактных КРТ-модулей со встроенным термоэлектрическим охлаждением, например, производства компании Vigo Systems (<https://www.vigo.com.pl/products/measurement-equipment>). Один из наиболее перспективных, на наш взгляд, детекторных модулей (модель PCI-4TE) обладает следующими характеристиками: охлаждение до рабочих температур $T \sim 195$ К, спектральный диапазон – 4–12 мкм, индикаторная способность $D^* \geq 2,0 \times 10^9$ см·Гц^{1/2}/Вт (20 кГц, 9,0 мкм), параметр быстродействия ≤ 80 нс.

Многоходовые оптические системы

В настоящее время при решении задач газового анализа все больше внимания стало уделяться использованию оптических многоходовых систем. Комбинации ДЛ и ККЛ с такими системами приводят к дополнительным особенностям физики и техники измерений поглощения. Учитывая эти особенности, многоходовые системы, построенные по разным схемам, можно условно разделить на три группы [44]:

1. Классические многоходовые системы типа Уайта, Эррио, Чернина и их модификаций. В этих системах последовательно отражаемые пучки распространяются либо по периферии 2 противоположных зеркал, либо при отражении от нескольких зеркал, разделены в пространстве и не создают интерференционных эффектов при регистрации спектров. К этой же группе относятся системы с аксиальным прохождением пучков, но в режиме коротких лазерных импульсов, и пучки разделены не в пространстве, а во времени. Эта техника сейчас широко применяется в лазерной спектроскопии и получила название спектроскопии затухания интенсивности импульсов во времени (Cavity Ring Down Spectroscopy, CRDS) [45].

2. Резонансные оптические системы (резонаторы), в которых увеличение оптического пути достигается в условиях резонанса на собственных аксиальных продольных модах, а ширина лазерной линии меньше межмодового расстояния. Эти системы находятся в стадии исследований и мало применяются на практике.

3. Резонансные системы с неаксиальным вводом излучения, известные из практики классических интерферометров [46]. В этом случае возбуждается набор поперечных мод с отличными от нуля поперечными индексами. Спектр возбуждаемых мод становится плотным, чтобы не терялись резонансные свойства ячейки, а также облегчалось согласование мод лазера и ячейки. Этот вариант обычно используется при проведении измерений по методу интегрального поглощения (Integrated Cavity Output Spectroscopy, ICOS).

Для проведения прецизионных измерений и контроля следовых концентраций летучих метаболитов

желательно иметь многоходовые системы с высокой жесткостью конструкции, устойчивые к вибрациям и температурным изменениям. Нами были проанализированы свойства ряда оптических схем, наиболее часто применяющихся в многоходовых системах: оптические схемы Эррио и Уайта, матричная система Чернина и др. Результаты анализа показали сильные и слабые стороны рассмотренных систем. Так, система Чернина неустойчива по отношению к взаимному положению объективов. Системы Эррио, Робера и их модификации можно сделать устойчивыми относительно любого из описывающих их параметров. Все системы нестабильны по отношению к изменению базовой длины (расстоянию между блоками зеркал). Сравнения различных типов многоходовых систем, наиболее часто используемых в диодной лазерной спектроскопии, приведены в табл. 3.

Особенности абсорбционных технологий с использованием ДЛ и ККЛ

В основе технологии лазерной спектроскопии с использованием ДЛ и ККЛ лежит их способность изменять длину волны при изменении тока накачки и температуры кристалла [34, 37, 47]. Для выражения концентрационной чувствительности в газовом анализе обычно применяется величина концентрации в относительных единицах C , каковыми являются ppm (parts per million), ppb (parts per billion), а иногда и ppt (parts per trillion). Это соответствует количеству молекул регистрируемого вещества N на миллион (ppm, млн⁻¹), миллиард (ppb, млрд⁻¹) или триллион (ppt, трлн⁻¹) молекул $N_{\text{общ}}$ единицы объема газовой смеси, содержащей регистрируемое вещество:

$$C = (N/N_{\text{общ}}) \times 10^6, [ppm]; (N/N_{\text{общ}}) \times 10^9, [ppb]; (N/N_{\text{общ}}) \times 10^{12}, [ppt]. \tag{2}$$

Определение концентрации газообразных соединений с помощью диодной лазерной спектроскопии (ДЛС) прямого поглощения базируется на использовании закона Бугера – Ламберта – Бера [28, 29]. Для узкого лазерного пучка, прошедшего через однородную поглощающую среду, в предположении линейности поглощения этот закон имеет вид

$$I(\nu) = I_0(\nu) \exp(-K(\nu)L), \tag{3}$$

где $K(\nu)$ – коэффициент поглощения на частоте ν (см⁻¹); L – длина оптического пути (см); $I_0(\nu)$ и $I(\nu)$ – интенсивность падающего и прошедшего излучения соответственно.

Если на частоте ν существенный вклад в поглощение дают несколько спектральных линий (одного или различных веществ), то в пренебрежении эффектами спектрального взаимодействия для

Таблица 3
Сравнение различных типов многоходовых систем, используемых в абсорбционной диодной лазерной спектроскопии

Тип системы	Длина оптического пути, м	Число проходов	Объем, л	Особенности
Сферическая система Эррио	30	74	1.0	Высокая оптико-механическая стабильность; простота изменения длины оптического пути
Астигматическая система Эррио	36	182	0.3	Возможность реализации длинного оптического пути
Система Уайта	7,5	12	10	Возможность достижения высоких значений числовой апертуры пучка
Стабилизированная многозеркальная система Уайта	50,4	78	1,45	Возможность реализации очень длинного оптического пути
Система Чернина	~1500	~500	160	Возможность достижения высоких значений числовой апертуры пучка; компактность; возможность изменения длины оптического пути
Комбинированная система с 3 зеркалами (система Робера)	140	130	5,4	Используются стандартные зеркала; высокая оптико-механическая стабильность; простота юстировки
Кювета с поворотными цилиндрическими зеркалами	58	49	5,4	Изменение длины оптического пути достигается изменением угла поворота зеркал
Интегрирующая сфера	4,4	65	0,5	Простота юстировки; нечувствительность к погрешностям юстировки

коэффициента поглощения $K(\nu)$ в формуле (3) можно записать

$$K(\nu) = \sum_{i,j} \sigma_{i,j}(\nu) N_j, \quad (4)$$

где $\sigma_{i,j}(\nu)$ – сечение поглощения линии i вещества j на частоте ν (см²/молек); N_j – объемная концентрация молекул j -го вещества (молек/см³). Сечение поглощения $\sigma_{i,j}(\nu)$ характеризует эффективную площадь взаимодействия одной молекулы j -го вещества с излучением на частоте ν и зависит от температуры T и полного давления газовой смеси P .

Интенсивное развитие технологий ДЛС привело к появлению близких технологий, среди которых наибольшее распространение получили спектроскопия внутривибрационного затухания (CRDS) [45] и лазерная оптико-акустическая спектроскопия (ЛОАС) [48].

В CRDS анализируемая проба помещается в объем оптической кюветы, представляющей собой высокодобротный резонатор, при этом измеряемой величиной является скорость затухания короткого лазерного импульса, прошедшего через резонатор. Чувствительность технологии CRDS в первую очередь определяется коэффициентами отражения зеркал резонатора, поэтому к их качеству предъявляются очень жесткие требования. Типичный коэффициент отражения R зеркал резонатора должен быть не хуже 99,995 % [45], что позволяет регистрировать поглощение вплоть до уровней $\sim 10^{-10}$ – 10^{-11} см⁻¹. Вместе с тем даже небольшое уменьшение величины R (например, осаждением на них воды) приводит к резкой потере чувствительности метода.

В настоящее время ЛОАС обладает пределом обнаружения на ppb-ppm уровне, достаточном для регистрации следовых количеств газообразных веществ как в атмосфере. Однако эта технология имеет существенный недостаток – регистрируемый оптико-акустический отклик не является прямым спектром поглощения, поскольку имеет место сложная связь длины волны излучения лазера, мощности излучения, концентрации детектируемого газа и выходного сигнала оптико-акустической ячейки. Вследствие этого чувствительность по ряду газовых компонентов может оказаться нелинейной, что существенно затрудняет количественный анализ сложной газовой смеси, каковой является выдыхаемый человеком воздух.

Родственной ЛОАС является технология оптико-акустической спектроскопии с кварцевым резонатором (Quartz Enhanced Photo-Acoustic Spectroscopy, QEPAS) [49], дающая возможность регистрировать поглощение на уровне $\sim 10^{-7}$ – 10^{-10} см⁻¹.

Тем не менее технологии CRDS и ЛОАС, так же как ICOS и QEPAS, довольно часто используются при анализе химического состава выдоха человека.

Спектральные диапазоны ИК-лазерных газоанализаторов

Известно [50], что ИК-спектры многоатомных газов можно отнести к 2 категориям:

1) спектры, в которых разрешены отдельные колебательно-вращательные переходы (в основном легкие молекулы, такие, как CO₂, CO, N₂O, NO, CH₄ и др.);

2) спектры с неразрешенной вращательной структурой (тяжелые молекулы, в том числе летучие органические соединения, ЛОС).

В первом случае для уверенного измерения концентрации достаточно обеспечить высокое спектральное разрешение ($\sim 10^{-4}$ см⁻¹), при этом диапазон перестройки частоты лазерного излучения может быть небольшим (1–2 см⁻¹). Такая перестройка легко обеспечивается современными диодными (РОС ДЛ) и квантово-каскадными (DFB QCL) лазерами за счет управления током накачки и температурой лазерного кристалла.

Во втором случае спектры колебательных полос тяжелых молекул могут простираются на десятки, а иногда и сотни см⁻¹, перекрывая друг друга. Вследствие этого точность определения концентрации отдельных веществ в сложной смеси обычно хуже, чем при анализе изолированных колебательно-вращательных линий. Необходимость точного анализа предъявляет высокие требования к исходным спектрам измеряемых веществ, поэтому ИК-газоанализаторам, предназначенным для определения концентрации тяжелых органических веществ, необходима тщательная предварительная калибровка.

Очевидно, что разработку лазерных газоанализаторов для измерения концентрации газовых компонентов в выдохе человека на основе абсорбционных лазерных технологий необходимо начинать с тщательного выбора спектрального диапазона.

Исходя из данных, приведенных в табл. 4, нами было проведено предварительное моделирование ИК-спектров ряда веществ, подлежащих анализу (рис. 2). Моделирование основано на данных, представленных в спектроскопических базах PNNL (<http://www.nwir.pnl.gov>), HITRAN (<https://hitran.org>) и NIST (<https://www.nist.gov/data>). Некоторые параметры моделирования ИК-спектров этих веществ, полученные для поглощающего слоя толщиной $L = 1$ м, давлении смеси $P = 760$ мм рт. ст. и температуре $T = 298$ К, представлены в табл. 5.

С точки зрения получения максимального сигнала наиболее привлекательными для детектирования легких молекул являются области 1200–2000 и 2700–3200 см⁻¹ (см. рис. 2, А), в которых расположены их наиболее интенсивные полосы. Однако линии поглощения целого ряда газов в этом диапазоне плотно перекрываются линиями поглощения атмосферных паров воды, углекислого газа и метана.

Таблица 4

Перечень молекул-биомаркеров в выдыхаемом человеком воздухе

№	Соединение	Химическая формула	CAS №	Диапазон концентраций			
				Минимум		Максимум	
				мг/м³	ppb	мг/м³	ppb
1	Метилированные алканы C ₄ -C ₇	-	-	0,0017	-	0,0294	-
2	н-алканы C ₂ -C ₁₂	-	-	0,0039	1,3	0,0957	32,5
3	3-метилбутеналь-2	C ₅ H ₈ O	107-86-8	0,0006	0,17	0,0161	4,68
4	Ацетофенон	C ₈ H ₈ O	98-86-2	0,0112	2,28	0,0635	12,94
5	3-метилбутаналь	C ₅ H ₁₀ O	590-86-3	0,0037	1,05	0,0212	6,02
6	Ундеканаль	C ₁₂ H ₂₂ O	112-44-7	0,0017	0,23	0,0080	1,07
7	2-бутеналь	C ₄ H ₆ O	4170-30-3	0,0007	0,24	0,0047	1,64
8	Фенол	C ₆ H ₆ O	108-95-2	0,0010	0,26	0,1176	30,58
9	1,2,3-триметилбензол	C ₈ H ₁₂	95-63-6	0,0005	0,11	0,0107	2,42
10	1,2,4-триметилбензол	C ₈ H ₁₂	108-67-8	0,0005	0,11	0,0202	4,57
11	Этан	C ₂ H ₆	74-84-0	0,0005	0,41	0,0005	0,41
12	Гептан	C ₇ H ₁₆	142-82-5	0,0005	0,12	0,0005	0,12
13	Пропан	C ₃ H ₈	74-98-6	0,0005	0,28	0,0005	0,28
14	3-метилгексан	C ₇ H ₁₆	589-34-4	0,0002	0,04	0,0002	0,04
15	Гептанон-2	C ₈ H ₁₆ O	110-43-0	0,0005	0,11	0,0005	0,11
16	2-метилгексан	C ₇ H ₁₆	591-76-4	0,0002	0,04	0,0002	0,04
17	Бутан	C ₄ H ₁₀	106-97-8	0,0005	0,21	0,0005	0,21
18	Изобутан	C ₄ H ₁₀	75-28-5	0,0005	0,21	0,0005	0,21
19	Метилциклопентан	C ₆ H ₁₂	96-37-7	0,0002	0,06	0,0002	0,06
20	Пентан	C ₅ H ₁₂	109-66-0	0,0005	0,17	0,0005	0,17
21	Пиридин	C ₅ H ₅ N	110-86-1	0,0005	0,15	0,0005	0,15
22	Ацетальдегид	H ₃ C-CHO	75-07-0	0,0002	0,11	0,0002	0,11
23	Метиламин	CH ₃ NH ₂	74-89-5	0,0002	0,16	0,0002	0,16
24	Диметиламин	(CH ₃) ₂ NH	124-40-3	0,0002	0,10	0,0002	0,10
25	Метилмеркаптан	CH ₃ SH	74-93-1	0,0005	0,25	0,0005	0,25
26	Этилмеркаптан	C ₂ H ₅ SH	75-08-1	0,0005	0,20	0,0005	0,20
27	Диметилсульфид	(CH ₃) ₂ S	75-18-3	0,0002	0,08	0,0002	0,08
28	Стирол	C ₈ H ₈	9003-53-6	0,0005	0,12	0,0005	0,12
29	Бензол	C ₆ H ₆	71-43-2	0,0005	0,16	0,0005	0,16
30	Изопрен	C ₅ H ₈	78-79-5	0,0005	0,15	0,0005	0,15

Таблица 5

Параметры моделирования ИК-спектров некоторых легких и тяжелых молекул

№	Молекула	Химическая формула	Диапазон концентраций		База данных
			мг/м³	ppm, ppb, %	
Легкие молекулы					
1	Метан	CH ₄	0,98–6,69	1,5–10,2 ppm	NITRAN
2	Аммиак	NH ₃	0,0007–0,14	1,0–200 ppb	PNNL
3	Диоксид углерода	CO ₂	50344–107881	2,8–6,0 %	PNNL
4	Пары воды	H ₂ O	14720–47840	2,0–6,5 %; 279 ppm (для сухого воздуха)	PNNL
5	Оксид азота	NO	0,01–0,06	10–50 ppb	PNNL
6	Оксид углерода	CO	0,11–22,88	0,1–20 ppm	PNNL
7	Формальдегид	CH ₂ O	0,7–1,47	0,3–1,2 ppm	PNNL
8	Карбонилсульфид	COS	0–0,024	0–10 ppb	PNNL
9	Этилен	C ₂ H ₄	0,007–0,86	6,0–750 ppb	PNNL
10	Диоксид серы	SO ₂	0,0001–0,0026	0,03–1,0 ppb	PNNL
11	Сероуглерод	CS ₂	0,087	28 ppb	PNNL
12	Пероксид водорода	H ₂ O ₂	0,69–5,42	0,5–3,9 ppm	PNNL
13	Оксид диазота	N ₂ O	0,09–0,36	0,05–0,2 ppm	ITRAN
Тяжелые молекулы					
14	Ацетальдегид	C ₂ H ₄ O	2,0×10 ^{–4}	0,11	PNNL
15	Этилмеркаптан	C ₂ H ₅ SH	5,0×10 ^{–4}	0,20	PNNL
16	Диметилсульфид	(CH ₃) ₂ S	2,0×10 ^{–4}	0,08	PNNL
17	Метиламин	CH ₃ NH ₂	2,0×10 ^{–4}	0,16	PNNL
18	Диметиламин	C ₂ H ₇ N	2,0×10 ^{–4}	0,11	PNNL
19	Пропан	C ₃ H ₈	5,0×10 ^{–4}	0,28	PNNL
20	Бензол	C ₆ H ₆	5,0×10 ^{–4}	0,16	PNNL
21	Фенол	C ₆ H ₆ O	1,5×10 ^{–4}	0,04	PNNL
22	Стирол	C ₈ H ₈	5,0×10 ^{–4}	0,12	PNNL

Указанную сложность при измерении концентрации ряда легких молекул можно преодолеть при переходе в диапазон 5000–9000 см⁻¹ (см. рис. 2, Б), в котором лежат колебательно-вращательные линии из составных колебаний и обертонов. Интенсивность этих линий более чем на порядок уступает соответствующей величине для линий основного перехода, однако все же достаточна для уверенного детектирования. Кроме того, лазеры РОС ДЛ и фотоприемники ближнего ИК-диапазона не требуют криогенного охлаждения, что является преимуществом с точки зрения их эксплуатации.

Перспективность использования ближнего ИК-диапазона заключается также в том, что относительно малый коэффициент поглощения полос составных частот и обертонов целевых молекул компенсируется накоплением сигнала за счет высокой частоты следования импульсов РОС ДЛ. В частности, для ряда двух- или трехатомных молекул переход от фундаментальной полосы к первому обертону сопровождается проигрышем в поглощении в 30–40 раз, при одновременном выигрыше в NEP (Noise Equivalent Power) в 3,0–4,0×10³ раз. Это означает 100-кратный выигрыш в отношении *c/ш*

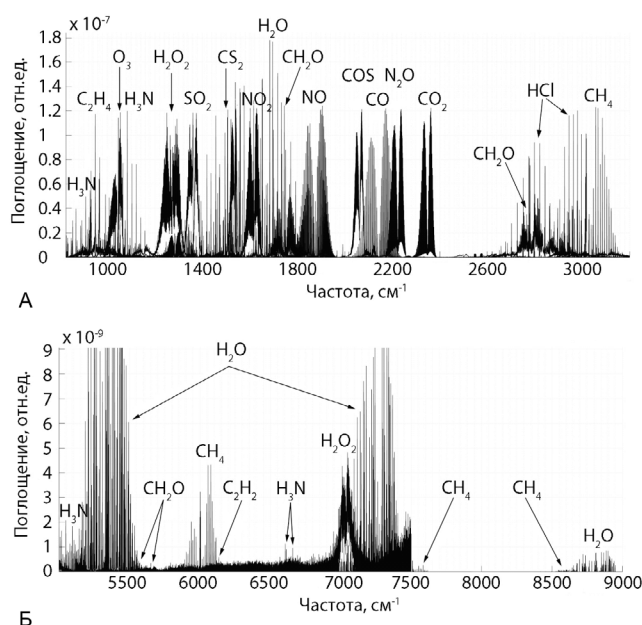


Рис. 2. ИК-спектры некоторых легких молекул с разрешенной вращательной структурой в диапазоне 800–3200 см⁻¹ (А) и 5000–9000 см⁻¹ (Б), синтезированные на основе данных из баз PNNL и NITRAN ($T = 298$ К, $P = 760$ мм рт. ст.).

при одинаковых временах накопления. Отмечается возможность достижения большого значения отношения c/ω при регистрации спектров легких молекул, имеющих связи С-Н, N-Н, О-Н и т.д. (например, молекулы-метаболиты типа CO, CO₂, NO, NO₂, N₂O, NH₃, H₂O₂, C₂H₄, CH₂O, CH₄, CH₃OH, CS₂, H₂S, CH₂OHС и др.) в диапазоне $\Delta\lambda = 1,3\div 1,8$ мкм.

Для достижения одинакового порога обнаружения в ближней ИК-области спектра требуются в 10⁴ раз меньшие времена накопления по сравнению со средним ИК-диапазоном. Дополнительная информация, полученная из анализа спектров ближнего ИК-диапазона, позволит существенно упростить решение обратной задачи для целевых компонентов, так как концентрация легких молекул будет известна с хорошей точностью и с большой долей вероятности может быть исключена из процесса регрессии спектров.

Практически все целевые тяжелые молекулы в составе выдоха, в том числе ЛОС с неразрешенной вращательной структурой, имеют интенсивные полосы поглощения в области фундаментального валентного колебания связи С-Н (~3000 см⁻¹) (рис. 3, А). Однако в данной области наблюдается частичное перекрытие целого ряда спектральных линий целевых веществ, что затрудняет проведение количественного анализа. Единственным доступным лазерным источником в данном диапазоне являются межзонные квантово-каскадные лазеры, которые, будучи относительно новыми и довольно дорогими устройствами, пока не могут обеспечить

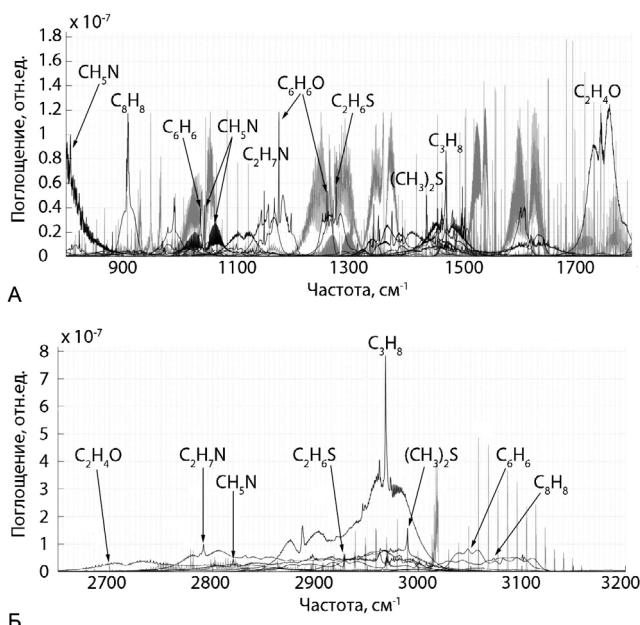


Рис. 3. ИК-спектры некоторых тяжелых молекул, в том числе летучих органических соединений, с неразрешенной вращательной структурой в диапазоне 2650–3150 см⁻¹ (А) и 800–1800 см⁻¹ (Б), синтезированные на основе данных из базы PNNL ($T = 298$ К, $P = 760$ мм рт. ст.). Серым цветом приведены спектры легких молекул, расположенные в указанных спектральных диапазонах

необходимый диапазон перестройки частоты излучения. Поэтому более перспективной, на наш взгляд, представляется область деформационных колебаний ($\Delta\nu = 1000\div 1500$ см⁻¹) (см. рис. 3, Б). Этот диапазон может быть полностью перекрыт одним или несколькими квантовыми каскадными лазерами с внешней резонаторной полостью (дифракционной решеткой) (External Cavity Quantum Cascade Laser, EC QCL). Наличие широкого диапазона частотной перестройки принципиально для регистрации протяженных (несколько десятков см⁻¹) спектров ИК-поглощения в условиях неразрешенной вращательной структуры.

Степень перекрытия ИК-спектров тяжелых и легких молекул для диапазона 1000–1500 см⁻¹ достаточно велика и может представлять сложность для точного измерения концентрации ряда молекул. Спектр фенола заметно перекрывается спектрами пропана и этилмеркаптана, спектры диметиламина, фенола и бензола взаимно перекрываются, спектры практически всех тяжелых газов перекрыты спектрами легких молекул.

В более длинноволновой области ($\Delta\nu = 600\div 1000$ см⁻¹) перекрытие спектров целевых молекул заметно меньше. Однако освоение этого спектрального диапазона с помощью квантово-каскадных лазеров в настоящее время сопряжено с рядом технологических трудностей, таких, как низкая

энергетическая эффективность лазеров, высокие уровни шумов приемников ИК-излучения, а также с высокой стоимостью самих лазеров.

Оценки сечений поглощения ряда детектируемых веществ, проведенные на основе результатов моделирования их ИК-спектров, показали, что для регистрации целевых молекул на уровне ~ 10 ppb как в ближнем, так и в среднем ИК-диапазоне вполне достаточно длины оптического пути порядка 20–25 м, что может быть относительно легко реализовано применением многоходовых оптических систем.

Лазерные газоанализаторы выдыхаемого воздуха

Предлагаемые средства мониторинга химического состава выдыхаемого человеком воздуха подразделяются на лазерные газоанализаторы ближнего и среднего ИК-диапазонов:

- для измерения концентраций легких молекул, включая пары воды (ближний ИК-диапазон);
- для измерения концентраций тяжелых молекул (средний ИК-диапазон).

Разработанная авторами газоаналитическая система с использованием РОС ДЛ ближнего ИК-диапазона с волоконным выводом излучения, предназначенная для детектирования легких молекул в выдыхаемом воздухе, обладает рядом преимуществ по сравнению с существующими зарубежными аналогами. Блок-схема газоаналитической системы представлена на рис. 4. Система многокомпонентная и включает в себя несколько волоконно-лазерных блоков РОС ДЛ (4 и более), каждый из которых представляет собой унифицированную сборку, состоящую из блоков управления

частотной развертки лазера, непосредственно РОС ДЛ, а также оптоволоконной системы, предназначенной для деления лазерного излучения между каналами регистрации. Например, для регистрации CO , CO_2 , CH_4 , NH_3 предлагается использовать 4 РОС ДЛ в спектральных диапазонах 2,33; 1,60; 1,65 и 1,51 мкм соответственно.

Блок оптических кювет, где проводятся измерения, может состоять из 2 компактных конфигураций. Первая конфигурация – это многоходовая сферическая кювета Эррио, оптимальная по длине оптического пути (15–20 м) и обеспечивающая прецизионный анализ следовых количеств детектируемых газов на уровне ppm-ppb [44]. Вторая конфигурация представляет собой 2 конструктивно идентичные кюветы, в которых реализован метод спектроскопии внеосевого резонаторного выхода (Off-Axis Integrated Cavity Output Spectroscopy, O-A ICOS), позволяющий при базовой длине кюветы 40–60 см достигать длины оптического пути несколько сотен метров. Блок управления и сбора данных задает параметры частотной развертки лазеров, регистрирует спектры поглощения исследуемой газовой смеси и передает результаты измерений вычислительному комплексу.

Блок-схема лазерного газоанализатора среднего ИК диапазона, предназначенного для детектирования ЛОС в выдохе, представлена на рис. 5. Основным элементом газоанализатора является лазерный блок, включающий в себя один или несколько ККЛ, перестраиваемых по частоте в широком спектральном диапазоне ($>100 \text{ см}^{-1}$). Излучение поступает в многоходовую аналитическую кювету, содержащую детектируемую смесь. Часть излучения от расщепителя попадает в канал частотной калибровки (реперный канал), предназначенный для непрерывного контроля частотной развертки лазера. Излучение, прошедшее через аналитический и реперный каналы, регистрируется фотодетекторами аналитического и реперного каналов.

Осуществляя сканирование частоты лазера, можно зарегистрировать спектр поглощения с разрешением, определяемым шириной линии генерации лазера, которая, например, для современных диодных (РОС ДЛ) и квантово-каскадных (DFB QCL) лазеров с распределенной обратной связью, а также квантово-каскадных лазеров с внешней дифракционной решеткой (ЕС QCL) составляет 10^{-3} – 10^{-4} см^{-1} . Как уже упоминалось, с целью снижения пределов обнаружения определяемых веществ кроме использования в аналитическом

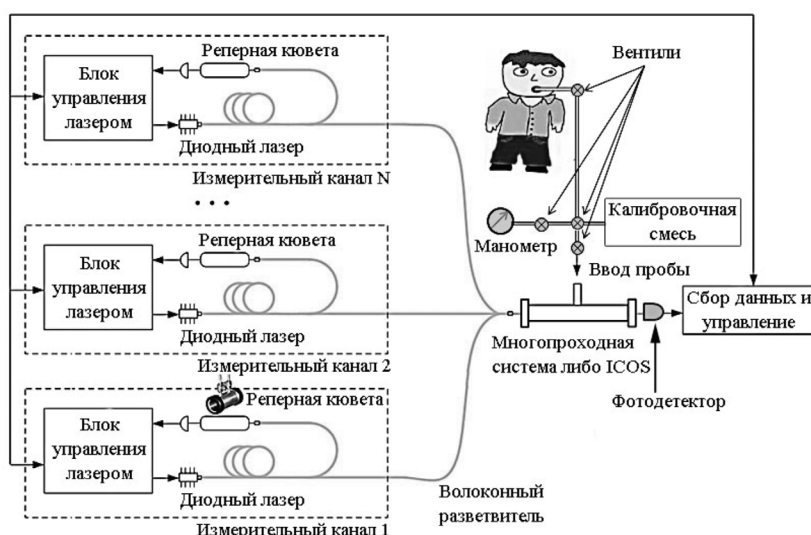


Рис. 4. Блок-схема лазерного газоанализатора ближнего ИК-диапазона, предназначенного для детектирования легких молекул в составе выдыхаемого человеком воздуха

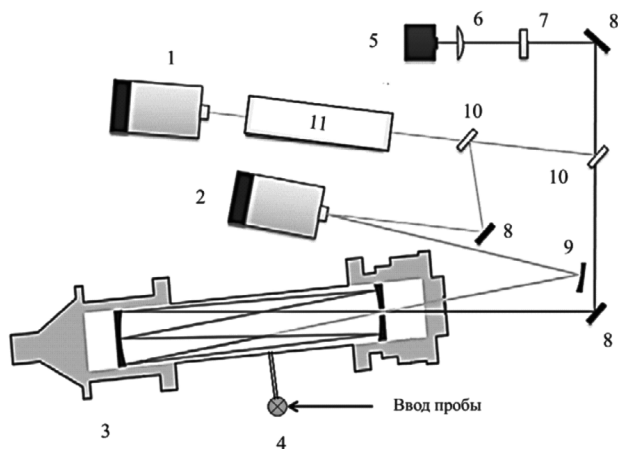


Рис. 5. Структурная схема лазерного газоанализатора среднего ИК-диапазона.

1 – фотоприемник реперного канала; 2 – фотоприемник аналитического канала; 3 – многоходовая кювета или ICOS; 4 – клапан; 5 – блок квантово-каскадных лазеров с внешней дифракционной решеткой (EC QCL); 6 – линза; 7 – поляризатор; 8 – зеркала; 9 – сферическое зеркало; 10 – расщепители лазерного пучка; 11 – резервная кювета

канале многоходовых оптических систем, возможно также применение систем, построенных по схеме оптического резонатора с использованием метода ICOS [46].

Благодаря предложенной архитектуре газоанализаторы ближнего и среднего ИК диапазонов обладают следующими отличительными свойствами:

1. Вследствие распределенной системы управления режимами работы лазеров и унификации основных узлов (в частности, волоконно-лазерных блоков и блоков аналитических кювет) газоанализатор ближнего ИК-диапазона является масштабируемым в том понимании, что добавление новых блоков и их подключение к блоку управления и регистрации делает возможным расширение функциональности газоанализатора в будущем. Это позволит без необходимости разработки нового устройства подключить дополнительные каналы измерения, расширив тем самым номенклатуру детектируемых в составе выдоха газов.

2. Использование в среднем ИК-диапазоне, который редко использовался для прикладных задач в связи с отсутствием высокоэффективных источников (за исключением CO_2 -лазеров, $\Delta\lambda = 9,2 \div 10,8$ мкм) и приемников излучения, коммерчески доступных EC QCL, широкая перестройка по длинам волн которых покрывает диапазон в несколько микрометров, позволяет измерять концентрации большого числа тяжелых многоатомных молекул в газовой смеси, включая молекулы с широкими и протяженными спектрами ИК-поглощения.

3. Применение компактных многоходовых оптических систем с эффективной длиной оптического пути порядка 25–30 м дает возможность достижения чувствительности анализа большинства тяжелых молекулярных соединений – потенциальных биомаркеров окислительного стресса (например, таких, как C_2H_6 , C_5H_{12} , $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{CH} = \text{CH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$, соединения общей формулы RCHO и $\text{RR}'\text{CO}$ и др.), имеющих интенсивные полосы поглощения в области перестройки частоты ККЛ в среднем ИК-диапазоне – на уровне долей ppm. Применение кювет, построенных по схеме оптического резонатора с использованием технологии спектроскопии внутрирезонаторного поглощения (ICOS), позволит увеличить чувствительности анализа до нескольких десятков ppb.

4. Учитывая особенности технологии спектроскопии внеосевого резонаторного выхода (O-A ICOS), а именно возможность реализации эффективного оптического пути ~ 1 км и более при сохранении компактности, предлагается расширить динамический диапазон измерений, что может обеспечить детектирование следовых количеств легких газов-маркеров (например, CO , NO , H_2CO , CH_4 , NO_2 и др.) на ppb-ppm уровне. Это, в свою очередь, позволяет использовать полученные данные для газоанализатора среднего ИК-диапазона и упростить решение обратной задачи восстановления концентрации тяжелых многоатомных молекул в выдыхаемой человеком газовой смеси.

В табл. 6 представлены данные о чувствительности и быстродействию мониторинга некоторых молекулярных микропримесей в атмосфере с использованием технологий абсорбционной ДЛС, взятые частично из работ [24–28]. Из этой таблицы следует, что технологии ДЛС, CRDS, ЛОАС, а также родственные им QEPAS и ICOS позволяют определять концентрацию многих газообразных компонент в выдохе на ppm-ppb уровне с быстродействием несколько секунд. Определяемые с использованием этих технологий величины концентраций ряда легких и тяжелых многоатомных молекул являются приемлемыми для анализа химического состава выдыхаемого человеком воздуха.

Выводы

1. В состав средств контроля состава выдоха входят лазерные газоанализаторы с использованием современных лазеров ближнего ИК-диапазона с волоконным выводом излучения – для измерения концентраций легких молекул, а также лазерные газоанализаторы на основе широкополосных квантово-каскадных лазеров среднего ИК-диапазона – для измерения концентраций тяжелых органических молекул.

Таблица 6

Пороги детектирования некоторых газов в выдохе с использованием технологий ДЛС, CRDS (ICOS) и ЛОАС (QEPAS)

Газ	Химическая формула	Длина волны лазера, мкм	Длина оптического пути	Время интегрирования, с	Порог детектирования	Технология
1	2	3	4	5	6	7
Аммиак	NH ₃	1,527	-	≤60	0,4 ppb	CRDS
		1,532	36 м	30	0,2 ppm	ДЛС
		1,532	4 см	10	50 ppb	ЛОАС
		1,532	4,2 км	1,0	2,0 ppb	ICOS
		2,00	5,3 мм	1,0	3,0 ppm	QEPAS
		9,22	11 см	30	0,2 ppb	ЛОАС
		10,34	76 м	1,0	0,2 ppb	ДЛС
		10,32–10,34	-	20	50 ppb	CRDS
		1,564	4,2 км	50	36 ppbv	ICOS
		1,565	4,2 км	1,0	0,2 ppb	ICOS
Моноксид углерода	CO	1,5716	1,8 км	2,0	0,22 ppb	ICOS
		4,4–4,8	30 см	3,0	1,1 ppm	ДЛС
		4,602	400 м	1,0	0,2 ppb	ICOS
		1,56	-	30	20 ppt	CRDS
Диоксид углерода	CO ₂	4,38, 4,57	36 м	1,0	0,16 ppm	ДЛС
		2,04	15	≤3,0	1,0 ppm	ДЛС
		5,26	76 м	30	0,2 ppb	ДЛС
Моноксид азота	NO	5,263	5,0 мм	1,0	5,0 ppb	QEPAS
		5,263	1,5 км	4,0	0,2 ppb	ICOS
		5,33	~2,4 км	70	7 ppt	CRDS
		5,40	50 см	0,04	1,0 ppm	ДЛС
		4,46	76 м	1,0	0,38 ppb	ДЛС
		4,55	5,3 мм	3,0	4,0 ppb	QEPAS
Оксид диазота	N ₂ O	7,87	76 м	1,0	0,16 ppb	ДЛС
		0,639	50 см	0,1	10,0 ppb	ДЛС
		6,09	~2,0 км	-	1,2 ppb	CRDS
Диоксид азота	NO ₂	6,25	9,2 см	120	0,5 ppb	ЛОАС
		3,53	83 м	3,0	50,0 ppb	ICOS
Диоксид серы	SO ₂	7,505	1,44 м	10	2,0 ppm	ДЛС
		4,86	36 м	0,4	1,2 ppb	ДЛС
Карбонилсульфид	OCS	5,26	-	≤3,0	250 ppb	CRDS
		1,5745	10 см	3,0	0,17 ppm	ЛОАС
Сероводород	H ₂ S	1,5716	1,8 км	2,0	0,22 ppb	ICOS
		4,59	-	1,0	28 ppbv	QEPAS
Сероуглерод	CS ₂	3,50	1,2 км	2,0	2,0 ppb	CRDS
		3,53	83 м	3,0	50,0 ppb	ICOS
Формальдегид	H ₂ CO	3,53	5,3 мм	10	0,6 ppb	QEPAS
		3,52–3,59	4,0 см	3,0	3,0 ppb	ЛОАС
Ацетальдегид	CH ₃ -CHO	3,59	50 м	1,5	~3 ppbv	ДЛС
		5,79	-	5,0	80 ppb	ЛОАС
Монометиламин	CH ₃ NH ₂	1,515	-	0,1	350 ppb	CRDS
Диметиламин	(CH ₃) ₂ NH ₂	1,521	-	0,1	1,6 ppm	CRDS

Продолжение таблицы 6

Водород цианистый	HCN	1,527–1,564	300 м		1,0	8,0 ppbv	ICOS
Метан	CH ₄	1,653	50 м		0,1	9,0 ppbv	ДЛС
		1,654	4,2 км		1,0	1,0 ppbv	ICOS
Этан	C ₂ H ₆	1,684	10 см		0,01 с	9,0 ppmv	ЛОАС
		3,348	-		<3,0	0,3 ppb	CRDS
		3,36	57,6 м		1,0	0,74 ppbv	ДЛС
		1,52–1,55	-		<5,0	160 ppbv	CRDS
Этилен	C ₂ H ₄	1,53	6770м		1,0	0,2 ppbv	ICOS
		10,5	-		90	8,0 ppb	QEPAS
Ацетилен	C ₂ H ₂	1,53	9,28 м		250	85 ppbv	ДЛС
Метанол	CH ₃ OH	3,38	36 м		1,0	274 ppbv	ДЛС
Этанол	C ₂ H ₅ OH	3,8	588 м		-	157 ppb	CRDS
Ацетон	C ₃ H ₆ O	0,266	-		<1,0	0,12 ppm	CRDS
		3,36	-		0,4	100 ppbv	ICOS
		7,4	76 м		<10	15 ppbv	ДЛС
Изопрен	C ₅ H ₈	0,261–0,275	-		<1,0	3,9 ppm	CRDS
		1,68	1,2 м		3,0	30 ppmv	ДЛС
Бензол	C ₆ H ₆	5,1	-		4,0	1,0 ppmv	ДЛС
		9,41–9,88	100 м		≤30	0,26 ppm	ДЛС
Толуол	C ₆ H ₅ CH ₃	14,8	10 см		1,0	11,5 ppm	ДЛС
		9,41–9,88	100 м		≤30	0,41 ppm	ДЛС

2. Возможность выбора лазерных систем с широкой перестройкой частоты, генерирующих излучение мощностью в десятки и сотни мВт и работающих при комнатной температуре, позволяет максимально оптимизировать количество используемых в газоанализаторах лазерных модулей. Узкая ширина линии генерации излучения лазеров дает возможность проводить анализ состава выдоха с большой точностью и избирательностью.

3. Использование в аналитических каналах малогабаритных многоходовых оптических систем, работающих по схемам Эррио или О-А ICOS, обладающих высокой жесткостью конструкции, устойчивых к вибрациям и температурным изменениям, а также компактных детекторных модулей на основе твердых растворов КРТ со встроенным термоэлектрическим охлаждением с высокой обнаружительной способностью $D^* \geq 10^9\text{--}10^{10}$ см·Гц^{1/2}/Вт позволяют создавать компактные лазерные газоанализаторы для контроля состава выдоха, регистрирующие поглощение до уровней $\sim 10^{-10}\text{--}10^{-11}$ см⁻¹, весом не более 10–12 кг и энергопотреблением в несколько десятков Вт.

4. Предлагаемые подходы и решения по разработке и созданию средств прецизионного контроля химического состава выдыхаемого человеком воздуха на основе абсорбционной ИК-лазерной спектроскопии, как ожидается, дадут реальную возможность превзойти существующие зарубежные аналоги не только по быстродействию, точности анализа и количеству определяемых газовых компонент в составе, но и по порогам детектирования, массогабаритным и энергетическим показателям.

5. Перечисленные особенности, закладываемые в разработку и создание средств контроля химического состава выдыхаемого человеком воздуха, дают возможность проводить непрерывную неинвазивную диагностику состояния космонавтов на борту пилотируемых космических аппаратов и орбитальных станций в условиях долговременных полетов.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 64.1.

Список литературы

1. Eds S.M., Pennazza G. Breath analysis. N.Y., 2018.
2. Straume T., Loftus D., Li J.et al. Biomarker-detection technologies for comprehensive medical diagnosis during deep-space missions // Recent Patents Sp. Technol. 2013. V. 3. P. 13–23. DOI: 10.2174/18776116112029990009.
3. Dmitriy T., Moukhamedieva L., Smirnov Y. et al. Experimental validation for development of medical technology of oxidative stress (lipid peroxidation) non-invasive diagnosis during space flight // 69th Int. Astronaut. Congr. (IAC). (Bremen, Germany. 1–5 Oct.). 2018.

4. *De Lacy Costello B., Amann A., Al-Kateb H. et al.* A review of the volatiles from the healthy human body // *J. Breath Res.* 2014. DOI:10.1088/1752-7155/8/1/014001.
5. *Скрупский В.А.* Эндогенные летучие соединения – биологические маркеры в физиологии и патологии человека и методы их определения // Науч.-тех. отчет. Институт Океанологии РАН. 1994. С. 75.
- Skrupsky V.A.* Endogenous volatile compounds – biomarkers in physiology and pathology of human and methods of their detection // Scientific and technical report. Institute of Oceanology RAS. 1994. P. 75.
6. *Тиунов А.А.* Продукты метаболизма при радиационном поражении. М., 1980.
- Tiunov A.A.* Products of metabolism during radiation poisoning. Moscow, 1980.
7. *Phillips M.* Breath tests in medicine // *Scientific American.* 1992. V. 267. P. 74–79. DOI: 10.1038/scientificamerican0792-74.
8. *Amann A., Smith D.* Breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring // *Conference Breath Gas Analysis for Medical Diagnostics.* (Dornbirn, Austria, 23–26 Sept.). 2004. DOI: 10.1142/9789812701954.
9. *Boyle J.* Lehninger principles of biochemistry (4th ed.) // *Mol. Biol. Educ. Biochem.* / D. Nelson, M.Cox, eds. 2005. DOI: 10.1002/bmb.2005.494033010419.
10. *Дворецкий Д.П.* Вентиляция, кровообращение и газообмен в легких // *Физиология дыхания И.С. Бреслав, Г.Г. Исаев, ред. СПб., 1994. С. 197–257.*
- Dvoretzky D.P.* Ventilation and blood circulation in lungs // *Physiology of breath* / I.S. Breslav, G.G. Isaev, eds. St.-Petersburg, 1994. P. 197–257.
11. *Grosser J., Lenic J., Kharin S. et al.* E-nose: Measuring surface microbial contamination and oxidative stress of cosmonauts – Results and future applications // *Proc. of International Astronautic Congress. IAC, 2018.*
12. *Phillips M., Greenberg J., Sabas M.* Alveolar gradient of pentane in normal human breath // *Free Radic. Res.* 1994. V. 20. № 5. P. 333–337. DOI: 10.3109/10715769409145633.
13. *Knight J.A., Smith S.E., Kinder V.E., Anstall H.B.* Reference intervals for plasma lipoperoxides: age-, sex-, and specimen-related variations // *Clin. Chem.* 1987. V. 33. № 12. P. 2289–2291.
14. *Kohlmüller D., Kochen W.* Is n-pentane really an index of lipid peroxidation in humans and animals? A methodological reevaluation // *Anal. Biochem.* 1993. V. 210. № 2. P. 268–276. DOI: 10.1006/abio.1993.1195.
15. *Mendis S., Sobotka P.A., Euler D.E.* Pentane and isoprene in expired air from humans: Gas-chromatographic analysis of single breath // *Clin. Chem.* 1994. V. 40. № 8. P. 1485–1488.
16. *Phillips M., Cataneo R.N., Greenberg J. et al.* Effect of oxygen on breath markers of oxidative stress // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 21. P. 48–51. DOI: 10.1183/09031936.02.00053402.
17. *Phillips M., Cataneo R.N., Greenberg J. et al.* Effect of age on the breath methylated alkane contour, a display of apparent new markers of oxidative stress // *J. Lab. Clin. Med.* 2000. V. 136. № 3. P. 243–249. DOI: 10.1067/mlc.2000.108943.
18. *Phillips M.* Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath // *Anal. Biochem.* 1997. V. 247. № 2. P. 272–278. DOI: 10.1006/abio.1997.2069.
19. *Мухамедиева Л.Н., Царьков Д.С., Озеров Д.С. и др.* Молекулярные метаболиты в выдыхаемом воздухе здорового человека при моделировании длительной гиподинамии // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50. № 6. С. 37–44. DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-6-37-44.
- Mukhamedieva L.N., Tsar'kov D.S., Ozerov D.S. et al.* Human's breath during modeled prolonged hypodynamia // *Aviakosmicheskaja i ekologicheskaja meditsina.* 2016. V. 50. № 6. P. 37–44. DOI: 10.21687/0233-528X-2016-50-6-37-44.
20. *Mukhamedieva L., Dolch M., Ozerov D. et al.* Volatile metabolites in exhaled breath of healthy human after inhalation of oxygen // *IABR Breath Summit. Zurich, 2016.*
21. *Sean W.H., Brian A.G., Maomian F. et al.* The identification of hypoxia biomarkers from exhaled breath under normobaric conditions // *J. Breath Res.* 2015. V. 9 (4).
22. *Sukul P., Trefz P., Kamysek S. et al.* Instant effects of changing body positions on compositions of exhaled breath // *Ibid.* DOI: 10.1088/1752-7155/9/4/047105.
23. *Tsarkov D., Moukhamedieva L., Smirnov Y. et al.* Experimental validation for development of medical technology of oxidative stress (lipid peroxidation) non-invasive diagnosis during space flight // *Proc. Int. Astronaut. Congr. IAC.* 2018.
24. *Wang C., Sahay P.* Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits // *Sensors (Basel).* 2009. V. 9. № 10. P. 8230–8262.
25. *Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Собакинская Е.А., Черняева М.Б.* Анализ выдыхаемого воздуха: физические методы, приборы и медицинская диагностика // *УФН.* 2014. Т. 184. № 7. С. 739–758.
- Vaks V.L., Domracheva E.G., Sobakinskaya E.A., Chernyaeva M.B.* Analysis of breath: physical methods, instruments and medical diagnosys // *UFN.* 2014. V. 184. № 7. P. 739–758.
26. *Орлов О.И., Мухамедиева Л.Н., Григорьев Г.Ю. и др.* Биомаркеры оксидативного стресса в выдыхаемом воздухе здорового человека и перспективные методы их мониторинга в реальном времени // *Авиакосм. и экол. мед.* 2018. Т. 52. № 7 (спецвыпуск). С. 182–183.
- Orlov O.I., Mukhamedieva L.N., Grigor'ev G.Yu. et al.* Biomarkers of oxidative stress in healthy human's breath and promising methods of its monitoring in real time // *Aviakosmicheskaja i ekologicheskaja meditsina.* 2018. V. 52. № 7 (special edition). P. 182–183.
27. *Wojtas J., Bielecki Z., Stacewicz T. et al.* Ultrasensitive laser spectroscopy for breath analysis // *Opto-Electron. Rev.* 2012. V. 20. № 1. P. 26–39.
28. *Duarte F.J.* Tunable laser applications. 3rd ed., N.Y., 2016.
29. *Li J.S., Chen W., Fischer H.* Quantum cascade laser spectrometry techniques: A new trend in atmospheric

chemistry // Appl. Spectrosc. Rev. 2013. V. 48. № 7. P. 523–559.

30. Mikolajczyk J., Bielecki Z., Stacewicz T. et al. Detection of gaseous compounds with different technique // Metrol. Meas. Syst. 2016. V. 23. № 2. P. 205–224.

31. Алферов Ж.И. История и будущее полупроводниковых гетероструктур // Физика и техника полупроводников. 1998. Т. 32. № 1. С. 3–18.

Alferov Zh.I. History and prospective of semiconductor heterostructures // Fizika i tekhnika poluprovodnikov. 1998. V. 32. № 1. P. 3–18.

32. Nasim H., Jamil Y. Recent advancements in spectroscopy using tunable diode lasers // Laser Phys. Lett. 2013. V. 10. № 4. P. 043001.

33. Semiconductor lasers: fundamentals and applications / A. Baranov, E. Tournie, eds. Cambridge, 2013.

34. Quantum cascade lasers / V.N. Stavrou, ed. London, 2017.

35. Quantum cascade lasers (QCLs): types and applications / J.D. Bennett, ed. London, 2017.

36. Huang W., Chiu Y., Charles W., Gmachl C. Ridge-width dependence of the threshold of long wavelength ($\lambda \approx 14 \mu\text{m}$) quantum cascade lasers with sloped and vertical sidewalls // Opt. Express. 2012. V. 20. № 3. P. 2539–2547.

37. Zeller W., Naehle L., Fuchs P. et al. DFB lasers between 760 nm and 16 μm for sensing applications // Sensors (Basel). 2010. V. 10. № 4. P. 2492–2510.

38. Vitiello M.S., Scaleri G., Williams B., De Natale P. Quantum cascade lasers: 20 years of challenges // Opt. Express. 2015. V. 23. № 4. P. 5167–5182.

39. Schwaighofer A., Brandstetter M., Lendl B. Quantum cascade lasers (QCLs) in biomedical spectroscopy // Chem. Soc. Rev. 2017. V. 46. № 19. P. 5903–5924.

40. Bielecki Z., Stacewicz T., Wojtas J., Mikolajczyk J. Application of quantum cascade lasers to trace gas detection // Bull. Pol. Acad. Sci.: Tech. Sci. 2015. V. 63. № 2. P. 515–525.

41. Курбатов Л.Н. Оптоэлектроника видимого и инфракрасного диапазонов спектра. М., 2013.

Kurbatov L.N. Optoelectronics of visible and infrared band of spectrum. Moscow, 2013.

42. Dhar N., Dat R., Sood A. Advances in infrared detector array technology in optoelectronics // Advanced Materials and Devices / S.L. Pyshkin, J.M. Ballato, eds. Rijeka (Croatia), 2013. P. 149–190.

43. Downs C., Vandervelde T.E. Progress in infrared photodetectors since 2000 // Sensors (Basel). 2013. V. 13. № 4. P. 5054–5098.

44. Чернин С.М. Многоходовые системы в оптике и спектроскопии. М., 2010.

Chernin S.M. Multipath systems in optics and in spectroscopy. Moscow, 2010.

45. Cavity ring-down spectroscopy: techniques and applications / G. Berden, R. Engeln, eds. N.Y., 2009.

46. Zhu X., Wang G., Qu D. Integrated cavity output spectroscopy and its application in terms of trace gas detection // Proc. of the SPIE. 2017. V. 10461. P. 104610Q (11).

47. Rao G.N., Karpf A. External cavity tunable quantum cascade lasers and their applications to trace gas monitoring // Appl. Opt. 2011. V. 50. № 4. P. A100.

48. Elia A., Lugarà P.M., Di Franco C., Spagnolo V. Photoacoustic techniques for trace gas sensing based on semiconductor laser sources // Sensors. 2009. V. 9. № 12. P. 9616–9628.

49. Ma Y. Review of recent advances in QEPAS-based trace gas sensing // Appl. Sci. 2018. V. 8. № 10. P. 1822.

50. Nakamoto K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. N.Y., 2010.

Поступила 16.12.2019

OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS IN EXPIRATED AIR OF HEALTHY HUMANS AND PROMISING TECHNIQUES OF THEIR ANALYSIS DURING SPACE FLIGHT

Mukhamedieva L.N.¹, Tsarkov D.S.¹,
Ozerov D.S.¹, Grigoriev G.Yu.², Lagutin A.S.²,
Nabiev Sh.Sh.², Vasiliev A.A.²,
Malashevich S.V.³, Stavrovsky D.B.^{2,4}

¹Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow

³Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow region

⁴Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Chromatography-mass spectrometry was experimentally validated as a potential technique of detecting markers of oxidative stress (lipid peroxidation) in the air expired by healthy humans during space flights. The authors detail and substantiate the design of a novel analytical system comprised of diode and quantum cascade lasers for precision monitoring of the expired air chemical content. The nomenclature of expired chemicals, including the particularly important ones, can be embraced by a bank of gas analyzers working on different physical principles. Implementation of this system will enable the online precision analysis of expired chemicals in the period of physiological adaptation to the spaceflight conditions.

Key words: expired air, biomarkers, lipid peroxidation, oxidative stress, chromatography-mass spectrometry, IR laser spectroscopy.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 5–21.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 89.27.29

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ У РОССИЙСКИХ КОСМОНАВТОВ В ПОЛЕТАХ НА ОРБИТАЛЬНОЙ СТАНЦИИ «МИР» И МКС

**Богомолов В.В., Поляков А.В., Мацнев Э.И., Попова И.И., Ковачевич И.В., Алферова И.В.,
Репенкова Л.Г., Сигалева Е.Э.**

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

E-mail: repenkova@imbp.ru

Проведен анализ заболеваний ЛОР-органов российских космонавтов во время полетов экипажей 83 основных экспедиций на орбитальной станции (ОС) «Мир» и МКС, выполнения диагностических и лечебных мероприятий.

У российских членов экипажей были выявлены острые инфекционные катаральные риниты, аллергические риниты, острые катаральные риниты и фарингиты (ринофарингиты) при воздействии химических агентов и пониженной влажности окружающей среды; острые ларингиты и фарингиты (ларингофарингиты) при действии продуктов горения; острые риниты, связанные с воздействием повышенного парциального давления кислорода; дисфония, острые катаральные средние отиты, образование серных пробок в наружном слуховом проходе.

Диагностика заболеваний ЛОР-органов и лечебно-профилактические мероприятия проводились с участием ЛОР-специалистов-консультантов. В условиях космического полета на ОС «Мир» для выполнения диагностических процедур и лечебных манипуляций использовалась специализированная бортовая медицинская укладка УЛО-02. Во время полетов на МКС, начиная с экспедиции МКС-15, для диагностики заболеваний ЛОР-органов применялся бортовой телемедицинский комплект (ТБК 1).

Заболевания ЛОР-органов у российских членов экипажей были своевременно диагностированы. Рекомендованные лечебно-профилактические мероприятия проведены с положительным эффектом.

Ключевые слова: орбитальная станция, заболевания ЛОР-органов, телемедицинский бортовой комплект, видеоинформация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 22–27.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-22-27

Опыт медицинского обеспечения пилотируемых космических полетов (КП) свидетельствует о том, что, несмотря на профессиональный медицинский отбор и предполетный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, нельзя полностью исключить

риск развития у космонавтов в полете различных заболеваний, в том числе и ЛОР-органов [1].

Как известно из клинической практики, проблема острых заболеваний ЛОР-органов остается чрезвычайно актуальной, так как эти заболевания являются одними из самых распространенных в структуре заболеваемости общей популяции населения [2–5].

Профилактика, диагностика и лечение этой группы заболеваний в пилотируемом КП является одним из важнейших направлений медицинского обеспечения космических экспедиций. Развитие в полете функциональных расстройств или заболеваний ЛОР-органов сопряжено с ухудшением самочувствия и снижением работоспособности членов экипажа, что в конечном счете может неблагоприятно сказаться на эффективности выполнения полетной программы.

Методика

В данной работе представлен анализ заболеваний ЛОР-органов у российских космонавтов – членов экипажей 28 основных экспедиций на ОС «Мир» и 55 основных экспедиций на МКС. Все космонавты по состоянию здоровья (включая функциональное состояние ЛОР-органов) были допущены к выполнению пилотируемых КП.

В случае возникновения жалоб на дисфункцию со стороны ЛОР-органов в КП проводились консультации врачей-оториноларингологов, при этом в целях соблюдения конфиденциальности осуществлялись консультации с использованием закрытого канала радиосвязи.

На основе анализа субъективных жалоб заболевшего космонавта, описания им клинических симптомов и течения заболевания ЛОР-специалист получал представление о характере нарушений и рекомендовал лечение с использованием лекарственных средств, входящих в состав медицинских упаковок.

Периодическое участие в составе экипажей ОС «Мир» врача-космонавта (начиная с ЭО-3) позволило существенно расширить возможности оказания квалифицированной диагностической и лечебной помощи в КП. Дальнейшее совершенствование бортовой системы оказания медицинской помощи (СОМП) происходило путем включения новых медикаментозных средств и оборудования, что значительно расширило возможности для диагностики, профилактики и квалифицированного лечения заболеваний ЛОР-органов.

Для врача-космонавта, работавшего на ОС «Мир», была сформирована специализированная врачебная укладка УЛО-02 для диагностики и оказания специализированной лечебно-профилактической помощи при заболеваниях оториноларингологического профиля.

В ее состав, помимо фармакологических препаратов, были включены оптический световод и набор специальных инструментов для эндоскопического обследования и лечения ЛОР-органов. В их число входили: носовые и гортанные зеркала, ушные воронки, ушной зонд, набор инструментов для удаления инородных тел из ротоглотки и из наружного слухового прохода, а также набор для проведения передней и задней тампонады полости носа при кровотечениях. С использованием оснащения, входящего в состав специализированной укладки УЛО-02, можно было провести квалифицированный клинический осмотр ЛОР-органов заболевшего космонавта (риноскопию, фарингоскопию, ларингоскопию, отоскопию).

В дальнейшем использование в условиях КП на МКС телемедицинских технологий обеспечило возможность передачи медико-биологической информации о состоянии ЛОР-органов заболевшего космонавта в режиме online.

Начиная с экспедиции МКС-15, проводился эксперимент БИМС-1, обеспечивший возможность получения и обработки бортовой телемедицинской информации, проведение видеосъемки и передачу на Землю видеоизображения, объективно отражающего состояние ЛОР-органов космонавтов [6, 7].

Следует отметить, что в рамках данного исследования не рассматривались оценка влияния шума на орган слуха в условиях длительных КП и явления затрудненного носового дыхания в связи с микрогравитационными вазомоторными нарушениями в слизистой оболочке полости носа в ранний период адаптации к невесомости.

Результаты и обсуждение

В течение полетов на ОС «Мир» были отмечены периоды, связанные со снижением температуры окружающей воздушной среды, что приводило к переохлаждению организма и спровоцировало у

9 космонавтов развитие острого катарального ринита. Эти острые риниты сравнительно быстро и эффективно купировались топическими антиконгестантами, антигистаминными и нестероидными противовоспалительными средствами.

Периодически у одного из космонавтов после работ в запанельном пространстве, где отмечалась высокая степень запыленности, развивались симптомы ринита, имеющие клиническое сходство с аллергическим ринитом. Использование антигистаминных препаратов и местных антиконгестантов эффективно купировало указанные симптомы.

В последние годы эксплуатации ОС «Мир» в связи с возникшими нарушениями в функционировании отдельных систем бортового технологического оборудования, сопряженными с проникновением в воздушную среду станции некоторых химических агентов, у 3 космонавтов были отмечены жалобы на раздражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Эти нарушения имели сходство с клинической картиной острого ринофарингита.

Для купирования вышеописанных нарушений космонавты с успехом использовали назальный спрей-антиконгестант, уменьшающий отечность слизистой оболочки носа.

Два космонавта, работавшие в составе одной из экспедиций ОС «Мир», периодически предъявляли жалобы на сухость слизистой оболочки полости носа, связанную, по их мнению, с повышением парциального давления кислорода в атмосфере станции. Указанные симптомы были расценены специалистами как катаральные изменения слизистой оболочки носа, впоследствии они прошли самостоятельно, без проведения лечебных мероприятий.

Во время совместного полета 2 экспедиций на ОС «Мир» 2 космонавта, принявшие участие в тушении локального очага возгорания, пожаловались на появление симптомов раздражения слизистой оболочки гортани и глотки (острый ларингофарингит), вероятнее всего, обусловленные раздражающим воздействием продуктов горения. Эти проявления довольно быстро купировались самостоятельно.

Периодически возникающая, начиная с 25-х суток полета, у одного из космонавтов осиплость голоса была квалифицирована как проявление дисфонии, развитие которой, по мнению специалистов, было обусловлено напряженным радиообменом с наземными службами. Введенные ограничения речевой нагрузки и применение противовоспалительного спрея из состава бортовой медицинской укладки было оптимальным и эффективным методом лечения.

У одного из космонавтов в начале 5-го месяца полета на ОС «Мир» появились симптомы заложенности левого уха, ощущение дискомфорта в области левого наружного слухового прохода, умеренное снижение слуховой чувствительности, явления

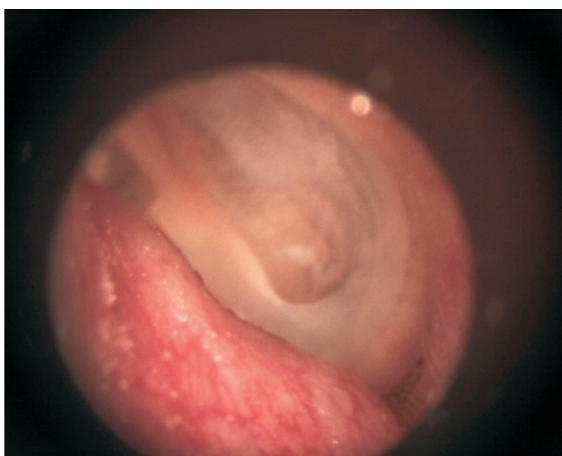


Рис. 1. Отоскопическая картина при развитии острого отита у космонавта А

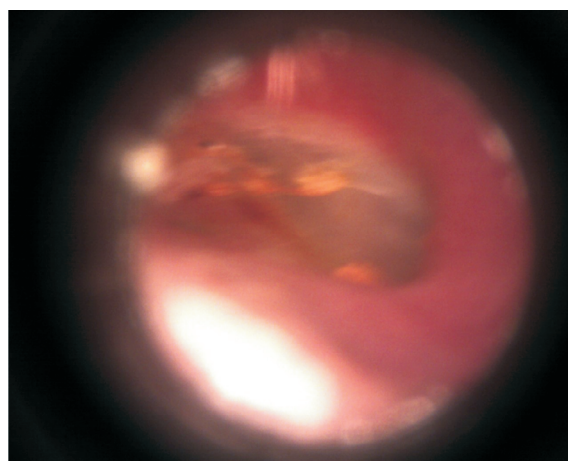


Рис. 2. Отоскопическая картина при развитии острого отита у космонавта В

аутофонии, что было расценено специалистами как последствие obturации слухового прохода серными массами.

С использованием оборудования, входящего в медицинскую укладку УЛО-02, была выполнена отоскопия, подтвердившая наличие в наружном слуховом проходе серной пробки. Последняя была удалена с использованием инструментария, входящего в состав этой медицинской укладки.

В течение полетов 55 основных экипажей на МКС при динамическом медицинском контроле был также выявлен ряд заболеваний ЛОР-органов.

У 2 космонавтов, участвовавших в КП по программе МКС, при отоскопии слуховых проходов было отмечено умеренное накопление серных масс, протекавшее без клинических проявлений. Серные пробки у этих космонавтов были удалены самостоятельно без применения дополнительных лечебных процедур.

У 3 космонавтов экипажей МКС были выявлены симптомы заболеваний ЛОР-органов: в 2 случаях – явления острого ринита, расцененные как аллергическая реакция на повышенную запыленность, и в 1 случае – как острый ринит, возникший в результате переохлаждения после продолжительной работы космонавта в отсеке с пониженной температурой окружающей среды.

Два космонавта из одной и той же экспедиции практически одновременно предъявили жалобы, характерные для развития острого респираторного заболевания, ведущим симптомом которого являлся острый ринит. Эти явления наблюдались в период нахождения на станции экипажа посещения и смены экипажей, что не исключает инфекционную природу данного заболевания.

У всех космонавтов с клиническими проявлениями острого ринита положительный лечебный эффект достигался при местном использовании

антиконгестантов, антигистаминных препаратов, назального спрея, которые способствовали уменьшению отека слизистых оболочек полости носа, придаточных пазух и евстахиевых труб.

Трое космонавтов, работавших в составе одной экспедиции на МКС, во время приватной медицинской конференции с российским полетным врачом сообщили, что низкая влажность в российском сегменте МКС, по их мнению, стала причиной развития у них сухости в носоглотке (ринофарингит). Для оптимизации влажностного режима на МКС был выполнен комплекс технологических мероприятий. Указанные явления, возникшие у космонавтов, не потребовали специального лечения, купировались самостоятельно и в дальнейшем не повторялись.

Особо следует рассмотреть 2 случая развития острого катарального среднего отита, которые потребовали проведения расширенных лечебно-диагностических мероприятий.

В первом случае явления острого среднего отита развились у космонавта (космонавт А) на 118-е сутки полета. Наблюдалась типичная для данной патологии симптоматика (стреляющая боль в ухе, болезненность при надавливании на козелок одноименного уха, болезненность при приеме пищи и т.п.).

Проведенная видеоотоскопия с одновременной передачей изображения на Землю службам, осуществляющим медицинский контроль, и последующая консультация этих данных обеспечили своевременную и эффективную диагностику острого катарального среднего отита.

По данным проведенной видеоотоскопии у этого космонавта отмечалась типичная картина острого катарального воспаления среднего уха (исчезновение светового рефлекса, а также затруднение в идентификации других опознавательных контуров барабанной перепонки (в частности, рукоятки

молоточка и др.). При этом целостность барабанной перепонки сохранялась (рис. 1).

Специалистами были подготовлены и переданы на борт МКС рекомендации по использованию лекарственных средств, входящих в состав бортовой медицинской укладки (интраназальные сосудосуживающие лекарственные средства в виде спрея, антигистаминные и противовоспалительные препараты, антибиотики), что соответствовало алгоритму стандартных лечебных мероприятий, используемых в наземных условиях [8–11].

После проведенного лечения в течение 7 дней наступило полное выздоровление с восстановлением естественного цвета барабанной перепонки и четких контуров ее опознавательных структур.

Во втором случае на 28-е сутки КП один из российских членов экипажа (космонавт В) предъявил жалобы на появление тянущей, тупой боли в левом ухе без симптома пульсации. При жевании, глотании, надавливании на козелок ушной раковины и оттягивании мочки уха выраженной болезненности космонавт не испытывал. При пробах Вальсальвы и Тойнби он отмечал характерный безболезненный треск в обоих ушах. Височно-нижнечелюстной сустав слева при пальпации, имитации жевательных движений и открытии/закрытии рта был безболезненным. После дистанционной консультации ЛОР-специалиста предположили развитие у данного космонавта двустороннего острого катарального среднего отита.

По рекомендации специалиста была проведена видеоотоскопия барабанных перепонки с передачей этих данных для последующей консультации на Землю.

На видеоотоскопическом изображении можно было увидеть картину тотальной гиперемии барабанной перепонки с полной потерей опознавательных структур (рис. 2).

Космонавту были даны рекомендации по использованию входящих в состав бортовых упаковок следующих лечебных средств: ушных капель, содержащих антибактериальный препарат из группы фторхинолонов, интраназального глюкокортикостероидного спрея, а также курсовой прием антибиотика из группы полусинтетических пенициллинов.

В дальнейшем, в ходе приватной беседы со специалистами, космонавт сообщил, что «чувствует себя удовлетворительно» и рекомендованное лечение выполняет строго по предписанию. Повторный анализ видеоотоскопических изображений (через 7 дней от начала заболевания) показал тенденцию к улучшению состояния: уменьшение гиперемии, контурирование рукоятки молоточка и других опознавательных структур перепонки. Космонавт отметил субъективное улучшение общего самочувствия, хотя еще ощущался умеренно выраженный дискомфорт в ушах в виде заложенности.

Консультантом были даны рекомендации по дальнейшему лечению заболевания: смена антибиотика (на антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов), дополнительный прием антигистаминного препарата, продолжение использования глюкокортикостероидного спрея и ушных капель. Общая продолжительность двустороннего острого катарального среднего отита у данного космонавта от появления жалоб до сообщения о хорошем самочувствии составила 18 дней.

Таким образом, клинические проявления острого среднего катарального отита у данного космонавта носили характер более затяжного и агрессивного течения заболевания, чем в первом случае, что потребовало использования последовательных курсов 2 антибактериальных препаратов.

Проведенный анализ заболеваемости ЛОР-органов показал, что наиболее частой патологией у космонавтов в условиях полетов на ОС были клинические проявления острого ринита, сопровождавшиеся затруднением носового дыхания.

Можно предположить, что причинами развития острых ринитов у космонавтов в КП могли быть различные факторы. С одной стороны, нельзя исключить возможность передачи патогенной флоры при смене членов экипажей, с другой стороны, определенный вклад в патогенез описанных ринитов могли внести изменения иммунобиологических свойств организма в течение продолжительных КП. Свою роль могли сыграть возможное переохлаждение организма при перепадах температур окружающей воздушной среды, контакт с частицами пыли, воздействие продуктов горения и химических продуктов, попавших в атмосферу орбитальных станций при развитии нештатных ситуаций. Воздействие этих факторов, как и в земных условиях, может приводить к увеличению риска развития острых заболеваний ЛОР-органов [12–16].

Предрасположение к образованию серных пробок всего связано с особенностями анатомического строения костного и хрящевого отделов наружного слухового прохода, с врожденными или приобретенными его изменениями (извилистостью и узостью) [17], избыточным продуцированием серы церуменозными железами, повышением вязкости серы [18].

Не исключено, что постоянное использование космонавтами средств противозумовой защиты органа слуха (беруши, антифоны и наушники) также могло способствовать повышенному образованию серных масс.

Отмеченное периодическое возникновение осиплости голоса у одного из космонавтов было, скорее всего, обусловлено функциональной дисфонией, так как ее развитию предшествовали частые и продолжительные переговоры с Землей профессионального характера, что, возможно, и было

причиной возникновения преходящего катарально-го ларингита как причины дисфонии [19, 20].

Представленный анализ заболеваний ЛОР-органов у космонавтов свидетельствует о важности этого направления исследований в общей системе медицинского обеспечения безопасности пилотируемых КП.

Совершенствование диагностики, в том числе с применением телемедицинских средств и методов передачи видеоинформации, оказание специализированной оториноларингологической помощи космонавтам в КП позволит минимизировать риски для здоровья и жизни членов экипажей в длительных космических экспедициях.

Выводы

1. Структура заболеваний ЛОР-органов у космонавтов в условиях продолжительных КП на орбитальных станциях в целом идентична той, которая наблюдается в земных условиях.

2. Немногочисленные заболевания ЛОР-органов у отдельных членов экипажей в ходе основных экспедиций на ОС «Мир» и МКС были своевременно выявлены и купированы с использованием отечественного бортового медицинского оборудования и фармакологических средств, включенных в бортовую систему оказания медицинской помощи.

3. Внедрение в практику медицинского обеспечения пилотируемых КП современных средств и методов диагностики, лечения заболеваний ЛОР-органов, использование телемедицинских технологий способствуют повышению эффективности оказания специализированной медицинской помощи при развитии заболеваний ЛОР-органов у космонавтов в полете.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.1.

Список литературы

1. Гончаров И.Б., Ковачевич И.В. Система оказания медицинской помощи космонавтам // Орбитальная станция «Мир». М., 2001. Т. 1. С. 432–454.

Goncharov I.B., Kovachevich I.V. The system of rendering medical aid to cosmonauts // Orbital station «Mir». Moscow, 2001. V. 1. P. 432–454.

2. Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. 2009. № 2. С. 4–6.

Pal'chun V.T. To prevent the chronic pattern and complication of acute the ENT inflammation // Vestnik otorinolaringologii. 2009. № 2. P. 4–6.

3. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему // РМЖ. 2014. Т. 22. № 9. С. 643–646.

Svistushkin V.M., Shevchik E.A. Acute rhinosinusitis – a modern look at the problem // Russkiy meditsinitskiy zhurnal. 2014. V. 22. № 9. P. 643–646.

4. Старостина С.В. Боль в горле: эффективность топической терапии // Там же. С. 666–669.

Starostina S.V. Sore throat: the effectiveness of topical therapy // Ibid. P. 666–669.

5. Fokkens W.J., Lund V.I., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps // Rhinol. 2012. V. 50. Suppl. 23. P. 1–298.

6. Попова И.И., Орлов О.И., Гончаров И.Б. и др. Отработка технологий телемедицинского обеспечения медицинского сопровождения пилотируемых полетов при реализации первого этапа эксперимента «БИМС» // Международная космическая станция. М., 2011. С. 219–228.

Popova I.I., Orlov O.I., Goncharov I.B. et al. Testing of telemedicine technologies providing medical support of manned flights at realization of the first phase of the experiment «BIMS» // International space station. Moscow, 2011. P. 219–228.

7. Попова И.И., Орлов О.И., Ревякин Ю.Г. и др. Исследование методов автоматизации получения медицинских изображений в условиях длительной изоляции // Авиакосм. и экол. мед. 2018. Т. 52. № 4. С. 50–54.

Popova I.I., Orlov O.I., Revyakin Y.G. et al. The study of automation methods for obtaining medical images under the conditions of extended isolation // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2018. V. 52. № 4. P. 50–54.

8. Ярликов С.А., Земсков А.М., Полякова С.Д. Терапия секреторного среднего отита // Вестник оториноларингологии. 1990, Т. 52. № 1. С. 20–22.

Yarlykov S.A., Zemskov A.M., Polyakova S.D. Therapy of secretory otitis media // Vestnik otorinolaringologii. 1990. V. 52. № 1. P. 20–22.

9. Давыдов А.В., Литвак М.М. Современный подход к диагностике и лечению экссудативного среднего отита // Рос. оториноларингология. 2007. № 1. С. 54–58.

Davydov A.V., Litvak M.M. Modern approach to the diagnosis and treatment of otitis media // Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2007. № 1. P. 54–58.

10. Портенко Г.М., Портенко Е.Г., Локтева А.А. Латентный аперфоративный средний отит – современное течение острого среднего отита // Там же. 2009. № 2. С. 139–143.

Portenko G.M., Portenko E.G., Lokteva A.A. Latent aperformative otitis media – the current course of acute otitis media // Ibid. 2009. № 2. P. 139–143.

11. Гуров А.В., Левина Ю.В., Гусева А.Л. и др. Микробиологические и клинические особенности острого среднего отита // Вестник оториноларингологии. 2018. Т. 83. № 1. С. 36–39.

Gurov A.V., Levina U.V., Guseva A.L. et al. Microbiological and clinical features of acute otitis media // Vestnik otorinolaringologii. 2018. V. 83. № 1. P. 36–39.

12. Васильев Е.А. Факторы риска и механизмы формирования риносинуситов в условиях экологического неблагополучия: Дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004.

Vasilev E.A. Risk factors and mechanisms of rhinosinusitis formation in conditions of environmental trouble: Dissertatsiya ... kandidata meditsinskikh nauk. Orenburg, 2004.

13. Doo Hee Han, Chae-Seo Rhee Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis // Asia Pac. Allergy. 2011. Oct. 1 (3). P. 123–129.

14. Азнабаева Л.Ф. Иммунологические аспекты воспаления верхних дыхательных путей // Вестник оториноларинголог. 2012. № 6. С. 23–26.

Aznabaeva L.F. Immunological aspects of upper respiratory tract inflammation // Vestnik otorinolaringologii. 2012. № 6. P. 23–26.

15. Moore H.C., Klerk N., Richmond P. et al. Seasonality of respiratory viral identification varies with age and aboriginality in Metropolitan Western Australia // The Ped. Infect. Disease J. 2009. V. 28. № 7. P. 598–603.

16. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы – современный взгляд на проблему // Вестник семейной мед. 2012. № 1. С. 10–16.

Goryachkina L.A., Drobik O.S., Nasunova A.Yu. Pollinosis – a modern look at the problem // Vestnik semeynoy meditsiny. 2012. № 1. P. 10–16.

17. Свиштушкин В.М., Мустафаев Д.М. Современные возможности лечения и профилактики заболеваний наружного уха // РМЖ. 2013. № 11. С. 560–564.

Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Modern possibilities of treatment and prevention of diseases of the external ear // Russkiy meditsinitskiy zhurnal. 2013. № 11. P. 560–564.

18. Гаров Е.В., Сударев П.А. Серные пробки: новый взгляд на старую проблему // РМЖ. 2012. № 27. С. 1387–1388.

Garov E.V., Sudarev P.A. Sulfur plugs: a new look at the old problem // Russkiy meditsinitskiy zhurnal. 2012. № 27. P. 1387–1388.

19. Reiter R., Hoffmann T.K., Pickhard A. Hoarseness-causes and treatments // Dtsch. Arztebl. Int. 2015. № 112 (19). P. 329–337.

20. Павлихин О.Г., Романенко С.Г., Красникова Д.И. и др. Сравнительная оценка голосовой функции у профессионалов голоса пожилого возраста и лиц неголосовых профессий // Вестник оториноларинголог. 2017. Т. 82. № 3. С. 38–41.

Pavlikhin O.G., Romanenko S.G., Krasnikova D.I. et al. Comparative evaluation of vocal function among senior professional and non-vocal professions // Vestnik otorinolaringologii. 2017. V. 82. № 3. P. 38–41.

Поступила 18.11.2019

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ENT DISEASES IN RUSSIAN COSMONAUTS DURING MISSIONS TO THE ORBITAL STATION MIR AND ISS

Bogomolov V.V., Polyakov A.V., Matsnev E.I., Popova I.I., Kovachevich I.V., Alferova I.V., Repenkova L.G., Sigaleva E.E.

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

We reviewed diagnostics and treatment of the ENT cases among Russian cosmonauts during 83 main missions to the orbital station Mir and ISS.

Russian cosmonauts were ailing with acute infectious catarrhal rhinitis, allergic and acute catarrhal rhinitis as well as pharyngitis (rhinopharyngitis) provoked by volatile chemical agents and low air humidity; acute laryngitis and pharyngitis (laryngopharyngitis) in consequence of exposure to combustion products; acute rhinitis due to elevated oxygen partial pressure; dysphonia, otitis media catarrhalis acuta, and earwax.

Diagnostics and treatment were performed with consultation of ENT doctors. On the orbital station Mir the diagnostic and therapy procedures were carried out using special medical kit ULO-02. Starting during mission ISS-15, diagnosing of ENT problems has been performed timely using onboard telemedicine complex TBK-1. The recommended remedial actions had a positive effect.

Key words: orbital station, ENT diseases, board telemedicine complex, video information.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 22–27.

УДК 159.9:629.7, 629.78.07:159.9

ВЛИЯНИЕ МОДЕЛИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ МЕЖПЛАНЕТНОГО ПОЛЕТА НА АВТОНОМИЗАЦИЮ КОММУНИКАЦИИ ИЗОЛИРОВАННОГО МЕЖДУНАРОДНОГО ГЕТЕРОГЕНДЕРНОГО ЭКИПАЖА

Гущин В.И.¹, Швед Д.М.^{1, 2}, Юсупова А.К.¹, Суполкина Н.С.¹, Чекалина А.И.¹, Савинкина А.О.¹, Лебедева С.А.¹

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

²Московский авиационный институт (Национальный исследовательский университет)

E-mail: d.shved84@gmail.com

Представлены результаты комплексного исследования коммуникативного поведения международного гетерогендерного экипажа в 4-месячном эксперименте, моделирующем условия межпланетного полета («SIRIUS-19»). Использовались методы изучения вербальной (контент-анализ) и невербальной (анализ мимики и акустики речи) коммуникации.

Анализ коммуникации экипажа подтвердил выявленные в проекте «Марс-500» проявления феномена «отрыва»: снижение общего объема коммуникации экипажа с ЦУПом, уменьшение числа высказываний, выражающих наличие потребностей и проблем. Как и в эксперименте «Марс-500», моделирование высадки в середине изоляции было значимым событием, существенно повлиявшим на характеристики коммуникативного поведения обследуемых. Выявлены значимые различия в коммуникативных стилях различающихся по гендерному признаку частей экипажа. Однако, несмотря на исходно выявляемые различия в коммуникации как у гендерных подгрупп, так и у отдельных индивидуумов, к концу эксперимента наблюдалось сближение стилей общения всех обследуемых.

Ключевые слова: коммуникация экипажа, автономные условия, задержка связи, автономизация общения, изоляция, модельные эксперименты

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 28–35.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-28-35

Как показали результаты изучения коммуникации экипажа в проекте «Марс-500» [1], моделирование условий автономного полета, в том числе почти полное отсутствие допоставок и задержка связи, могут приводить к проявлениям описанного N. Kanas и D. Manzey феномена психологического «отрыва» [2]. По мнению авторов, он подразумевает прогрессирующее по мере удаления от родной планеты возрастание «физической» автономности, снижение мотивации на выполнение программы работ и общей активности экипажа, а также «огруппление» мышления (groupthink, [3]) – независимость поведения космонавтов от рекомендаций Центра

управления полетами (ЦУП), преобладание при принятии решений опоры на собственные ценности и приоритеты, переоценка своих возможностей.

В ходе эксперимента «Марс-500» отмечалось снижение информирования экипажем ЦУПа о своих потребностях и проблемах, уменьшение зависимости экипажа от решений и рекомендаций ЦУПа, рост числа самостоятельных решений, основанных на знаниях, ценностях и целях изолированной малой группы. Это порой не позволяло ЦУПу принимать более эффективные решения, основанные на четком понимании ситуации, мешало выдавать обоснованные инструкции. Автономизация экипажа определялась тем, что по мере «удаления от Земли» «марсонавты» осознали необходимость полного использования имеющихся ресурсов гермокомплекса, научились решать возникающие проблемы самостоятельно и эффективно, без потерь качества обеспечивать выполнение программы экспедиции. Мы рассматриваем данные процессы во взаимодействии экипажа и ЦУП как проявление феномена «отрыва», связанного с воздействием длительной изоляции на фоне нарастающей из-за пребывания в гермообъеме астенизации ЦНС, снижения физической активности, в том числе коммуникативной [2, 4, 5].

Отдельно следует остановиться на влиянии задержки связи на особенности коммуникации «экипаж – ЦУП». Анализ данных общения в эксперименте «Марс-500» (особенно в период полного прекращения связи) показал, что отсутствие возможности сразу получить подкрепление своего мнения, удовлетворить потребность, связанную с информационным дефицитом, приводит к размыканию информационного контура «экипаж – ЦУП». При этом у обеих сторон не только развивалось чувство неудовлетворенности контактом и ощущение его неполноценности, но и гораздо хуже проходило принятие последующих решений, основанных не на знании взаимной позиции, а на предположениях.

Результаты эксперимента «Марс-500» подтвердили опасения возможного неблагоприятного

влияния задержки связи на качество информационного обмена в контуре «борт – Земля». Однако небольшая статистическая выборка, на которой были получены эти результаты, безусловно, требовала продолжения исследований, что было реализовано в международном эксперименте SIRIUS-19, моделирующем полет на Луну и пребывание на окололунной орбитальной станции. В этом эксперименте, как и в «Марс-500», воспроизводилась 5-минутная задержка связи в общении «ЦУП – экипаж», а также достаточно редкие (1 раз в 30 сут) допоставки. В проекте SIRIUS-19 использовался тот же, что и в «Марс-500», комплекс гермокамер, проводилось моделирование операций по высадке на поверхность планеты и участвовал международный экипаж. Это делало результаты психологического анализа общения экипажа сравнимыми, несмотря на различную длительность изоляции (120 и 520 сут). Однако в отличие от «Марс-500» в эксперименте принимал участие смешанный по гендерному составу экипаж. Исходя из этого, целью нашего исследования было подтверждение и уточнение выявленных в эксперименте «Марс-500» тенденций коммуникации автономного изолированного экипажа, а также изучение влияния гендерного фактора на особенности общения членов изолированной малой группы.

Методика

Анализ коммуникации в проекте SIRIUS-19 проводился с использованием более комплексного, чем в «Марс-500», подхода. Основным материалом для анализа коммуникации экипажа с ЦУПом являлись ежедневные утренние и вечерние планировочные конференции (daily planning conferences – DPC, по аналогии с коммуникацией на борту МКС) и контент-анализ других видеосообщений экипажа, передававшихся ежедневно помимо DPC. По этическим соображениям анализ приватных переговоров (в частности, в рамках психологической поддержки) не проводился. В эксперименте SIRIUS-19 применялся традиционный для наземных и космических экспериментов

ИМБП метод контент-анализа, особенностью которого является сведение содержания общения, на основе обоснованных правил кодирования, к ограниченному воспроизводимому набору количественно измеряемых категорий, поддающихся компьютерной обработке [6–8]. В число более чем 20 категорий анализа входят такие, как «проблема», «требование/просьба», «время» (категория, связанная с восприятием времени как ресурса), а также ряд категорий, отражающих использование в коммуникативном поведении стратегий совладания со стрессогенными ситуациями (копинг-стратегий), например, «конфронтация», «планирование», «принятие ответственности» (табл. 1). Наряду с контент-анализом применялся автоматизированный анализ видео- и аудио записей членов экипажа во время их общения с Землей. Данные видеозаписи послужили материалом для автоматизированного анализа выражений лица. Применяемое для анализа программное обеспечение (ПО) FaceReader на основе валидизированного [9] проприетарного алгоритма позволяет регистрировать проявление базовых эмоций в мимике человека с помощью автоматического анализа изображений и видеозаписей. Одним из основных показателей, отражающих функциональное состояние обследуемых, является общая эмоциональность невербальной коммуникации. Противоположным ей показателем является вычисляемая ПО FaceReader доля нейтральных выражений лица, иными словами, относительно безэмоциональное, спокойное общение. Используемое для акустического анализа аудиозаписей речи ПО Praat позволяет оценивать ряд акустических характеристик речевого сигнала, таких, как частота основного тона (ЧОТ), интенсивность сигнала (громкость), число голосовых импульсов, шиммер- и джиттер-эффекты (вариативность речевого сигнала по амплитуде и частоте соответственно). Данные характеристики могут отражать степень психофизиологической напряженности говорящего, отражая изменения его функционального состояния [10, 11].

Таблица 1

Разделенные по степени эффективности коммуникации копинг-стратегии

Эффективные	Амбивалентные	Неэффективные
Доверие Поддержка Рациональный отказ Позитивная переоценка Самоконтроль Планирование Конструктивная инициатива Юмор	Поиск поддержки Подчинение	Недоверие Конфронтация Откладывание/перенос ответственности Избегание Сарказм, ирония

В исследовании приняли участие 3 мужчин и 3 женщины, граждане России и США, в возрасте от 29 до 45 лет. Миссия SIIRUS-19 включала следующие основные этапы: перелет до спутника с последующим облетом для поиска места прилунения, прилунение 4 членов экипажа для проведения операций на поверхности, пребывание на орбите Луны и дистанционное управление лунным ровером для подготовки базы, последующее возвращение на базу. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 501 от 18.02.2019 г.).

Применявшиеся статистические методы включали в себя дисперсионный анализ, факторный анализ методом выделения главных компонент (метод вращения Варимакс с нормализацией Кайзера), сравнение средних 2 независимых выборок (критерии Манна – Уитни и Вилкоксона).

Результаты и обсуждение

Динамика коммуникативного поведения экипажа в ходе 120-суточной изоляции

В первые 10 сут изоляции общая длительность телефонных переговоров «экипаж – ЦУП» составила 11 ч, на сервере было сохранено 320 сессий аудиозаписей переговоров. В последние 10 сут эксперимента общая длительность телефонных переговоров «экипаж – ЦУП» составила 1 ч 17 мин, на сервере сохранено 34 аудиозаписи переговоров. В конце эксперимента отмечалось значимое снижение объемов телефонных переговоров по сравнению с первыми неделями.

Всего за 4 мес изоляции экипаж миссии SIRIUS передал ЦУПу 2399 видеосообщений общей длительностью 38 ч 35 мин, включая утренние и вечерние DPC от каждого члена экипажа. ЦУП-НЭК (Наземный экспериментальный комплекс) передал экипажу 1047 видеосообщений общей длительностью 18 ч 40 мин, включая ответы на вопросы, заданные во время DPC. За время изоляции экипаж передал ЦУП-НЭК 145 текстовых сообщений, получив от ЦУП-НЭК 1035 радиограмм. Радиограммы от ЦУПа, как правило, включали в себя инструкции и указания по выполняемым в соответствующие дни методикам.

Число переданных экипажем видеосообщений (являвшихся основным средством коммуникации в эксперименте) снижалось в ходе изоляции – от 200 в 1-ю неделю эксперимента до 115–120 в последние недели. Длительность видеозаписей также значительно уменьшалась (рис. 1). Временное повышение объемов внешней коммуникации отмечалось только в период моделирования высадки на поверхность Луны (9–10-я недели изоляции), что соответствовало выявленному во время эксперимента «Марс-500» особенностям коммуникативного поведения во

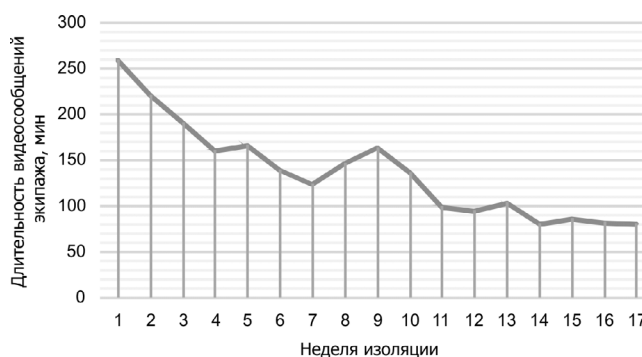


Рис. 1. Динамика длительности видеозаписей экипажа в ходе изоляции

время значимого события [1]. Можно предположить, что последовательное снижение коммуникативной активности является отражением процессов автономизации и психической астенизации экипажа, которые отмечались в ряде предыдущих исследований [4, 12]. Эти процессы, с одной стороны, отражают адаптацию обследуемых к длительному обитанию в гермообъекте с моделированием неблагоприятных условий космического полета (социальная изоляция, монотония, ограниченность внешней коммуникации, недостаток сенсорных стимулов), с другой – связаны с освоением полетной программы, аппаратуры и оборудования гермокамер, обретение относительной независимости от информационной поддержки ЦУПа.

В первый месяц изоляции результаты контент-анализа коммуникаций «экипаж – ЦУП» выявили наличие динамики показателей, характерной для острого периода адаптации. По мере адаптации к экспериментальным условиям, включающим ввод задержки связи с 11-х суток изоляции, экипаж, как и в предшествующих длительных экспериментах (например, «Марс-500»), проявлял все большую автономность, независимость и самостоятельность. В частности, это выражалось в снижении упоминаний проблем, количества просьб и требований, а также проявлений поиска поддержки в общении экипажа с «Землей». Дальнейшая динамика, выявленная в результате контент-анализа аудио- и видеокommunikации экипажа с ЦУПом, показала наличие тенденции к уменьшению выражения в переговорах автономного экипажа с ЦУПом своих потребностей и проблем. В частности, уменьшалось число высказываний в категориях «Проблемы», «Требования/Просьбы», «Время»: отмечалось значимое снижение частоты их регистрации во второй половине изоляции в сравнении с 1–2-м месяцами (рис. 2). Снижение числа высказываний, прежде всего связанных с планированием и организацией жизни и работ в гермокамерах, также может указывать на процесс адаптации к условиям выполнения

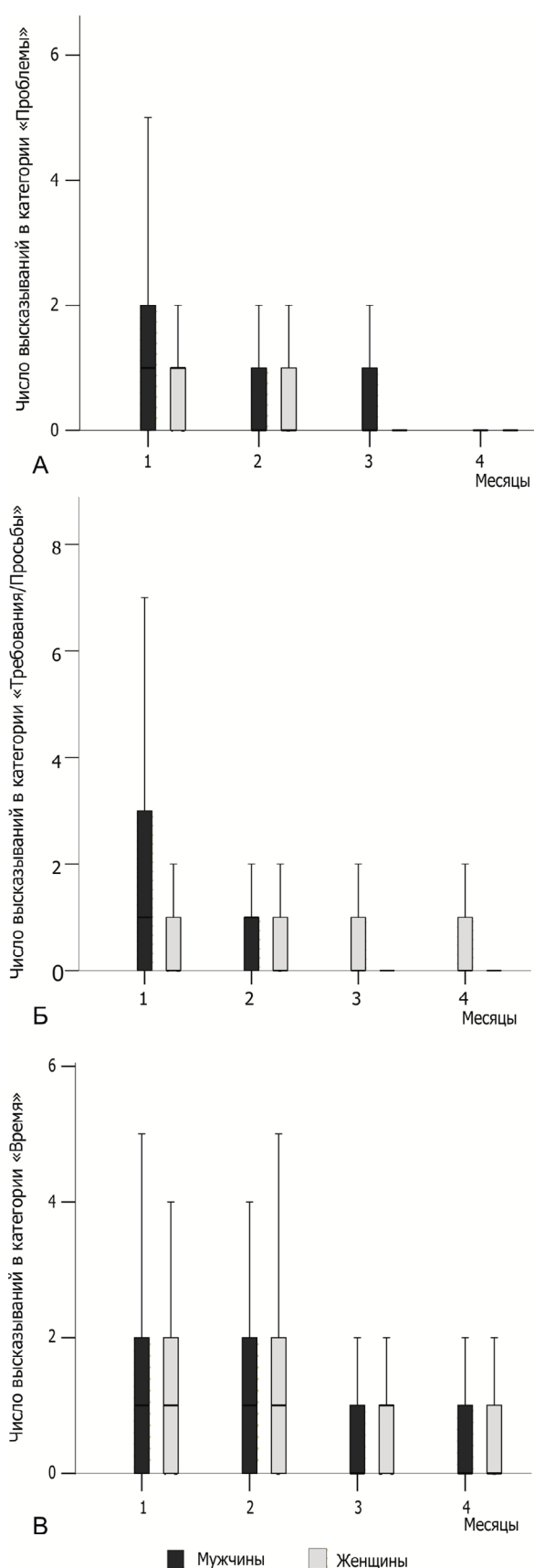


Рис. 2. Помесячная динамика среднесуточного числа высказываний экипажа в категориях «Проблемы» (А), «Требования/Просьбы» (Б), «Время» (В)

программы эксперимента и автономизации экипажа, нарастание самостоятельности деятельности обследуемых. Интерес представляет значимое различие в показателях коммуникации в первой и второй половинах изоляции, что может являться проявлением влияния психологически значимого периода высадки на планету, разделяющего проект на две части, что было выявлено в эксперименте «Марс-500» [1], описано в литературе и отчасти подтверждено в космическом эксперименте (КЭ) «Контент» как феномен «третьей четверти» [5, 8].

Изучение динамики выражения базовых эмоций в мимике членов экипажа в ходе 4-месячной изоляции показало наличие достоверных тенденций к изменению эмоциональности общения у большинства обследуемых (табл. 2). У 3 членов экипажа (В, С, D) отмечали снижение общей эмоциональности коммуникации, у 2 (А, Е) – повышение, у 1 обследуемого наблюдали стабильность отражаемого в невербальной коммуникации эмоционального состояния. При этом, у обследуемого А отмечали значимое нарастание негативных эмоций при снижении позитивных, в то время как у обследуемого Е была противоположная тенденция.

Анализ динамики основных акустических показателей речи в ходе 1-го месяца эксперимента показал, что в первые дни (1–4-е сутки) изоляции ЧОТ и громкость голоса (интенсивность речевого сигнала) у всех обследуемых были выше средних значений, что вероятно, отражало наличие выраженного стресса. По окончании данного периода (к 5-м суткам) показатели речи членов экипажа возвращались к индивидуальной норме. Следующий подъем величин речевых показателей происходил на 8–12-е сутки изоляции (что соответствовало этапу ввода задержки связи): вновь значительно возрастала ЧОТ, повышалась громкость речи, увеличивалось количество голосовых импульсов и доля неозвученных речевых фрагментов. Эти пики динамики акустических показателей были наиболее выраженными в острый период адаптации и отражали реакцию обследуемых на новые стрессоры.

Дальнейшее изучение акустических характеристик речи обследуемых в ходе 4-месячного изоляционного эксперимента выявило тенденции к увеличению количества голосовых импульсов и шиммер-эффекта в речевом сигнале, а также к уменьшению количества неозвученных речевых фрагментов (пауз) и снижению ЧОТ речи (рис. 3).

Начиная со 2-го месяца эксперимента отмечали появление разницы между утренними (более низкими) и вечерними (более высокими) ЧОТ у всех членов экипажа. Период «высадки на планету» характеризовался повышением количества пауз в речи, повышением ЧОТ и громкости речи, увеличением количества голосовых импульсов. Вместе с тем в данный период чаще возникали технические

Таблица 2

Корреляция выражения базовых эмоций в мимике членов экипажа с длительностью изоляции

Обследованный	Нейтральное	Радость	Грусть	Гнев	Удивление	Страх	Отвращение
A	-0,467**	-0,168*	0,273**	0,187**	-0,051	0,542**	-0,021
B	0,328**	-0,181**	0,174*	-0,037	-0,272**	0,137*	0,063
C	0,586**	-0,136*	-0,375**	-0,667**	0,456**	-0,488**	-0,398**
D	0,275**	-0,014	-0,033	-0,418**	0,026	-0,282**	0,029
E	-0,470**	0,551**	-0,340**	-0,373**	0,240**	-0,080	-0,174*
F	0,022	0,020	-0,001	-0,069	-0,135	0,021	0,172*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

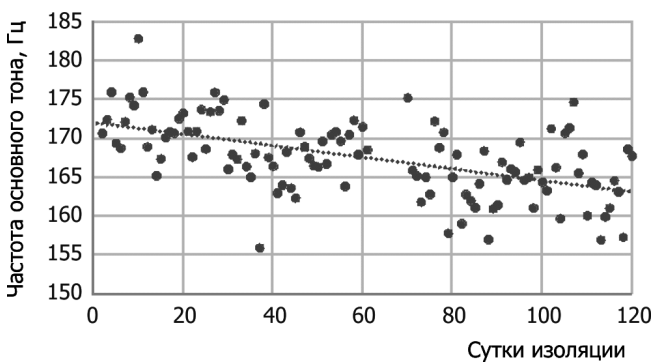


Рис. 3. Динамика частоты основного тона речи членов экипажа в ходе 120-суточной изоляции

проблемы с записью речи (ввиду разделения экипажа и перехода отдельных его членов в другую гермокамеру), в связи с чем полученные данные были неполны. Дальнейшие исследования акустических параметров речи в различные периоды изоляции позволят облегчить интерпретацию выявленных феноменов.

Влияние гендерных различий на особенности коммуникативного поведения в изоляции

При проведении контент-анализа коммуникаций «экипаж – ЦУП» были выявлены существенные различия в коммуникативных стилях групп обследуемых, различных по гендерному признаку (см. рис. 2, А, Б). В частности, достоверные различия обнаружены в числе высказываний, относимых к категориям «Проблема», «Принятие ответственности/Подчинение» (табл. 3). Это может указывать на различия коммуникативных стилей мужчин и женщин при оценке и преодолении проблемных ситуаций. В большинстве случаев выделение групп по параметрам речевого поведения было осложнено наличием выраженных индивидуальных различий.

Результаты автоматизированного анализа видеозаписей общения экипажа с ЦУПом показали значимые различия между гендерными подгруппами по показателям проявления базовых эмоций в мимике (табл. 4). В частности, в подгруппе женщин наблюдалось больше проявлений эмоций радости и грусти. Напротив, в подгруппе мужчин чаще отмечались проявления гнева, как правило, совпадавшие с обсуждением возникающих проблем.

Изучение уровня эмоциональной вовлеченности в общение по соотношению спокойного выражения лица (так называемое нейтральное выражение), позитивных и негативных эмоций в видеозаписях экипажа показало разнонаправленные тенденции. У 2 участников (оба мужского пола) отмечалась тенденция к снижению доли спокойного выражения в течение эксперимента, в то время как у 2 других (женского пола), напротив, наблюдалось повышение данного показателя. У 2 членов экипажа выраженная динамика практически не прослеживалась. При усреднении показателей по группам, различным по половому признаку, у данных групп отмечались противоположные тренды выражения эмоций в ходе изоляции (рис. 4). Однако величины показателей достоверности линейной аппроксимации ($R^2 = 0,15$ и $R^2 = 0,24$ для мужчин и женщин соответственно) не позволяют сделать однозначного вывода о статистической достоверности наблюдаемых линейных трендов.

В 4-месячном изоляционном эксперименте также были обнаружены различия в особенностях динамики акустических показателей речи между гендерными подгруппами экипажа SIRIUS-19. В частности, у женщин отмечали снижение громкости речи к концу эксперимента (рис. 5), в то время как у мужчин наблюдали увеличение количества голосовых импульсов в речи к концу эксперимента (рис. 6, А), а число неозвученных речевых фрагментов (пауз) в речи мужчин было выше такового у женщин в первый месяц изоляции (см. рис. 6, Б). Разница между

Таблица 3

Результаты дисперсионного анализа по категориям контент-анализа коммуникации в гендерных подгруппах экипажа

Категория контент-анализа		Сумма квадратов	Степень свободы	Средний квадрат	F	Значимость
Проблема	Между группами	4,591	3	1,530	3,183	0,051
	Внутри групп	8,173	17	0,481	-	-
	Итого	12,764	20	-	-	-
Принятие ответственности, подчинение	Между группами	0,563	3	0,188	3,000	0,095
	Внутри групп	0,500	8	0,063	-	-
	Итого	1,063	11	-	-	-

Таблица 4

Результаты сравнения гендерных подгрупп экипажа по базовым эмоциям

Критерии значимости	Нейтральное	Радость	Грусть	Гнев	Удивление	Страх	Отвращение
Статистика U Манна – Уитни	54	13	17	50	46,5	58,5	72
Статистика W Уилкоксона	132	91	95	128	124,5	136,5	150
Z	-1,039	-3,421	-3,2	-1,384	-1,935	-1,2	0
Асимптотическая значимость (двусторонняя)	0,299	0,001	0,001	0,166	0,053	0,23	1
Точная значимость	0,319	0,000*	0,001*	0,219	0,143	0,443	1,000

Примечание. * – $p < 0,05$.



Рис. 4. Динамика доли нейтральных эмоций в ДРС экипажа в течение изоляции

показателями, регистрировавшимися в предположительно стрессогенные периоды изоляции (включая острый период адаптации) и в «нормальных» (стабильных) условиях эксперимента, была менее выраженной у женщин, чем у мужчин.

Следует отметить уменьшение различий между мужской и женской подгруппами по ряду акустических показателей (голосовые импульсы,

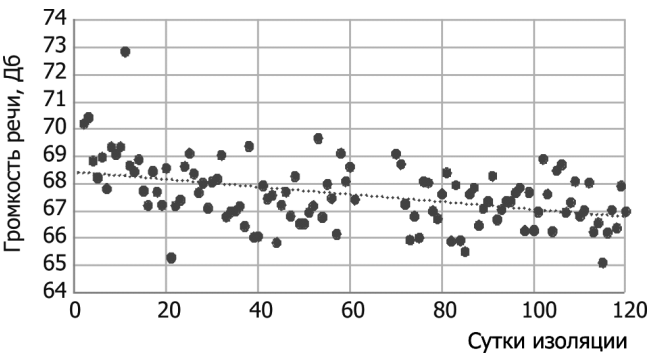


Рис. 5. Динамика громкости речи у женской части экипажа в ходе изоляции

неозвученные речевые фрагменты) в ходе изоляции (см. рис. 6).

В целом полученные результаты подтверждают выявленные в эксперименте «Марс-500» тенденции общения изолированного автономного экипажа. В частности, по мере адаптации к условиям пребывания в гермообъеме и освоения программы эксперимента экипаж миссии SIRIUS-19 все менее нуждался в

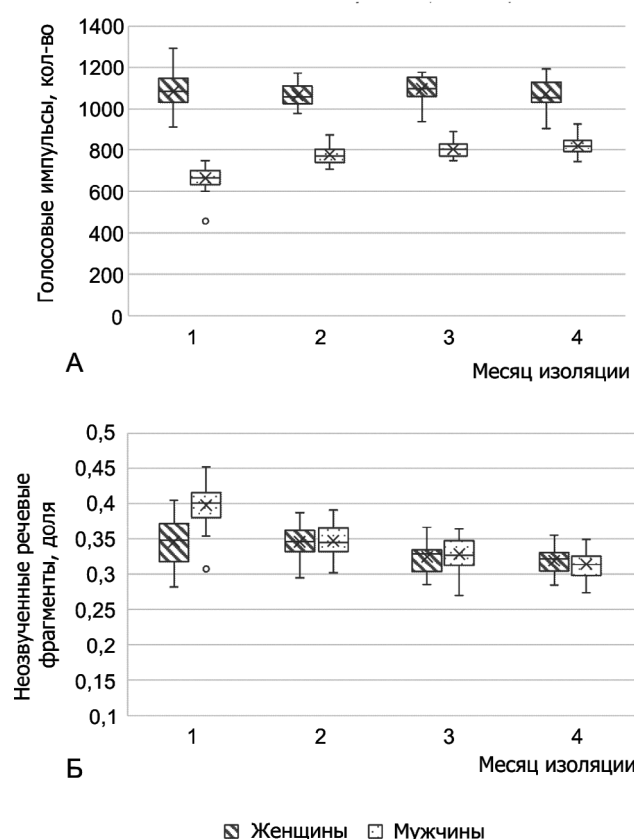


Рис. 6. Динамика числа голосовых импульсов (А) и доли неозвученных фрагментов (Б) в речи обследуемых в ходе изоляции

рекомендациях ЦУПа, что проявилось как в снижении общего объема общения, так и в выражении через него информационных потребностей, которые мог бы удовлетворить ЦУП в условиях задержки связи. Также впервые обнаружено влияние фактора гендера на стилевые особенности коммуникации членов экипажа. Женская часть экипажа общалась с ЦУПом более активно и эмоционально. При этом по мере продолжения изоляции общение гендерных подгрупп становилось все более сходным как по содержанию, так и по форме, бедным с точки зрения контента и малоэмоциональным. Особенно значимо данная тенденция проявилась во второй половине изоляции, после периода моделирования высадки. Таким образом, с помощью комплексного применения контент-анализа и новых методов и методик исследования были подтверждены ранее установленные особенности динамики психоэмоционального состояния операторов в изоляции, связанные с процессами адаптации и, в частности, психической астенизации и автономизации.

Выводы

1. Анализ коммуникации международно-го смешанного по гендерному составу экипажа в

эксперименте SIRIUS-19 подтвердил выявленные в проекте «Марс-500» проявления феномена «отрыва» в коммуникации обследуемых с ЦУПом: снижение общего объема коммуникации, уменьшение числа высказываний, выражающих наличие потребностей и проблем.

2. Как и в эксперименте «Марс-500», моделирование высадки в середине изоляции было значимым событием, существенно повлиявшим на характеристики коммуникативного поведения экипажа SIRIUS-19.

3. Выявлены значимые различия в коммуникативных стилях членов экипажа, различающихся по гендерному признаку. Подгруппа женщин чаще, чем подгруппа мужчин, информировала ЦУП о проблемах, высказывала просьбы, их общение отличалось большей эмоциональностью.

4. Несмотря на исходно выявляемые различия в коммуникации как у гендерных подгрупп, так и у отдельных индивидуумов, к концу эксперимента наблюдалось сближение стилей общения всех членов экипажа SIRIUS-19 по параметрам объема общения, его эмоциональности и ряду акустических показателей.

Работа выполнена в рамках темы № 63.2 программы фундаментальных научных исследований РАН.

Список литературы

1. Ушаков И.Б., Моруков Б.В., Бубеев Ю.А. и др. Основные результаты психофизиологических исследований в эксперименте «Марс-500» // Вестник Российской академии наук. 2014. Т. 84. № 3. С. 212–221.
2. Ushakov I.B., Morukov B.V., Bubeev Yu.A. et al. Main findings of psychophysiological studies in the Mars 500 experiment // Vestnik Rossiiskoy akademii nauk. 2014. V. 84. № 3. P. 212–221.
3. Kanas N., Manzey D. Space psychology and psychiatry. 2008.
4. Janis I.L. Groupthink / small group and social interaction. V. 2. Chichester, 1983. P. 39–46.
5. Проблема психической астенизации в длительном космическом полете / В.И. Мясников, С.И. Степанова, ред. М., 2000.
6. Problem of psychological asthenia in long-term space flight / V.I. Myasnikov, S.I. Stepanova, eds. Moscow, 2000.
7. Kanas N. Humans in space: the psychological hurdles. 2015.
8. Krippendorff K. Content analysis: an introduction to its methodology. Newbury Park, 1980.
9. Neuendorf K.A. Content analysis and thematic analysis // Advanced research methods for applied psychology / P. Brough, ed. Routledge, 2019. P. 211–223.
10. Yusupova A.K., Shved D.M., Gushchin V.I. et al. Preliminary results of «Content» space experiment // Human Physiol. 2019. V. 45. № 7. P. 6–13.

9. Stöckli S., Schulte-Mecklenbeck M., Borer S., Samson A.C. Facial expression analysis with AFFDEX and FACET: A validation study // Behav. Res. Methods. 2018. V. 50 (4). P. 1446–1460.

10. Картавенко М.В. Об использовании акустических характеристик речи для диагностики психических состояний человека // Известия ТРТУ. 2005. № 5. С. 164–180.

Kartavenko M.V. On the use of acoustic characteristics of speech for the diagnosis of human mental states // Izvestiya TRTU. 2005. № 5. P. 164–180.

11. Фролов М.В., Милованова Г.Б. Особенности контроля состояния человека-оператора по показателям основного тона и спектра его речи // Физиология человека. 2009. Т. 35. № 2. С. 136–138.

Frolov M.V., Milovanova G.B. Monitoring the functional state of human operators by the parameters of the fundamental tone and spectrum of speech // Fiziologiya cheloveka. 2009. V. 35. № 2. P. 136–138.

12. Sandoval L., Keeton K., Shea C. et al. Perspectives on asthenia in astronauts and cosmonauts: review of the international research literature. NASA/TM-2012-217354. JSC: Houston, 2012.

Поступила 19.03.2020

EFFECT OF MODELED EXPLORATION MISSION FACTORS ON COMMUNICATION AUTONOMY IN AN ISOLATED MULTINATIONAL MIXED-GENDER CREW

Guschin V.I.¹, Shved D.M.^{1,2}, Yusupova A.K.¹, Supolkina N.S.¹, Chekalina A.I.¹, Savinkina A.O.¹, Lebedeva S.A.¹

¹Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow

The verbal (content-analysis) and nonverbal (facial expression and speech acoustics) methods were used for studying the communication behaviors in the multinational mixed-gender crew during the 4-mo. analog mission (project SIRIUS-19).

Analysis of the crew communication data affirmed the separation phenomenon observed earlier in Mars-500 and characterized by reduction of communication with the ground, and less frequent utterances expressing crew needs or issues. As during Mars-500, the mid-mission «planetary landing» was an epochal event that transformed the communication behaviors substantially. Communication styles were found to be gender-dependent. However, despite the initial communication differences between the gender subgroups and individual crewmembers, by the end of the mission they all adopted a more or less common style of communication.

Key words: crew communication, autonomy, signal lag, communication autonomism, isolation, analog studies.

Авиакосмическая и Экологическая Медицина (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 28–35.

УДК 612.821

ДИНАМИКА ДВИГАТЕЛЬНОЙ И РЕЧЕВОЙ АКТИВНОСТИ ИСПЫТАТЕЛЕЙ В УСЛОВИЯХ 120-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ «SIRIUS-19»

Федяй С.О., Швед Д.М., Гущин В.И., Кузнецова П.Г., Поляков А.В., Носовский А.М., Поздняков С.В., Ниязов А.Р.

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

E-mail: fed.stefany@gmail.com

В статье представлены результаты 120-суточного мониторинга ежедневной двигательной активности и длительности ежедневных конференций экипажа изоляционного эксперимента «SIRIUS-19» с Центром управления полетом наземного экспериментального комплекса ИМБП (ЦУП НЭК).

В 1-й месяц изоляции у некоторых членов экипажа наблюдался превышающий фоновые значения уровень двигательной активности, что свидетельствует о важности дополнительной оценки периода острой адаптации к необычным условиям. В дальнейшем в условиях воздействия моделируемых факторов космического полета развивалось снижение двигательной активности.

Смена паттернов поведения (двигательного и речевого), наблюдаемая при действии моделируемых факторов межпланетного полета, вероятно, определяется развитием в условиях длительной изоляции в гермокамерах признаков психической астенизации, увеличивающейся в результате автономности экипажа, его адаптированности к условиям эксперимента.

Ключевые слова: актиграфия, двигательная активность, сон, речевая активность, когнитивные функции, режим труда и отдыха, изоляция.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 36–41.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-36-41

Возможность развития астенизации в длительном космическом полете (КП) долгое время оставалась предметом дискуссий в научном сообществе. Например, исследования N. Kanas в полетах российско-американских экипажей, где феномен изучался с помощью опросника POMS, не выявил присущих данному процессу изменений. В то же время многочисленные работы российских психологов и психоневрологов по анализу коммуникаций экипажей, указывают на появление различных феноменов, присущих развитию астенизации [1, 2]. С увеличением продолжительности КП изучение механизмов развития астенизации и определение прогностических критериев и методов ее выявления приобрели особую значимость – в силу негативного кумулятивного влияния синдрома на

поведение и деятельность экипажа космической станции [1–4].

Принятая в ГНЦ РФ – ИМБП РАН концепция формирования в условиях КП проявлений психической астенизации базируется на представлении об этом феномене как адаптивной реакции центральной нервной системы (ЦНС) на воздействие комплекса неблагоприятных факторов КП. К таким реакциям относится эмоциональный стресс, вызванный длительной изоляцией, сенсорной депривацией, монотонией, ограничением социальных контактов, риском для жизни и здоровья, высокой ответственности выполняемой деятельности, ее публичностью, а также действием микрогравитации на мозговое кровообращение. С точки зрения психофизиологии, ЦНС, не получая привычного уровня внешней сенсорной стимуляции, с одной стороны, начинает парадоксально реагировать на редкие стимулы (гипо- или гиперергическими реакциями). С другой стороны, отсутствие необходимости часто реагировать на стимулы на фоне необходимости постоянно сохранять бдительность, тревожного ожидания проблем и неисправностей, их мысленного «проигрывания» – приводит к ослаблению общего тонуса нервной системы, ее «засыпанию» (В.И. Мясников, С.И. Степанова, 2002). Проявления психической астенизации изучаются в ходе КП на основе анализа переговоров, психологических опросников, симптоматических проявлений в виде нарушений цикла «сон – бодрствование», оценки режима труда и отдыха экипажа и пр. [5–8]. Предпосылками развития психической астенизации под воздействием факторов длительного КП является снижение притока внешней сенсорной стимуляции. Наряду с этим происходит снижение активности, обеспечивающей поддержание позы опорно-двигательного аппарата. Активное развитие этих же процессов можно ожидать в условиях длительной изоляции экипажа в гермокамерах ограниченного объема. Поэтому следует предположить, что одним из поведенческих предикторов астенических состояний в условиях изоляции, наряду с известными (переговоры с ЦУПом, результаты опросников,

ошибки в деятельности, нарушения сна), может стать прогрессивное развитие признаков снижения двигательной активности (ДА) обследуемых. Так, результаты, полученные американскими исследователями в изоляционном эксперименте «Марс-500», свидетельствуют о нарастании гиподинамии в ходе сверхдлительной изоляции [9]. Установленные тенденции изменения поведения и деятельности испытуемых в гермокамерах (снижение физической и психической активности, рост астенических проявлений) были аналогичны выявленным у участников зимних полярных экспедиций [10, 11]. Они могут служить адекватной моделью для изучения поведенческих реакций в длительных космических полетах [12–14].

Цель данного исследования – изучение в условиях моделирования факторов КП проявлений психической астенизации, в частности поведенческой психической активности, на основе анализа динамики ДА (необлигатной) и коммуникативной активности экипажа (облигатной, связанной с переговорами с ЦУПом и групповыми дискуссиями).

Методика

Объектом данного исследования выступил международный экипаж 120-суточного изоляционного эксперимента по имитации воздействия факторов межпланетного КП SIRIUS-19. Программа эксперимента была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 501 от 18.02.2019 г.). В исследовании приняли участие 3 мужчин и 3 женщины, в возрасте от 29 до 45 лет. Всеми членами экипажа было подписано Информированное согласие на участие в проекте. В рамках данного эксперимента интернациональная группа из 6 исследователей в наземном медико-техническом комплексе в течение 4 мес участвовала в эксперименте, моделирующем работу космического экипажа при полете на Луну. Миссия включала следующие основные этапы: перелет до спутника с последующим облетом для поиска места прилунения, прилунение 4 членов экипажа для проведения операций на поверхности, пребывание на орбите Луны и дистанционное управление лунным ровером для подготовки базы, возвращение на орбитальную станцию и приземление. Режим труда и отдыха регламентировался циклограммой эксперимента, согласно которой период бодрствования длился с 8.00 утра по 23.00 вечера, а ночной сон должен был составить 8 ч в сутки. В данную работу вошли результаты исследования необлигатной двигательной активности, периоды с депривацией сна были исключены из анализа.

Контроль ДА осуществлялся носимыми браслетами ActiGraph GT3X-BT, в которых ДА регистрировалась трехосевым пьезоэлектрическим акселерометром.

Для корректности сбора данных мониторы были оснащены датчиком ношения, который реагировал на снятие часов. Специализированное программное обеспечение ActiLife позволяло накапливать, сопоставлять и визуализировать большие массивы данных многосуточных циклов «сон – бодрствование». Дневная ДА оценивалась по 2 параметрам: интенсивность движений (в условных единицах) и количество шагов. Продолжительность ежедневных планировочных конференций (DPC) оценивалась на основе ежедневных утренних и вечерних видеозаписей от каждого члена экипажа.

Для статистической обработки использовался пакет Statistica 10. В качестве описательной статистики использовались медиана и интерквартильная широта (25-й и 75-й процентиль), максимальные и минимальные значения. Для определения достоверности различий применялся критерий для связанных выборок Фридмана и Вилкоксона, для несвязанных критерий Манна–Уитни.

Все представленные данные анонимны, обследуемым присвоены идентификационные номера.

Результаты и обсуждение

С помощью статистического анализа была определена динамика показателей дневной ДА (интенсивности и количества шагов) за 120 сут изоляционного воздействия (рис. 1).

Полученные данные позволили выделить 2 группы обследуемых: с менее активным (группа I обследуемые 1, 4, 5) и с более активным (группа II, обследуемые 2, 3, 6), достоверно отличающимся дневным паттерном поведения ($p < 0,001$ для интенсивности ДА и $p < 0,01$ для шагов). Разный уровень ДА в эксперименте отражает индивидуальные поведенческие стили и может зависеть от различных факторов, таких, как общий уровень тренированности, подготовки, опыт пребывания в условиях изоляции, возраст, пол и пр.

Длительность изоляционного воздействия в эксперименте SIRIUS-19 составила 4 мес. Можно было предположить, что ДА экипажа могла отличаться на различных этапах эксперимента. Анализ динамики ДА 2 групп показал, что в обеих группах наблюдалось смещение частоты встречаемости высоких значений ДА в сторону ее уменьшения (рис. 2), что свидетельствует о снижении двигательной активности с увеличением продолжительности изоляционного воздействия. Обе группы изменили свои паттерны двигательного поведения в сторону снижения ДА, при этом межгрупповое различие сохранялось на протяжении всего эксперимента.

Результаты, полученные в условиях эксперимента, были сопоставлены с фоновыми значениями. Как видно на рис. 3, у испытуемых I группы наблюдалось снижение ДА по сравнению с фоновыми

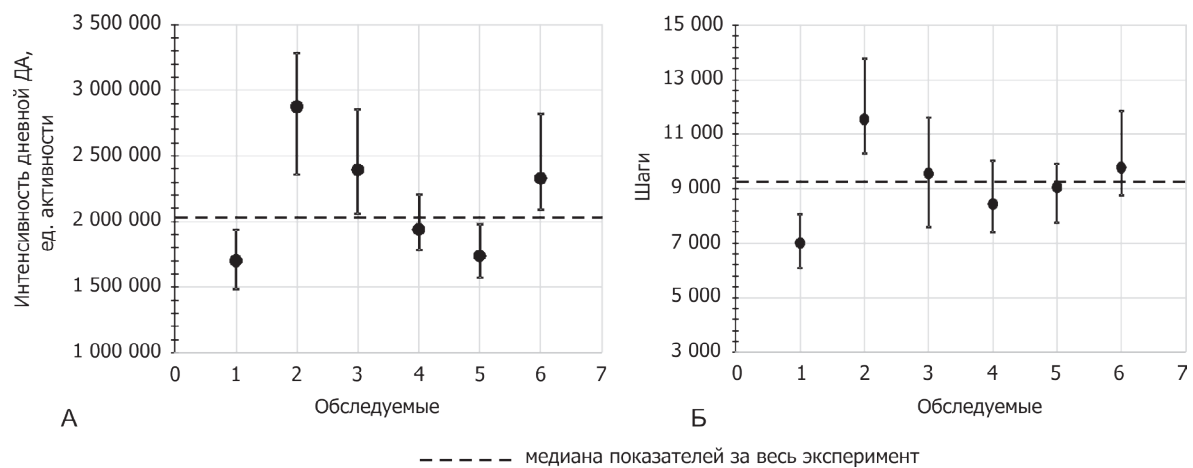


Рис. 1. Показатели дневной ДА у обследуемых: А – дневная интенсивность ДА; Б – количество шагов

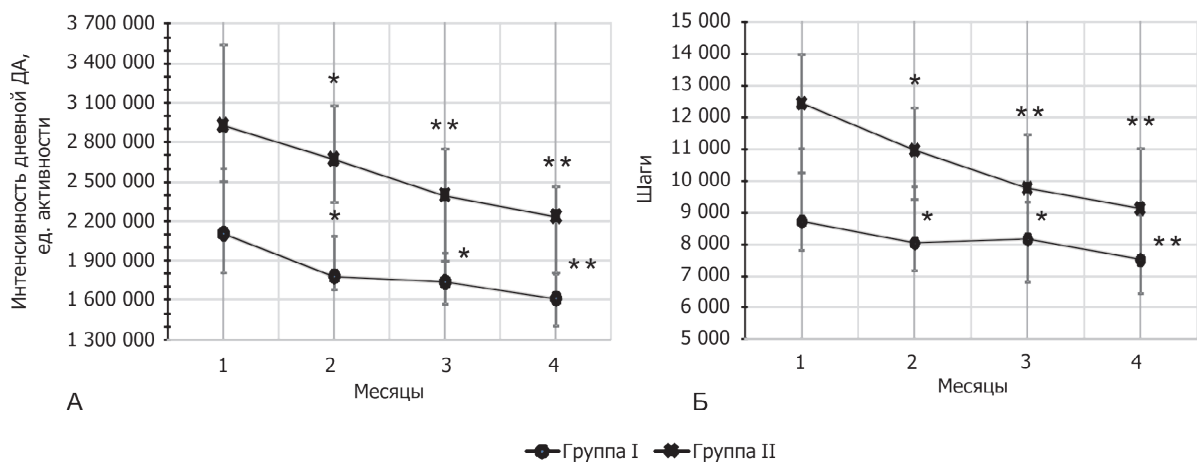


Рис. 2. Показатели дневной ДА у 2 групп обследуемых (I и II) на протяжении 4 мес изоляции: А – дневная интенсивность ДА; Б – количество шагов.
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с фоном

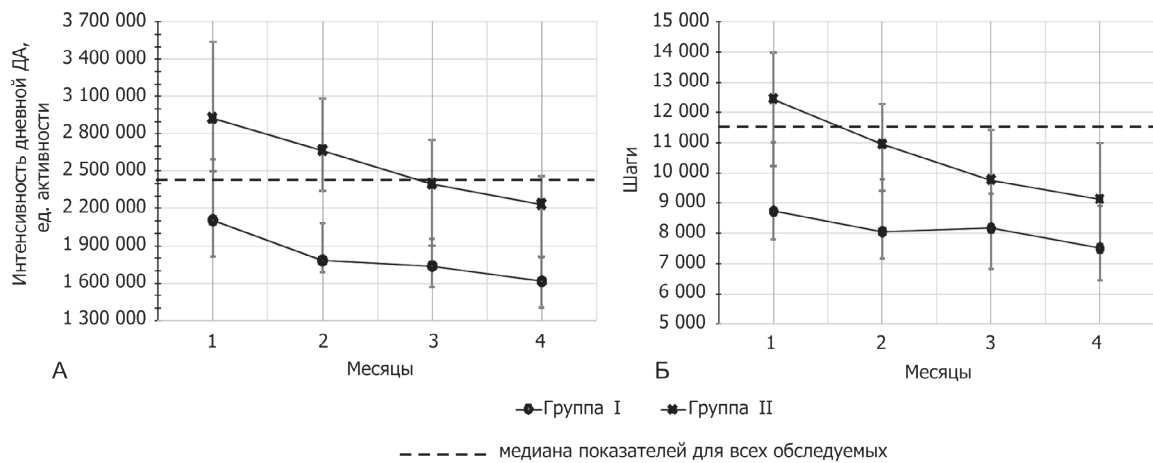


Рис. 3. Показатели дневной ДА у 2 обследуемых групп в 4-месячной изоляции по сравнению с фоновыми значениями: А – дневная интенсивность ДА; Б – количество шагов

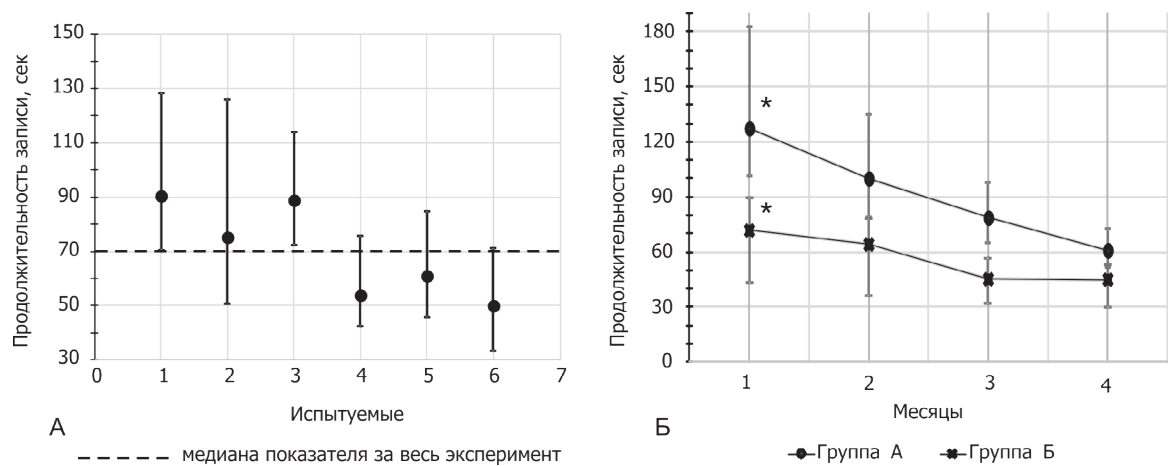


Рис. 4. Продолжительность записей DPC в эксперименте: А – индивидуальные показатели обследуемых; Б – показатели обследуемых групп А и Б.
* – $p < 0,001$ сравнение групп А и Б

значениями. Однако у испытуемых II группы наблюдали всплеск ДА в 1-й месяц эксперимента, превышающий фоновые значения. Это свидетельствует о важности адаптационного периода, в котором происходят выраженные изменения в поведенческой активности по сравнению с фоновым, привычным повседневным режимом. Можно предположить, что процесс освоения нового «дома» и связанная с этим поисковая ДА проявилась в росте регистрируемых показателей актиграфии.

Речевой компонент поведенческой активности также имел определенную динамику, которая проявлялась в зависимости от индивидуальных паттернов поведения испытуемых и срока влияния моделируемых факторов полета.

Однако как уровни ДА, так и время, которое уделялось для ежедневных отчетов, оказались неодинаковым у членов экипажа (рис. 4, А). Трое испытуемых проявляли высокий уровень речевой активности в своих ежедневных конференциях, мы выделили их в группу А (испытатели 1, 2, 3), и 3 испытуемых с непродолжительными DPC образовали группу Б (испытатели 4, 5, 6), достоверность различия между этими группами $p < 0,001$. На рисунке 4, Б видим сдвиг по шкале показателя времени к ее минимальным значениям у 2 групп, несмотря на их первоначальное выраженное различие, что свидетельствует о сокращении продолжительности DPC к концу миссии. При этом выделенные по речевой активности группы не полностью совпадали с группами по ДА. Во многом это определялось различиями в функциональных обязанностях членов экипажа.

Сходная тенденция наблюдалась и при проведении групповых дискуссий экипажа. В ходе эксперимента экипаж участвовал в 4 дискуссиях, проводившихся по единому протоколу: члены экипажа

должны были через индивидуальную работу и обсуждение решать различные гипотетические проблемы. На рис. 5 представлены длительность выполнения всей методики экипажем (чтение задания, индивидуальная работа, групповое обсуждение проблемы) и длительность непосредственно дискуссии (обсуждения проблемы).

По регламенту на выполнение всей методики каждый раз выделялось 60 мин, на обсуждение – 15 мин. Однако в ходе эксперимента явно присутствовала тенденция к снижению длительности обсуждения проблемных ситуаций. Самое короткое обсуждение состоялось на 114-е сутки эксперимента (во время начала депривации сна). Можно предположить, что сокращение коммуникативной активности касалось не только взаимодействия с ЦУПом, но и общения внутри экипажа.

Выявленные тенденции снижения необлигатной (необязательной, не жестко заданной программой эксперимента) двигательной и коммуникативной активности под влиянием воздействия факторов

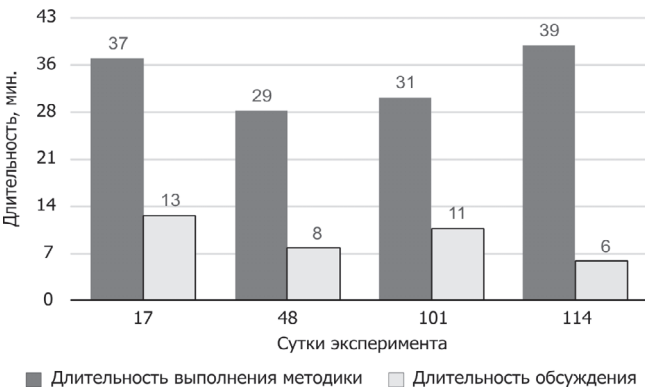


Рис. 5. Длительность групповых дискуссий и обсуждений проблем экипажем

изоляции в гермокамерах хорошо согласуются с моделью нарастания проявлений психической астенизации в условиях длительного КП. Кумулирующиеся эффекты сенсорной депривации и монотонии способны приводить к общему ослаблению тонуса ЦНС. На этом фоне происходит общее снижение мотивации на все виды активности, которые не являются обязательными и регулярно контролируруемыми извне (физические тренировки, тесты, обследования и пр.).

Как известно, в условиях длительного КП, как правило, наблюдаются только 1-я стадия психической астенизации, редко – ряд симптомов ее 2-й стадии [15]. Как указывают Степанова и Мясников (2002), дальнейшее развитие этого процесса в полете может приводить к неготовности к дополнительной мобилизации психофизиологических резервов организма в нештатных ситуациях, срывам деятельности, психосоматическим проявлениям. Поэтому полетный мониторинг проявлений психической астенизации должен являться приоритетным направлением медицинского обеспечения длительных автономных полетов. Полученные результаты указывают на возможность раннего выявления проявлений психической астенизации методом актиграфии, предиктором которой может стать отрицательная динамика необлигатной двигательной активности.

Выводы

1. Метод актиграфии для регистрации и оценки суточной двигательной активности и качества сна человека-оператора дает значимые прикладные результаты, которые возможно применять в области медицинского контроля, профилактики, оптимизации режима труда и отдыха, питания и реабилитации операторов, подвергающихся длительному воздействию моделируемых факторов КП.

2. В условиях воздействия моделируемых факторов КП развивалось снижение двигательной активности. При этом в 1-й месяц изоляции у некоторых членов экипажа наблюдался превышающий фоновые значения уровень двигательной активности, что свидетельствует о важности дополнительной оценки периода острой адаптации к необычным условиям.

3. Смена паттернов поведения (двигательно-го и речевого), вероятно, определяется развитием в условиях длительной изоляции в гермокамерах признаков психической астенизации, увеличивающейся в результате действия моделируемых факторов межпланетного полета (в том числе, задержки связи) автономности экипажа, его адаптированности к условиям эксперимента.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН, тема № 65.1, 63.2.

Список литературы

1. Мясников В.И., Степанова С.И., Сальницкий В.П. и др. Проблема психической астенизации в длительном космическом полете. М., 2000.
2. Myasnikov V.I., Stepanova S.I., Salnitskiy V.P. et al. Problems of psychological asthenia in prolonged space flight. Moscow, 2000.
3. Kanas N., Salnitskiy V., Guschin V. et al. Asthenia – does it exist in space? // Psychosomatic Med. 2001. V. 63. № 6. P. 874–880.
4. Kanas N., Manzey D. Space psychology and psychiatry. 2nd ed. Dordrecht, 2008.
5. De la Torre G.G. Cognitive neuroscience in space // Life (Basel). 2014. Jul 3. V. 4 (3). P. 281–294.
6. Guschin V.I., Yusupova A.K., Shved D.M. et al. The evolution of methodological approaches to the psychological analysis of the crew communications with Mission Control Center // REACH – Reviews in Human Space Exploration. 2016. V. 1. P. 74–83.
7. Мясников В.И., Шапошников Е.А., Замалетдинов И.С. Полетный психоневрологический контроль // Орбитальная станция «Мир». М., 2001. Т. 1. С. 322–333.
8. Myasnikov V.I., Shaposhnikov E.A., Zamaletdinov I.S. Inflight psychoneurological control // Orbital station «Mir». Moscow, V. 1. 2001. P. 322–333.
9. Stuster J. Behavioral issues associated with long duration space expeditions: review and analysis of astronaut journals. Final Report to NASA (July 2010).
10. Kanas N., Yusupova A., Gushchin V. et al. Problems and possibilities of astronauts – ground communication content analysis validity check // Acta Astronaut. 2008. V. 63. P. 822–827.
11. Basner M., Dinges D.F., Mollicone D. et al. Mars 520-d mission simulation reveals protracted crew hypokinesia and alterations of sleep duration and timing // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110 (7). P. 2635–2640.
12. Mottram V., Middleton B., Williams P., Arendt J. The impact of bright artificial white and 'blue-enriched' light on sleep and circadian phase during the polar winter // J. Sleep Res. 2011. V. 20 (1 Pt 2). P. 154–161.
13. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions // Chronobiol. Int. 2012. V. 29 (4). P. 379–394.
14. Kanas N. et al. Psychology and culture during long-duration space missions // Acta Astronaut. 2009. V. 64 (7–8). P. 659–677.
15. Palinkas L.A., Suedfeld P. Psychological effects of polar expeditions // Lancet. 2008. V. 371 (9607). P. 153–163.
16. Leon G.R., Sandal G.M., Larsen E. Human performance in polar environments // J. Environ. Psychol. 2011. V. 31 (4). P. 353–360.
17. Мясников В.И., Степанова С.И. Факторы риска развития психической астенизации у космонавтов в длительном полете // Вестник ТГПУ. Вып. 3 (31). Серия Гуманитарные науки. 2002. С. 9–18.
18. Myasnikov V.I., Stepanova S.I. Risk factors for the development of psychological asthenia in cosmonauts in a

long flight // Vestnik TGPU. Is. 3 (31). Series Gumanitarnye nauki. 2002. P. 9–18.

Поступила 21.02.2020

DYNAMICS OF MOTOR AND VERBAL ACTIVITY OF TEST-SUBJECTS IN 120-DAY ISOLATION STUDY SIRIUS-19

**Fedyai S.O., Shved D.M., Guschin V.I.,
Kuznetsova P.G., Polyakov A.V., Nosovsky A.M.,
Pozdnyakov S.V., Niyazov A.R.**

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

The article presents the results of 120-d monitoring of the motor activity and duration of daily planning conferences of the SIRIUS-19 crew and ground controllers.

On the first month in isolation, the motor activity level of some crewmembers was higher than pre-isolation baseline which calls attention to the importance of additional evaluation to be made in the period of acute adaptation to the new environment. Further into the spaceflight analog study the motor activity tended to decline.

Changes in the patterns of motor and verbal behavior seem to be the aftermath of psychic asthenization developing with the extension of crew autonomy and advance of adaptation.

Key words: actigraphy, motor activity, sleep, speech activity, cognitive functions, work-day cycle, isolation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 36–41.

УДК 612.821+613.69

ЭЭГ-РЕАКЦИИ ОПЕРАТОРОВ НА ИЗМЕНЕННЫЙ РАСПОРЯДОК СНА – БОДРСТВОВАНИЯ И 21-СУТОЧНОЕ ПРЕБЫВАНИЕ В УСЛОВИЯХ ИЗОЛЯЦИИ

Кальманов А.С.¹, Счастливцева Д.В.^{1, 2}, Котровская Т.И.^{1, 2}, Бубеев Ю.А.²

¹Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС (Минобороны России), Москва

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

E-mail: kotrovska@imbp.ru

Проведено 2 серии исследований влияния измененного распорядка труда и отдыха на ЭЭГ операторов сложных технических систем во время 21-суточной изоляции в гермообъекте. В первой серии эксперимента ЭЭГ записывали до начала, сразу после завершения изоляции и в период восстановления; во второй серии кроме указанных стадий биопотенциалы регистрировали во время изоляции. Рассчитывали относительные значения мощности (ОЗМ) ЭЭГ-спектра в дельта-, тета-, альфа- и бета-1-диапазонах.

В ЭЭГ-реакциях операторов наблюдали наибольшее увеличение медленноволнового (дельта-, тета-) компонента с одновременным снижением альфа-активности на начальном этапе изоляции по сравнению с фоном. По окончании периода изоляции сдвиги указанных показателей не достигали фоновых значений. На всех этапах эксперимента наибольшим было возрастание ОЗМ тета-диапазона. Подобная динамика ЭЭГ-реакций операторов вероятно является следствием когнитивной деятельности в условиях неполноценного сна, обусловленного измененным распорядком труда и отдыха, при нахождении в изоляции в гермообъекте.

Ключевые слова: ЭЭГ-реакции, функциональное состояние, измененный распорядок сна – бодрствования, профессиональная деятельность, оператор, изоляция, гермообъект.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 42–48.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-42-48

Успех профессиональной деятельности определяется соответствием функционального состояния (ФС) специалиста тем нагрузкам, которые обусловлены конкретными условиями труда. По совокупности показателей деятельности, по механизмам формирования системной реакции, по некоторым внешним или внутренним проявлениям и др. выделяют некие общие классы функциональных состояний. Когда системный ответ организма оптимально соответствует комплексу воздействующих факторов профессиональной среды, т.е. обеспечиваются

предпочтительные характеристики деятельности при минимальной функциональной цене и готовности к действию резервных механизмов, такое состояние называют «адекватной мобилизацией» [1].

В профессиональной среде в авиации – космонавтике, морском деле и в присущих им специфических средах обитания человек-оператор подвергается действию комплекса факторов, параметры которых в определенных условиях достигают экстремальных значений. В числе таких факторов находится измененный распорядок сна – бодрствования, отклоняющийся от традиционного жизненного стереотипа, а также профессиональная деятельность и изоляция от привычного окружения. Это может приводить к преждевременному и выраженному снижению работоспособности, быстро прогрессирующему утомлению и переутомлению, что повышает риск возникновения ошибочных действий и аварийных ситуаций [2, 3].

Ранняя диагностика негативных изменений функционального состояния является необходимым условием своевременного и эффективного устранения выявленных нарушений и восстановления психофизиологических резервов операторов. В современных условиях проведение диагностических процедур носит комплексный характер, где критериями эффективности является физическое и психическое здоровье специалиста, позволяющее ему сохранять высокое качество профессиональной деятельности в течение периода трудоспособности [4, 5].

В настоящее время единственно доступным объективным способом изучения работы головного мозга непосредственно в процессе операторской деятельности, как в реальном, так и модельном эксперименте, является метод электроэнцефалографии (ЭЭГ), существенным преимуществом которого является возможность определения динамики функционального состояния центральной нервной системы оператора в течение всей работы без отрыва от основной деятельности [6–9]. К основным достоинствам ЭЭГ следует отнести неинвазивность

и хорошее временное разрешение, позволяющее изучать процессы, для реализации которых требуются секунды и миллисекунды.

Целью данной работы было изучение влияния измененного распорядка труда и отдыха на ЭЭГ операторов сложных технических систем во время 21-суточной изоляции.

Методика

В эксперименте принимали участие операторы подводных систем. В период изоляции в гермообъекте режим труда и отдыха осуществлялся по следующей схеме: 4 ч – операторская деятельность, 4 ч – бодрствование, 4 ч – сон. Нетрудно видеть, что такой распорядок строился на основе 12-часовой цикличности сна – бодрствования. При этом на каждые 24 ч приходилось 2 периода сна, которые распределялись по 24-часовой шкале в соответствии с индивидуальным графиком: например, одни обследуемые спали с 0 до 4 ч и с 12 до 16 ч, другие – с 4 до 8 ч и с 16 до 20 ч, третьи – с 8 до 12 ч и с 20 до 0 ч.

Что касается распорядка сна – бодрствования в период, предшествующий изоляции, и в ближайшее время после ее завершения, то он соответствовал 24-часовому суточному ритму. Режим труда и отдыха, принятый в эксперименте, был особенностью профессиональной деятельности участников исследования, а сама эта деятельность характеризовалась повышенным когнитивно-эмоциональным напряжением.

Подбор испытуемых проводился случайным образом из числа специалистов в соответствии с профессиональной спецификой моделируемой операторской деятельности.

Изоляцию длительностью 21 сут осуществляли в специализированном научно-исследовательском комплексе в ограниченном пространстве (в гермообъекте) с поддержанием постоянного состава, давления, температуры и влажности атмосферы.

Исследование состояло из 2 серий. В 1-й серии принимали участие 15 добровольцев мужского пола в возрасте от 24 лет до 51 года ($36,4 \pm 2$). У всех ЭЭГ регистрировали 3 раза: до начала изоляции (фон), сразу после завершения изоляции (в 0-е сутки) и на 3-и сутки пребывания в обычных условиях. Во 2-й серии участвовали также 15 мужчин в возрасте от 27 до 45 лет ($34,4 \pm 1,5$). У каждого из них ЭЭГ регистрировали 6 раз: до начала изоляции, трижды во время изоляции (на 3, 11 и 20-е сутки), сразу после ее окончания (в 0-е сутки) и на 3-и сутки пребывания в обычных условиях. Запись ЭЭГ в период изоляции проводилась сразу после выполнения операторской деятельности.

Поскольку в исследовании отсутствовала группа контроля, данные, полученные во время и после изоляции, соотносили с фоновыми показателями.

При анализе результатов ЭЭГ применяли слепой метод: зарегистрированные ЭЭГ-паттерны кодировались, их первичная обработка проводилась сотрудником, неосведомленным о цели и задачах исследования. Участникам эксперимента также не сообщали о его цели и задачах.

Регистрацию ЭЭГ осуществляли согласно международной системе 10–20 % монополярно от 19 стандартных отведений фронтальных (F), центральных (C), темпоральных (T), париетальных (P) и окципитальных (O) областей обеих гемисфер неокортекса, применяя электроэнцефалограф-анализатор «ЭНЦЕФАЛАН-ЭЭГА-19/26».

Количественный анализ ЭЭГ (выявление статистически значимых особенностей ЭЭГ в ее частотных спектрах) осуществляли методом спектрально-корреляционного анализа на основе быстрого преобразования Фурье. Метод позволяет оценить динамику функционирования как отдельных зон коры головного мозга, так и мозга в целом, что дает возможность судить о нейрофизиологических механизмах ответа центральной нервной системы на действие различных факторов. Рассчитывали относительные значения плотности мощности (ОЗМ) ЭЭГ-спектра в дельта-, тета-, альфа- и бета-1-диапазонах для каждого отведения, а также суммарно для всех отведений. ОЗМ – процентное отношение спектральной мощности отдельного диапазона к площади всего спектра. Этот показатель позволяет минимизировать большой разброс индивидуальных различий амплитудных характеристик ЭЭГ.

Вторичную обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica-10. Проверка распределений параметров выборок показала, что они не подчинялись закону нормальности, поэтому анализ данных проводили с применением критериев непараметрической статистики: для связанных выборок – t-критерия Вилкоксона, для несвязанных выборок – критерия Манна – Уитни.

Результаты представлены в виде диаграммы размаха с указанием медианы, нижнего и верхнего квартилей, а также минимального и максимального значений.

Работа выполнялась на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. с изменениями 2013 г.). В соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований, включающих людей в качестве испытуемых, у всех операторов было получено Информированное согласие на участие в эксперименте.

Результаты и обсуждение

При анализе ОЗМ дельта-, тета- и альфа-диапазонов ЭЭГ, принадлежавших участникам 1-й серии исследований, выяснилось, что сразу после

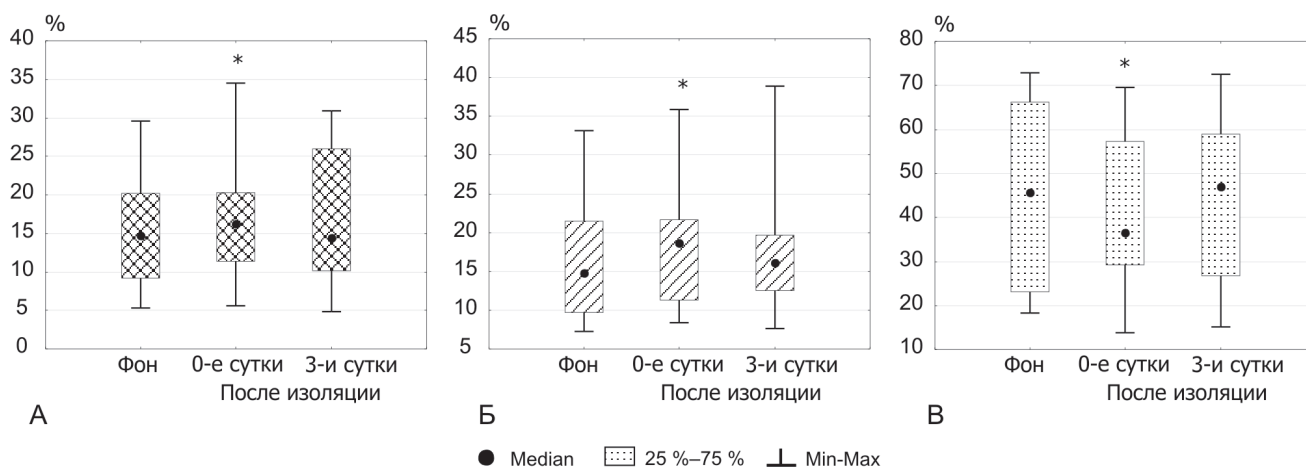


Рис. 1. ОЗМ дельта- (А), тета- (Б) и альфа-диапазонов (В) ЭЭГ в 1-й серии исследований.

Здесь и на рис. 2: черные символы внутри прямоугольников (кружки, квадраты) – значения медианы; верхние и нижние границы прямоугольников – значения верхнего и нижнего квартилей; границы вертикальных отрезков – максимальные и минимальные значения показателей в каждом ряду. Фон – до изоляции; после – 0-е сутки; восст. – 3-и сутки в обычной среде; * – $p \leq 0,05$ относительно фона

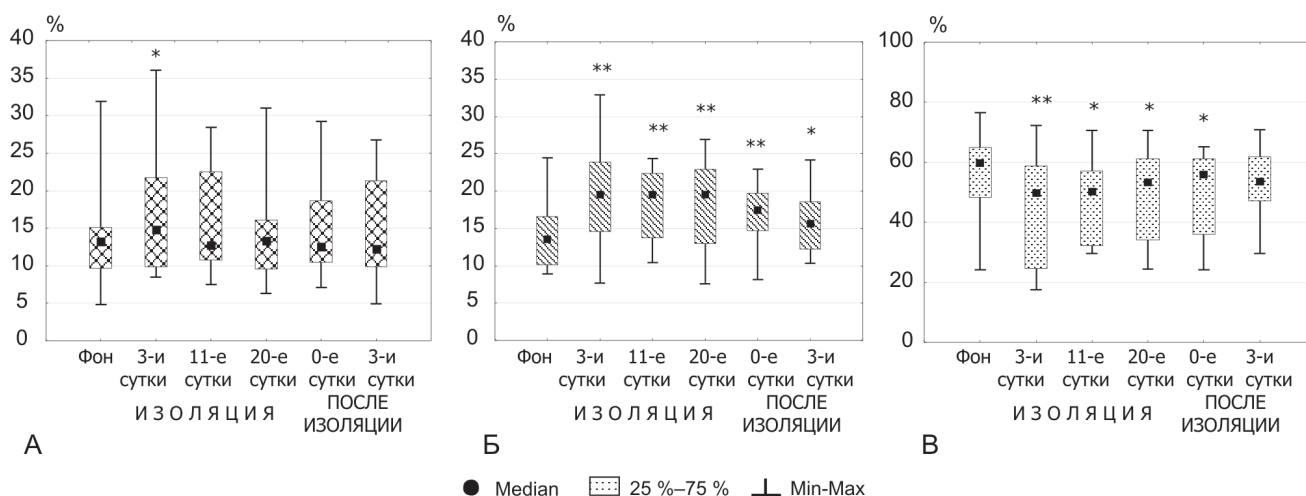


Рис. 2. ОЗМ дельта- (А), тета- (Б) и альфа-диапазонов (В) во 2-й серии исследований.

1-я часть – 3-и сутки; 2-я часть – 11-е сутки; 3-я часть – 20-е сутки изоляции; ** – $p \leq 0,01$ относительно фона; * – $p \leq 0,05$ относительно фона

окончания изоляции отмечались отклонения от фоновых величин. Как следует из рис. 1, значения ОЗМ дельта- и тета-диапазонов в день завершения изоляции (в 0-е сутки) статистически значимо превысили, а показатели ОЗМ альфа-диапазона статистически значимо снизилось относительно исходного (фоновое) уровня. Спустя 3 сут показатели ОЗМ всех 3 ЭЭГ-диапазонов в целом для группы добровольцев статистически значимо не отличались от фоновых значений. В ОЗМ бета-диапазона статистически достоверных изменений обнаружено не было.

Во 2-й серии исследований наблюдали изменения ОЗМ 3 обследованных (за исключением бета-диапазонов ЭЭГ-спектра), однако динамика их

была различной (рис. 2). В дельта-диапазоне статистически значимое превышение фоновых значений отмечалось только на 3-и сутки периода изоляции. В тета-диапазоне во всех срезах регистрации ЭЭГ ОЗМ статистически значимо было выше фона, при этом максимум отмечался на 3-и сутки. ОЗМ альфа-диапазона демонстрировало статистически значимое снижение относительно фоновых значений практически на всех срезах исследования, наибольшее – на 3-и сутки.

Динамика процентного отношения медиан ОЗМ ЭЭГ-диапазонов к фону для групп добровольцев в первой и второй части исследования приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Медианы ОЗМ ЭЭГ-диапазонов для группы добровольцев в целом в 1-й части исследования

Диапазоны ЭЭГ-спектра	До изоляции $Me_{фон}$	После изоляции			
		0-е сутки		3-и сутки	
		$Me_{0\text{ сут}}$	$Me_{0\text{ сут}}/Me_{фон} \cdot 100\%$	$Me_{3\text{ сут}}$	$Me_{0\text{ сут}}/Me_{фон} \cdot 100\%$
Дельта-	14,7	16,2*	110,2*	14,4	97,9
Тета-	14,7	18,6*	126,5*	16,2	110,2
Альфа-	45,7	36,5*	79,9*	47,1	103,1
Бета-1	15,4	14,6	94,8	14,0	90,9

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – показатели со статистической достоверностью относительно фона ($p \leq 0,05$).

Совокупный учет данных, полученных в обеих группах, показывает, что в условиях эксперимента наиболее существенные и сходные изменения выявлены в ОЗМ тета-диапазона в 0-е сутки последействия относительно фонового уровня. Динамика ОЗМ дельта-диапазона в 2 группах различается: в 1-й – после изоляции этот показатель выше, чем в фоне, а во 2-й такой разницы не выявлено. Что касается ОЗМ альфа-диапазона, в 1-й группе добровольцев его снижение в 3 раза больше, чем во 2-й сразу после изоляции по отношению к фону. Таким образом, очевидным является увеличение ОЗМ тета-диапазона ЭЭГ-спектра на 26,5–30 % по окончании изоляции по сравнению с фоном.

Причина различий ЭЭГ-реакций на сочетанное влияние изучаемого комплекса факторов у добровольцев 2 групп, вероятнее всего, обусловлена индивидуально-типологическими различиями их ЭЭГ-паттернов. Оценка этих различий будет проведена в дальнейшем.

С одной стороны, изменение распорядка сна – бодрствования не могло полноценно обеспечивать восстановительную функцию сна добровольцев, прежде всего, из-за систематического сокращения его непрерывной продолжительности. Не исключено, что длительное поддержание режима 12-часовых суток привело к сдвигу уровня функционального состояния центральной нервной системы в сторону торможения из-за появления сонливости. Принимая во внимание, что одновременно с возрастанием ОЗМ тета-диапазона происходит снижение ОЗМ альфа-диапазона практически на всех экспериментальных срезах (см. рис. 1, 2; табл. 1, 2), можно говорить о тормозном влиянии ретикулярной формации ствола и таламических структур, создающих ЭЭГ-образ утомления [10]. С другой стороны, учитывая, что максимальные сдвиги ОЗМ тета- и альфа-диапазонов наблюдались на 3-и сутки, а

далее эти различия уменьшались к моменту окончания изоляции (см. рис. 2; табл. 2), приближаясь к фоновым показателям, в особенности ОЗМ альфа-диапазона во 2-й серии исследования.

Напомним, что подобному распорядку сна – бодрствования добровольцы следовали на протяжении 10–25 лет во время осуществления профессиональной деятельности, следовательно у них формировалась, так называемая, долговременная адаптация, возникающая в результате длительного, постоянного или многократно повторяющегося действия на организм факторов среды, при этом возникают новые связи между церебральными структурами [11].

Многообразие поведенческих коррелятов тета-активности также может подтверждать отличную от утомления причину нарастания ОЗМ тета-диапазона, например связанную с вниманием, сенсомоторной интеграцией, памятью, кодированием информации [12–16]. Динамика мощности тета-диапазона ЭЭГ может отражать сложность операций и уровень когнитивной нагрузки при выполнении различных заданий [17, 18]. Исследователи наблюдали нарастание мощности тета-диапазона в сочетании с уменьшением мощности альфа-диапазона у опытных водителей при имитации ситуации длительного вождения, требующей постоянной концентрации внимания [19].

Следует особо отметить, что эффект возрастания ОЗМ тета-диапазона как результата операторской деятельности мог быть выявлен только на 2-м этапе исследования, когда ЭЭГ регистрировали после 4-часового периода выполнения профессиональной деятельности. Поскольку в данном исследовании характеристики профессиональной деятельности и динамика функционального состояния добровольцев на предмет развития монотонии, утомления, эмоционального возбуждения как результата операторской работы не анализировались,

Таблица 2

Медианы ОЗМ ЭЭГ-диапазонов для группы добровольцев в целом в 1-й части исследования

Диапазоны «U-cgtrnhf	До изоляции Me _{фон}	Изоляция						После изоляции			
		3-и сутки		11-е сутки		20-е сутки		0-е сутки		3-и сутки	
		Me _{3 сут}	Me _{3 сут} /Me _{фон} %	Me _{11 сут}	Me _{11 сут} /Me _{фон} %	Me _{20 сут}	Me _{20 сут} /Me _{фон} %	Me _{0 сут}	Me _{0 сут} /Me _{фон} %	Me _{3 сут}	Me _{3 сут} /Me _{фон} %
Дельта-	13,2	14,8*	112*	12,8	97	13,4	101	12,6	95	12,2	92
Тета-	13,5	19,6*	145*	19,5*	140*	19,5*	140*	17,5*	130*	15,6*	116*
Альфа-	59,8	49,7*	83*	50,3*	84*	53,5*	89*	55,9*	93*	53,5	89,5
Бета-1	12,5	12,6	101	13,2	106	12,4	99	13,8	110	12,3	98

то описанное выше явление может быть лишь неким вероятным, кумулятивным эффектом, тем более что биопотенциалы регистрировались в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами. Увеличенные по сравнению с фоном показатели ОЗМ тета-диапазона ЭЭГ, полученные в 0-е сутки после изоляции, по всей видимости, могут быть обусловлены интегральным уровнем функционального состояния центральной нервной системы операторов в результате возобновления тех связей между церебральными структурами, которые характерны для периодов осуществления профессиональной деятельности специалистов.

Таким образом, выявленное у операторов-профессионалов нарастание тета- и в меньшей степени дельта-активности в сочетании с депрессией альфа-активности могут, с одной стороны, указывать на заторможенность, дремоту и сонливость, а с другой стороны, отражать влияние когнитивной нагрузки, умственных усилий и повышенного внимания. В поведенческом смысле это, безусловно, могло выглядеть как выполнение когнитивной (операторской) деятельности в состоянии сонливости, вызванной недосыпанием в условиях измененного распорядка сна – бодрствования, а также, возможно, связанной с длительным пребыванием в условиях изоляции и монотонии. Закономерности динамики тета-активности в зависимости от индивидуально-типологических особенностей ЭЭГ-паттернов добровольцев двух групп требуют дальнейшего анализа.

Выводы

- 1. ЭЭГ реакции операторов при выполнении профессиональной деятельности в условиях измененного распорядка сна – бодрствования в течение 21-суточной изоляции в гермообъекте заключались в увеличении дельта-, тета- с одновременным снижением альфа-диапазона ЭЭГ спектра по сравнению с фоном.
- 2. Среди всех сдвигов ЭЭГ спектра наиболее выраженным было возрастание ОЗМ тета-диапазона.
- 3. Указанные изменения были обусловлены выполнением когнитивной нагрузки в состоянии сонливости, вызванной недосыпанием вследствие измененного распорядка сна – бодрствования и условиями изоляции в гермообъекте.

Работа поддержана темой РАН № 63.2 «Исследование интегративных процессов в центральной нервной системе, закономерностей поведения и деятельности человека в условиях автономности и под влиянием других экстремальных факторов среды».

Список литературы

1. Живетин В.Б. Эгодиagnostические риски (системная медицина). М., 2009.
Zhivetin V.B. Egodiagnostic risks (systemic medicine). Moscow, 2009.
2. Основы авиационной и космической медицины / И.Б. Ушаков, ред. М., 2007.
Fundamentals of aviation and space medicine / I.B. Ushakov, ed. Moscow, 2007.
3. Столбов А.Г., Порунов Н.Н. Оптимизация стратегии развития морской деятельности в Арктике // Морской сборник. 2009. № 1. С. 56–63.
Stolbov A.G., Porunov N.N. Optimization of the development strategy of marine activities in the Arctic // Morskoy sbornik. 2009. № 1. P. 56–63.
4. Бобровницкий И.П. Экспертные подходы к разработке автоматизированных систем оценки и коррекции метаболических резервов в практике восстановительной медицины // Вестник восстановительной медицины. 2004. № 2. С. 23–24.
Bobrovnitsky I.P. Expert approaches to the development of automated systems for assessing and correcting metabolic reserves in the practice of restorative medicine // Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2004. № 2. P. 23–24.
5. Загородников Г.Г., Боченков А.А. Адаптация военнослужащих к воздействию экстремальных факторов // Рос. биомед. журнал. 2011. Т. 12. С. 724–732.
Zagorodnikov G.G., Bochenkov A.A. Adaptation of military personnel to the effects of extreme factors // Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal. 2011. V. 12. P. 724–732.
6. Бубеев Ю.А., Котровская Т.И. Динамика функционального состояния членов экипажа на различных этапах длительного космического полета с позиций нейрофизиологического подхода // Пилотируемые полеты в космос: Матер. XI Междунар. науч.-практ. конф. 2015. С. 359.
Bubeev Yu.A., Kotrovskaya T.I. The dynamics of the functional state of crew members at various stages of a long space flight from the standpoint of the neurophysiological approach // Manned space flights: Proc. of the XI International scientific-practical conference. 2015. P. 359.
7. Ткаченко О.Н. Физиологические показатели дремотного состояния при выполнении монотонной операторской деятельности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. 2012.
Tkachenko O.N. Physiological indicators of a drowsy state when performing monotonous operator activity: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata biologicheskikh nauk. 2012.
8. Счастливец Д.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А. Особенности ЭЭГ-реакции человека в условиях гипербарической искусственной газовой среды // Авиакосм. и экол. мед. 2018. № 1. С. 48–55.
Schastlivtseva D.V., Kotrovskaya T.I., Bubeev Yu.A. Features of the human EEG reaction in a hyperbaric artificial gas environment // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2018. № 1. P. 48–55.
9. Поликанова И.С. Психофизиологические детерминанты развития утомления при когнитивной нагрузке: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. 2013.
Polikanova I.S. Psychophysiological determinants of the development of fatigue with cognitive load: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata psikhologicheskikh nauk. 2013.
10. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М., 2002.
Zenkov L.R. Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). Moscow, 2002.
11. Николаева А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Витебск, 2015.
Nikolaeva A.G. The use of adaptation to hypoxia in medicine and sports. Vitebsk, 2015.
12. Vertes R.P., Hoover W.B., Di Prisco G.V. Theta rhythm of the hippocampus: subcortical control and functional significance // Behav. Cogn. Neurosci. Rev. 2004. V. 3. P. 173–200.
13. Vertes R.P. Functional significance of theta and by inference the functional role of MRN-elicited blockade of theta- or the desynchronization (non-theta) of the hippocampal EEG // Handbook of Behavioral Neuroscience. 2010. V. 21. P. 227–292.
14. McEwen B.B. A Hippocampal Theta Activity: Characteristics, Genesis, and Behavioral Correlates // Adv. in Pharmacol. 2004. V. 50. P. 1–740.
15. Aftanas L.I., Golosheykin S.A. Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive state and internalized attention: high-resolution EEG investigation of meditation // Neurosci. Letters. 2001. V. 310. № 1. P. 57–60.
16. Aftanas L.I., Golosheykin S.A. Impact of regular meditation practice on EEG activity at rest and during evoked negative emotions // The Int. J. of Neurosci. 2005. V. 115. № 6. P. 893–909.
17. Trejo L.J., Kubitz K., Rosipal R. et al. EEG-based estimation and classification of mental fatigue // Psychol. 2015. № 6. P. 572–589.
18. Коробейникова И.И. Спектральные характеристики тета-ритма ЭЭГ и эффективность интеллектуальной деятельности // Тюменский мед. журнал. 2016. Т. 18. № 2. С. 50–55.
Korobeynikova I.I. The spectral characteristics of the EEG theta-rhythm and the effectiveness of intellectual activity // Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal. 2016. V. 18. № 2. P. 50–55.
19. Jap B.T., Lal S., Fischer P., Bekiaris E. Using EEG spectral components to assess algorithms for detecting fatigue // Expert Systems with Applications. 2009. V. 36. № 2 (Part 1). P. 2352–2359.

Поступила 11.11.2019

EEG-REACTIONS IN HUMAN OPERATORS TO A MODIFIED SLEEP – WAKE SCHEDULE AND 21-DAY STAY IN ISOLATION

**Kalmanov A.S.¹, Shchastlivtseva D.V.^{1, 2},
Kotrovskaya T.I.^{1, 2}, Bubeev Yu.A.²**

¹Research Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) CRI AF (Ministry of Defense of Russia), Moscow

²Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

EEG effects of a modified sleep – wake schedule were evaluated in 2 series of investigations with operators of complex engineering systems during 21-d isolation.

In the first series, EEG were registered prior to and immediately after isolation. In the second series, the

biopotentials were registered during isolation, also. Relative powers (RPs) of the delta-, theta-, alpha- and beta-1 ranges were calculated. The EEG-reaction was described by a great rise of the slow-wave (delta- and theta-) component with a concurrent decrease of the alpha-activity at the beginning of isolation as compared to control levels. After isolation, these parameters did not return to baseline values. Growth of theta RP was the highest in all periods of the investigations. This EEG dynamics was likely to mirror the cognitive activity in the circumstances of the scheduled sleep deficiency and isolation environment.

Key words: professional activity, isolation, modified sleep – wake schedule, operator, functional state, EEG-reactions.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 42–48.

УДК 612.085.4

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАПИТКОВ БРОЖЕНИЯ НА ОСНОВЕ САХАРОМИДЕТ И ПРОБИОТИЧЕСКИХ И АУТОПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НОРМАЛИЗАЦИИ МИКРОФЛОРЫ ЧЕЛОВЕКА В ИЗОЛЯЦИОННОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ («SIRIUS-18/19»)

Ильин В.К.¹, Усанова Н.А.¹, Комиссарова Д.В.¹, Шеф К.А.¹, Агуреев А.Н.¹,
Каспранский Р.Р.², Каспранский Р.Р.³, Морозова Ю.А.¹, Сахарова А.В.¹,
Носовский А.М.¹

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

²Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина, Звездный городок, Московская область

³ООО «Алпла», г. Дзержинский, Московская область

E-mail: komissarova@imbp.ru

Для восстановления микрофлоры кишечника и других органов при дисбиотической перестройке микрофлоры человека в экстремальных условиях (космических полетах, модельных изоляционных экспериментах и пр.) необходимо применение препаратов, поддерживающих количественный и видовой состав микроорганизмов, которые в норме населяют данный биотоп. В качестве перспективных рассматривались 2 группы таких препаратов: коммерческие штаммы (препараты линекс и бифидумбактерин) и аутопробиотики, изготовленные на основе представителей протективной микрофлоры, изолированных индивидуально от каждого испытуемого. Препараты принимались сочетанно с употреблением напитка брожения на основе сахаромидет, призванного служить разнообразию рациона. Результаты эксперимента свидетельствуют о большей эффективности аутопробиотических препаратов по сравнению с коммерческими штаммами как на момент употребления, так и при учете отдаленных эффектов.

Ключевые слова: микробиология, изоляционные эксперименты, пробиотики.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 49–53.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-49-53

Одной из важнейших составляющих медицинского обеспечения длительных космических полетов (КП) является микробиологическая безопасность [1, 2]. Потенциально опасными факторами могут служить как микрофлора самих космонавтов, облигатно и условно-патогенные микроорганизмы, которыми в условиях герметично замкнутых помещений могут активно обмениваться участники КП и экипажи посещения; микроорганизмы с грузами с Земли, способные адаптироваться к экстремальным условиям. На фоне снижения колонизационной резистентности микрофлоры космонавтов это грозит

возникновением дисбактериозов и инфекционных заболеваний. Кроме того, изоляция в замкнутом пространстве, характерная для длительных космических миссий или проживания группы людей в замкнутом гермообъеме лунной базы, является стрессовым фактором, который также может послужить причиной увеличения количества условно-патогенных микроорганизмов и возникновения дисбактериозов различной степени выраженности [2].

В связи с этим возникает необходимость оценки предполагаемых негативных изменений в микрофлоре членов экипажей длительных миссий, определения профилактических мер и возможности нормализации микрофлоры участников КП.

В решении этих задач значительное место отводится пробиотическим или аутопробиотическим препаратам [3–5]. Прием этих препаратов призван нормализовать микрофлору в случаях, когда уже имеются симптомы дисбактериоза, или предотвратить возможность возникновения негативных изменений микробиоты космонавтов экипажей при длительных космических миссиях [6–8].

Целью данной работы является комплексная оценка влияния технологии сочетанного применения кваса и напитков брожения на основе сахаромидет с пробиотическими и аутопробиотическими препаратами на микрофлору человека и среду обитания в условиях, моделирующих полет на Луну и пребывание на ней (изоляционный эксперимент «SIRIUS-19»).

Методика

Данное исследование было включено в научную программу 120-суточного изоляционного эксперимента «SIRIUS-19», рассмотрено и одобрено Комиссией по биомедицинской

этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 506 от 03.04.2019 г.). Все участники эксперимента подписали Информированное согласие на участие в нем. В эксперименте воспроизводились условия реального КП на Луну, включающие этапы: перелет до спутника с последующим облетом для поиска места посадки; приземление 4 членов экипажа для проведения операций на поверхности; пребывание на орбите Луны и дистанционное управление лунным ровером для подготовки базы; возвращение на Землю.

Исследование было разделено на две части. В течение 1-й части препараты-пробиотики линекс и бифидумбактерин форте были использованы для обогащения напитка брожения. С этой целью в предварительно восстановленный из порошка напиток брожения на основе сахаромидет (10^7 КОЕ на мл, 100 мл) добавляли содержимое капсул линекс до конечной концентрации 10^7 КОЕ/мл и бифидумбактерин форте до конечной концентрации 10^8 КОЕ/мл. Полученный напиток использовался в качестве лечебно-профилактического питания исследователями экспериментальной группы (3 человека). Остальные исследователи (3 человека) принимали только напиток брожения без добавления пробиотиков. Курс приема напитка брожения с добавлением препаратов линекс и бифидумбактерин форте составлял первые 15 сут изоляционного эксперимента.

Во время 2-й части эксперимента использовался квас, обогащенный культурой бактерий *Lactobacillus*, выделенных от операторов (аутопробиотик). Каждый обследуемый из экспериментальной группы (3 человека) получал квас с аутопробиотиком. Все обследуемые контрольной группы (3 человека) принимали только квас, без добавления каких-либо пробиотических препаратов.

Методика изготовления аутопробиотического препарата включала в себя отбор проб фекалий у практически здоровых лиц в период их клинически здорового состояния за 30 дней до предполагаемого применения. Из проб выделялись и идентифицировались аутоштаммы лактобактерий. Биомасса выделенных микроорганизмов очищалась и нарабатывалась на селективной питательной среде MRS для культивирования лактобактерий в анаэробных условиях до титра не менее 10^7 – 10^8 КОЕ/мл. Нароботанная биомасса подвергалась лиофилизации, т.е. высушиванию в замороженном состоянии под вакуумом в пенициллиновых флаконах. Содержание клеток аутологичных лактобацилл и энтерококков в одном флаконе было не менее 10^7 КОЕ/мл.

Отбор проб фекалий у обследуемых проводился за сутки до эксперимента (фон), на 15-, 30-, 60-, 90-е и 120-е сутки (окончание изоляционного эксперимента), 7-е сутки после окончания изоляционного

эксперимента, 14-е сутки после окончания изоляционного эксперимента.

Пробы со слизистых верхних дыхательных путей и кожных покровов отбирали за сутки до изоляции, на 15-, 30-, 45-, 60-, 75-, 90-е и 105-е сутки, 7-е сутки после окончания изоляционного эксперимента, 14-е сутки после окончания изоляционного эксперимента.

Квас с аутопробиотиками обследуемые принимали в течение 15 сут (с 60-х по 75-е сутки изоляционного эксперимента) по 250 мл 1 раз в день.

У участников эксперимента были проведены исследования количественного и видового состава микробиоценоза кишечника, верхних дыхательных путей и кожи (нос, рот, миндалины, подмышечная впадина, пах).

Полученные количественные результаты позволили вычислить динамический эубиотический индекс (E_{id}). Для вычисления индекса определяли изменение количества того или иного микроорганизма в конкретном биотопе в момент отбора по сравнению с предыдущим взятием пробы. Далее оценивалась направленность этих изменений: положительное (для протективных групп микроорганизмов) или отрицательное (для условно-патогенных групп микроорганизмов).

Критерии положительных изменений:

- увеличение количества микроорганизмов протективных групп;
- уменьшение количества микроорганизмов условно-патогенных групп;
- стабилизация количественного состава микроорганизмов протективных групп на уровне нормы;
- стабилизация количественного состава микроорганизмов условно-патогенных групп на уровне нормы или ниже нормы.

Критерии отрицательных изменений:

- увеличение количества микроорганизмов условно-патогенных групп;
- уменьшение количества микроорганизмов протективных групп;
- стабилизация количественного состава микроорганизмов протективных групп на уровне ниже нормы;
- стабилизация количественного состава микроорганизмов условно-патогенных групп на уровне выше нормы.

Индекс высчитывался по следующей формуле:

$E_{id} = \text{количество положительных изменений микрофлоры} / \text{количество отрицательных изменений микрофлоры}$.

По значению эубиотического индекса можно было судить о преобладающих изменениях микрофлоры в тот или иной период изоляционного эксперимента. Если $E_{id} > 1$, то количество положительных изменений преобладает. $E_{id} < 1$ означает рост отрицательных изменений микрофлоры (таблица).

Таблица

Нормы содержания микроорганизмов по биотопам, принятые для расчета динамического эубиотического индекса

Род (вид) микроорганизма/ биотоп	Положительное изменение микрофлоры	Отрицательное изменение микрофлоры
Верхние дыхательные пути		
<i>Staphylococcus spp.</i>	$< 10^4$	$> 10^4$
<i>Enterococcus spp.</i>	$< 10^4$	$> 10^4$
<i>Streptococcus spp.</i>	$< 10^4-10^5$	$> 10^4-10^5$
<i>Corynebacterium spp.</i>	$< 10^5$	$> 10^5$
Другие рода	$< 10^3$	$> 10^3$
Кожные покровы		
<i>Staphylococcus spp.</i>	$< 10^5$	$> 10^5$
<i>Streptococcus spp.</i>	$< 10^4$	$> 10^4-10^5$
Другие рода	$< 10^3$	$> 10^3$
Кишечник		
<i>E. coli</i>	$10^6, 10^7$	Отсутствие или количество больше 10^7
<i>Enterobacter spp.</i>	$< 10^5$ или отсутствие	$> 10^5$
<i>Enterococcus spp.</i>	$10^6, 10^7$	Отсутствие или количество больше 10^7
<i>Staphylococcus spp.</i>	$< 10^3$	$> 10^3$
<i>S. aureus</i>	$< 10^3$ или отсутствие	$> 10^3$ или отсутствие
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$10^8, 10^9$	Отсутствие или меньше нормы
<i>Lactobacillus spp.</i>	$10^6, 10^7$	Отсутствие или меньше нормы
<i>Clostridium</i>	$< 10^4$ или отсутствие	$> 10^4$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 10^4$ или отсутствие	$> 10^4$
<i>Bacillus spp.</i>	$< 10^4$ или отсутствие	$> 10^4$
<i>Candida</i>	$< 10^4$ или отсутствие	$< 10^4$ или отсутствие

Результаты и обсуждение

Из представленных рисунков (рис. 1–3) следует, что при обогащении напитка брожения как коммерческими пробиотиками, так и аутопробиотиками в составе микрофлоры кишечника происходило улучшение количественных и качественных показателей за счет повышения числа микроорганизмов протективных групп и снижения (иногда вплоть до полного исчезновения) микроорганизмов условно-патогенных групп (см. рис. 1). При этом действие аутопробиотических препаратов давало более выраженный эффект, сохранившийся даже после выхода из изоляции (4-й период), в то время как после употребления напитка брожения, сочетанного с коммерческими штаммами, эффект исчезал практически сразу после прекращения приема (2-й период).

Как видно из рис. 2, статистически значимых изменений в эубиотическом индексе верхних дыхательных путей не было ни в контрольной, ни в опытной группах, однако были отмечены случаи значительного повышения эубиотического индекса у отдельных обследуемых в экспериментальной группе (индекс возрастал до 14). После окончания

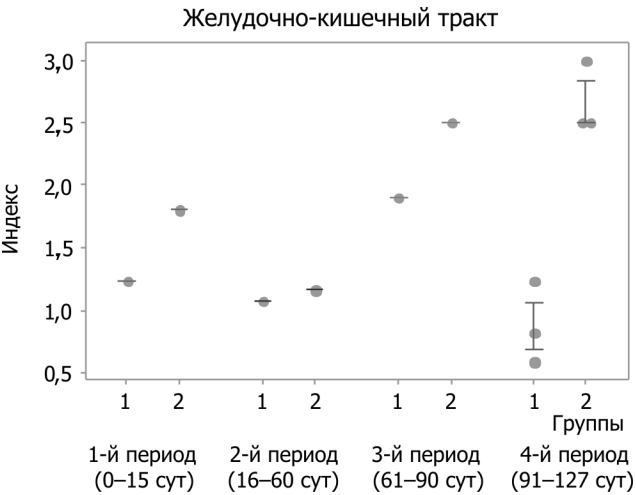


Рис. 1. Динамический эубиотический индекс микрофлоры желудочно-кишечного тракта в эксперименте «SIRIUS-19». Здесь и на рис. 2, 3. Группа 1 – контрольная; группа 2 – экспериментальная. Прием препаратов: 1-й период – напиток брожения с коммерческими штаммами пробиотиков; 2-й период – пробиотические препараты не принимались; 3-й период – квас с аутопробиотиками; период 4 – пробиотические препараты не принимались

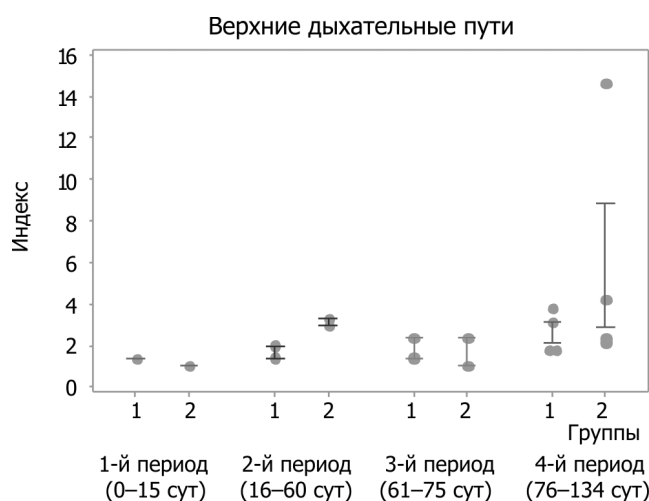


Рис. 2. Динамический эубиотический индекс слизистых верхних дыхательных путей в эксперименте «SIRIUS-19».

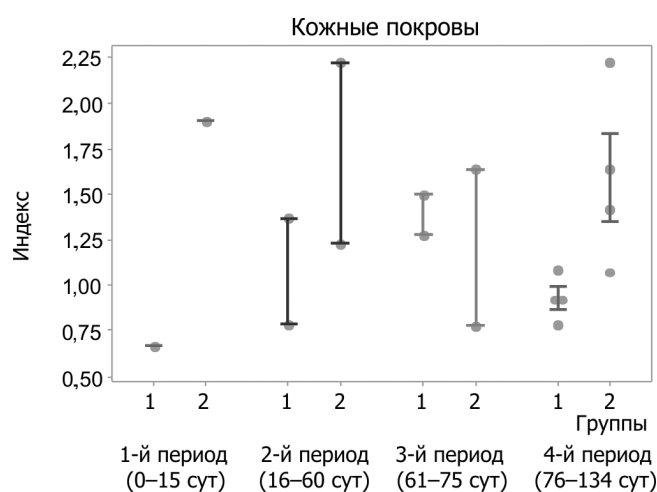


Рис. 3. Динамический эубиотический индекс микрофлоры покровных тканей в эксперименте «SIRIUS-19».

приема аутопробиотических препаратов происходило незначительное улучшение состояния микрофлоры у обследуемых экспериментальной группы, проявившееся после их выхода из изоляционного комплекса (4-й период).

При анализе эубиотического индекса микрофлоры кожных покровов участников эксперимента также было отмечено статистически значимое различие для периода приема коммерческих штаммов (1-й период) и периода после приема аутопробиотиков (4-й период), что позволяет говорить об отсроченном влиянии аутопробиотических препаратов на состояние микрофлоры кожных покровов при отсутствии такового для коммерческих штаммов (см. рис. 3).

Отдельно необходимо отметить, что видовое разнообразие условно-патогенной микрофлоры во всех биотопах как в контрольной, так и в экспериментальной группах на начало исследования было значительным. Во время приема участниками экспериментальной группы пробиотических препаратов, изготовленных на основе коммерческих штаммов, количество у них видов условно-патогенной микрофлоры снизилось, но после окончания курса такие микроорганизмы снова обнаружили в пробах. После же приема аутопробиотических препаратов видовое разнообразие условно-патогенной микрофлоры у обследуемых в экспериментальной группе резко снизилось, и впоследствии, вплоть до 14-х суток после изоляции, большинство условно-патогенных микроорганизмов обнаружено не было, что также свидетельствует о большей устойчивости и приживаемости аутопробиотиков во всех биотопах по сравнению с коммерческими пробиотическими штаммами.

Таким образом, комбинация напитков брожения и пробиотиков представляется весьма удачной

с точки зрения профилактики микробных рисков у человека, длительное время находящегося в условиях гермоизоляции.

Выводы

1. Сочетанный прием как коммерческих пробиотических препаратов, так и аутопробиотических препаратов с напитком брожения на основе сахаромикет оказал положительное влияние на состояние микрофлоры кишечника и кожных покровов участников изоляционного эксперимента, однако прием аутопробиотических препаратов имел более выраженный и устойчивый эффект по сравнению с коммерческими штаммами.

2. Сочетанный прием как коммерческих пробиотических препаратов, так и аутопробиотических препаратов с напитком брожения на основе сахаромикет практически не оказал влияния на состояние микрофлоры верхних дыхательных путей обследуемых. После окончания приема аутопробиотических препаратов было выявлено незначительное улучшение микрофлоры у обследуемых экспериментальной группы.

3. После курса приема аутопробиотических препаратов у обследуемых экспериментальной группы достоверно снизилось количество условно-патогенных групп бактерий. Аналогичного эффекта после приема препаратов, содержащих коммерческие штаммы, не наблюдалось.

Финансирование: при частичной поддержке базовой тематики РАН № 64.2 «Исследование функции желудочно-кишечного тракта при адаптации организма человека к искусственной среде обитания и способы коррекции дисбактериозов с помощью аутопробиотиков».

Список литературы

1. Ильин В.К., Кирюхина Н.В., Усанова Н.А. и др. Факторы микробиологического риска и обеспечение подходов к обеспечению противoinфекционной безопасности экипажей межпланетных космических полетов и лунных баз // *Авиакосм. и экол. мед.* 2018. Т. 52. № 6.

Il'yn V.K., Kiryukhina N.V., Usanova N.A. et al. Factors of microbiological risk and the provision of approaches to ensure the anti-infectious safety of crews of interplanetary space flights and lunar bases. // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018. V. 52. № 6.

2. Evidence based selection of probiotic strains to promote astronaut health or alleviate symptoms of illness on long duration spaceflight missions. [Electronic resource]. *Beneficial Microbes*. URL: <https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/BM2017.0027>.

3. Кириленко М.А., Кузнецов О.Ю. Создание аутопробиотического препарата, содержащего активный комплекс бифидобактерий и лактобактерий // *Международ. науч.-исслед. журнал*. 2015. Т. 42. № 10. Ч. 4. С. 61–62.

Kirilenko M.A., Kuznetsov O.Yu. Creation of an autoprobiotic preparation containing an active complex of bifidobacteria and lactobacilli // *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2015. V. 42. № 10. Part. 4. P. 61–62.

4. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // *Фарматека*. 2007. № 6. С. 16–23.

Ushkalova E.A. Role of probiotics in gastroenterology // *Farmateka*. 2007. № 6. P. 16–23.

5. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А. и др. Аутопробиотикотерапия // *Журнал инфектологии*. 2013. Т. 5. № 4. С. 43–54.

Chicherin I.Yu., Pogorel'skiy I.P., Lundovskikh I.A. et al. Autoprobiotikotherapy // *Zhurnal infektologii*. 2013. V. 5. № 4. P. 43–54.

6. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н. и др. Возможности пробиотической терапии в гастроэнтерологии // *Вестник Санкт-Петербургской МАПО*. 2011. Т. 3. № 4. С. 69–81.

Solov'eva O.I., Simanenkov V.I. Suvorov A.N. et al. The possibilities of probiotic therapy in gastroenterology // *Vestnik Sankt-Peterburgskoy MAPO*. 2011. V. 3. № 4. P. 69–81.

7. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M. et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of

personalised microbiota. [Electronic resource]. *Frontiers in Microbiology*. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01869/full>.

8. Boirivant M., Strober W. The mechanism of action of probiotics // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007. № 23 (6). P. 679–692.

Поступила 24.12.2019

COMBINED USE OF FERMENTATION BEVERAGES BASED ON SACCHAROMYCETS AND PROBIOTIC AND AUTOPROBIOTIC PREPARATIONS FOR NORMALYZING HUMAN MICROFLORA IN ISOLATION STUDY SIRIUS-18/19

Ilyin V.K.¹, Usanova N.A.¹, Komissarova D.V.¹, Shef K.A.¹, Agureev A.N.¹, Kaspransky R.R.², Kaspransky R.R.³, Morozova Yu.A.¹, Sakharova A.V.¹, Nosovsky A.M.¹

¹Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Gagarin Research & Test Cosmonaut Training Center, Star city, Moscow region

³Alpla LLC, Dzerzhinskiy, Moscow region

Disbiotic microflora in bowels and other organs of humans exposed to extreme environments (space flight, isolation studies etc.) can be restored by administration of drugs capable to keep up the quantitative and species composition normal for a given biotope. Two types of preparations have been tested: commercial strains (linex and bifidumbacterin) and autoprobiotics consisting of protective microbes isolated from each test-subject. The preparations were taken together with a saccharomycet-based fermentation beverage included into diet for variety. The tests demonstrated that the autoprobiotic drugs had better immediate and follow-up effects than the commercial strains.

Key words: microbiology, isolation studies, probiotics.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 49–53.

УДК 616-07:519.22

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЕЙСТВИИ БОЛЬШИХ ПО ВЕЛИЧИНЕ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ И СКОРОСТИ НАРАСТАНИЯ ПЕРЕГРУЗОК НАПРАВЛЕНИЯ «ГОЛОВА – ТАЗ» (+Gz)

Хоменко М.Н.¹, Бухтияров И.В.^{2,3}, Малащук Л.С.¹

¹Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС Минобороны России, Москва

²Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова, Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

E-mail: malaschukluda@mail.ru

Целью данного исследования являлось комплексное изучение особенностей адаптационно-компенсаторных реакций организма человека на действие различных по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок +Gz.

При участии 48 высокотренированных к перегрузкам +Gz испытуемых-добровольцев с опытом работы на центрифуге около 2 лет исследовали переносимость и физиологические реакции организма человека при воздействии однократных и сложных профилей перегрузок +Gz величиной от 2 до 12 ед., длительностью до 60 с при скорости нарастания от 0,1 до 5 ед./с без использования и в условиях применения противоперегрузочного костюма ППК-3 с АД-5А в режиме МАК.

Результаты исследования показали, что высокая устойчивость к большим по величине, длительности и скорости нарастания перегрузкам +Gz определяется главным образом функциональными резервными возможностями кардиореспираторной системы и эффективностью применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов в сочетании с техническими средствами противоперегрузочной защиты. Использование ППК-3 с АД-5А МАК увеличивало устойчивость в среднем на 2,2 ед. Применение защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов высокотренированными испытуемыми значительно, в среднем на 3,9 ед. без ППК и на 3,7 ед. в ППК повышало устойчивость к перегрузкам по сравнению с расслабленным состоянием.

Ключевые слова: большие по величине, длительности и скорости нарастания перегрузки +Gz, устойчивость к перегрузкам «голова-таз» (+Gz), мышечные и дыхательные противоперегрузочные приемы, противоперегрузочные средства защиты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 54–62.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-54-62

Полеты на современных высокоманевренных самолетах 4-го поколения и сверхманевренных самолетах 5-го поколения могут сопровождаться созданием пилотажных перегрузок направления «голова – таз» (+Gz) больших по величине (до 9,0–10,0 ед.) и, что особенно важно, большой их длительности (до 40–50 с) и скорости нарастания (до 5,0–10,0 ед./с). В исследованиях ряда авторов [1–8] показано, что при длительном действии большой пилотажной перегрузки, и особенно при быстром ее нарастании, значительно повышается вероятность потери сознания летчиком. Об этом свидетельствуют не только экспериментальные исследования на центрифуге, но и опыт эксплуатации высокоманевренных самолетов в ВВС США и других стран НАТО, когда количество катастроф в результате потери работоспособности летчиков достигло нескольких десятков при материальных потерях в сотни миллионов долларов [9, 10]. Поэтому актуальной научной проблемой, имеющей важное практическое значение, является разработка эффективных средств и методов защиты летчика от действия пилотажных перегрузок высокоманевренного полета.

Анализ проводимых в этом направлении исследований свидетельствует, что наряду с совершенствованием и разработкой новых технических средств противоперегрузочной защиты, в последнее время особое внимание уделяется поиску средств и методов повышения индивидуальной физиологической устойчивости летчиков к пилотажным перегрузкам +Gz.

Целью данного исследования являлось комплексное изучение особенностей адаптационно-компенсаторных реакций организма человека на действие различных по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок +Gz.

Задачи исследования:

1. Изучение эффективности применения защитных мышечных и дыхательных

противоперегрузочных приемов при действии перегрузок +Gz без и в условиях применения технических средств противоперегрузочной защиты.

2. Обоснование путей, повышающих устойчивость человека к высоким уровням пилотажных перегрузок.

Методика

Для изучения физиологических реакций, эффективности применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов при воздействии различных режимов больших по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок +Gz проведено исследование при участии 48 высокотренированных к перегрузкам испытуемых-добровольцев с опытом работы на центрифуге около 2 лет в условиях применения противоперегрузочного костюма ППК-3 с автоматом давления АД-5А в режиме МАК и без него.

Характеристики изученных режимов перегрузок +Gz показаны на рис. 1. С этой целью в 1-й серии исследований у всех испытуемых был определен исходный уровень переносимости перегрузок +Gz по методике, разработанной П.М. Суворовым [11] с воздействием однократных ступенчато нарастающих площадочных режимов перегрузок +Gz величиной от 3,0 до 8,0 ед. длительностью по 30 с каждая и скоростью нарастания 0,4 ед./с без ППК (см. рис. 1, А).

Во 2-й серии экспериментов определена предельная переносимость однократных перегрузок +Gz величиной 9,0 ед., длительностью до 60 с при скорости нарастания 1,0 ед./с и использовании костюма ППК-3 (см. рис. 1, Б).

В 3-й серии исследовались адаптационно-компенсаторные реакции при воздействии сложных профилей перегрузок +Gz применительно к маневренному полету на высокоманевренных самолетах величиной от 2,0 ед. до 9,5 ед., длительностью до 15 с каждая при скорости нарастания 1,0 ед./с в костюме ППК-3 и до 7,5 ед. без ППК (см. рис. 1, В).

Для изучения удельной значимости применения защитных мышечных и дыхательных

противоперегрузочных приемов в индивидуальной устойчивости к перегрузкам в 4-й серии определяли предельную переносимость перегрузок +Gz при скорости нарастания 0,1 ед./с до 12 ед. в костюме ППК-3 и до 9 ед. без ППК (см. рис. 1, Г).

В 5-й серии исследований изучали особенности адаптационно-компенсаторных реакций и методики применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов при воздействии однократных перегрузок +Gz величиной от 2,0 до 9,0 ед. с определением предельного времени переносимости перегрузки +Gz 9 ед. длительностью до 60 с при скорости нарастания от 0,5 до 5,0 ед./с (см. рис. 1, Д) в костюме ППК-3 с АД-5А.

В 6-й серии изучали характер и эффективность применения противоперегрузочных защитных мышечных и дыхательных приемов при воздействии сложных профилей перегрузок +Gz величиной от 2,0 до 9,0 ед. со скоростью нарастания 1,0 и 5,0 ед./с с определением предельного времени

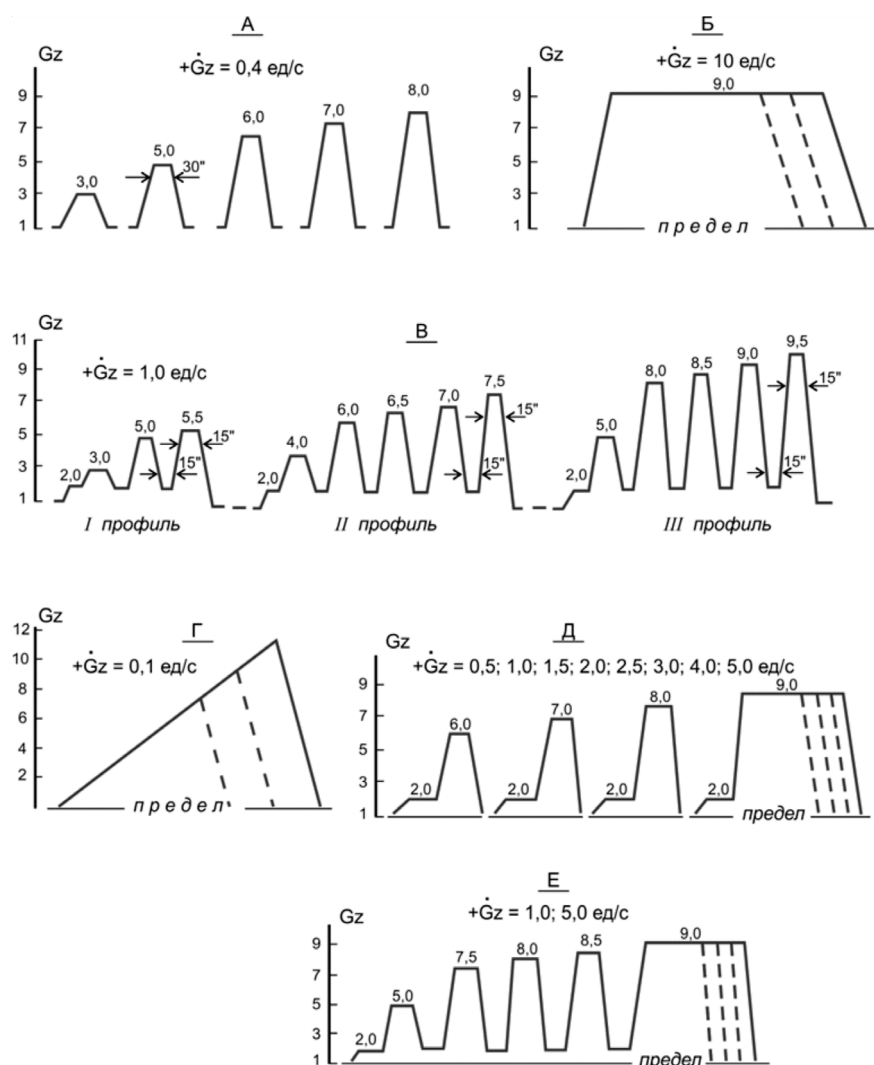


Рис. 1. Характеристики исследуемых режимов перегрузок +Gz

переносимости перегрузки 9 ед. в условиях использования противоперегрузочного костюма ППК-3 с АД-5А (см. рис. 1, Е).

Исследования проводили на центрифуге с радиусом вращения 7,25 м. При вращении на центрифуге постоянно регистрировали величину и время действия перегрузки, давление в камерах ППК, время двигательной реакции испытуемого на подаваемые световые сигналы в секундах. Уровень защитного мышечного напряжения оценивали по величине силы давления ног на динамометрические педали (в кгс), электромиографии (ЭМГ) мышц живота и бедер. В покое, во время вращения и сразу после него регистрировали ЭКГ в 3 отведениях по НЭБ'у, оценивали ударный объем сердца (УО) методом тетраполярной грудной реографии. На основании данных УО и ЧСС рассчитывали минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). С помощью фотоплетизмографии определяли амплитуду осцилляций ушного пульса (Ауп) и систолическое давление (АД_у) в сосудах мочки уха. Параметры артериального давления (АД) в плечевой артерии – минимальное (АД_{мин}), среднее (АД_с), боковое (АД_б) и конечное систолическое (АД_{кс}) определяли методом тахоосциллографии. Частоту дыхания (ЧД) в цикл./мин оценивали периметрическим методом. В процессе вращения с испытуемым поддерживалась видео- и радиосвязь.

Регистрируемые параметры позволяли осуществлять постоянный врачебный контроль за динамикой функционального состояния испытуемого и диагностировать достижение предела переносимости перегрузок по установленным общепринятым критериям [11]. Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного анализа, использования t-критерия Стьюдента. Исследования были проведены с соблюдением этико-правовых норм участия человека в испытаниях.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что все испытуемые имели высокую устойчивость к перегрузкам, определявшуюся по методике П.М. Суворова. Они успешно перенесли 8,0 ед. – 30 с без применения ППК, что на 2,0 ед. превышало среднюю устойчивость здоровых летчиков [11].

Вместе с тем было установлено, что воздействие больших по величине, длительности и скорости нарастания пилотажных перегрузок +Gz, характерных для современных высокоманевренных и сверхманевренных самолетов-истребителей (4-го и 5-го поколения), предъявляет очень высокие требования к функциональному состоянию организма, которые приближаются к пределу физиологических возможностей человека даже у высокотренированных испытуемых при использовании ими штатного противоперегрузочного снаряжения. Все испытуемые показали хорошую переносимость больших по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок в условиях применения костюма ППК-3 с АД-5А МАК. Однако при комплексном анализе физиологических реакций и защитных противоперегрузочных приемов было отмечено, что воздействие больших перегрузок – 9 ед. длительностью до 60 с – вызывает максимальное напряжение функциональных систем организма. Как показано на рис. 2, ЧСС повышалась до 180–195 уд./мин., АД_{кс} до 250–260 мм рт. ст., ЧД – до 46–48 цикл./мин. Усилия ног на педали при создании защитного мышечного напряжения увеличивались до 260–280 кгс.

Такие выраженные адаптационно-компенсаторные реакции кардиореспираторной системы при воздействии перегрузок развивались в течение очень короткого промежутка времени – 10–13 с. Эти реакции имели фазовый характер, отмечавшийся рядом авторов как при однократных, так и повторно действующих перегрузках [3, 4, 12–16].

По данным регистрации физиологических функций и субъективных отзывов испытуемых в

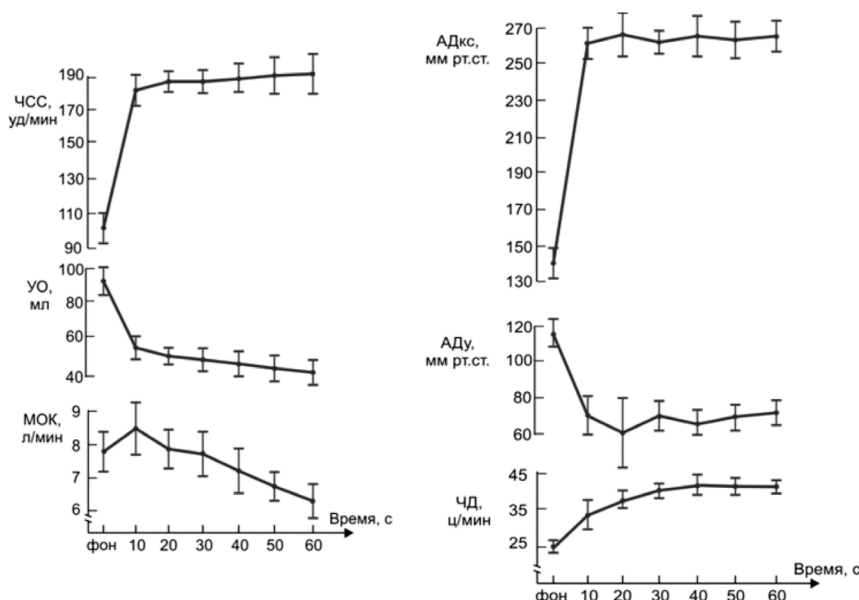


Рис. 2. Реакции кардиореспираторной системы у испытуемых при воздействии перегрузки 9,0 ед. в условиях применения костюма ППК-3 с АД-5А МАК

условиях действия повторных перегрузок +Gz сложного профиля, переносимость больших по величине и длительности перегрузок +Gz с аналогичной скоростью нарастания (1,0 ед./с) была лучше по сравнению с однократным их действием. Так, при воздействии изолированной перегрузки 9,0 ед. у испытуемых в начале площадки имелись кратковременные зрительные нарушения, в то время как в условиях сложного профиля при перегрузках 9,0 ед. и даже 9,5 ед. у них зрение существенно не нарушалось. При этом однократное действие перегрузки 9,0 ед. сопровождалось более выраженным снижением Ауп (в среднем на 22,1 %) при большем повышении, в среднем на 18,6 %, времени реакции на световые сигналы.

Такие изменения в организме можно объяснить тем, что при изолированном действии перегрузки +Gz 9,0 ед. со скоростью нарастания 1,0 ед./с выход на площадку перегрузки приходится на 8–9 с с начала ее действия, т.е. в фазу нарастающей адаптации [14], когда еще недостаточно включены нервно-рефлекторные механизмы адаптационно-компенсаторных реакций организма. В свою очередь, в условиях сложного профиля действие перегрузки 9,0 ед. приходится на конец 3-й минуты повторного действия перегрузок, т.е. в фазу устойчивой адаптации [14], характеризующейся максимальным включением компенсаторно-приспособительных механизмов.

Проведенные исследования показали, что применение костюма ППК-3 с АД-5А МАК повышает на $2,2 \pm 0,2$ ед. переносимость больших перегрузок сложного профиля. Как можно видеть на рис. 3, применение костюма ППК-3 обеспечивало поддержание на более высоком уровне УО и МОК (в среднем на 28,8 и 16,6 % соответственно), а также уменьшало в среднем на 21,0 % уровень защитного мышечного напряжения по сравнению со значением этих показателей при воздействии перегрузок сложного профиля без ППК. Отмеченный защитный эффект обусловлен главным образом повышением венозного возврата крови к сердцу и уменьшением депонирования

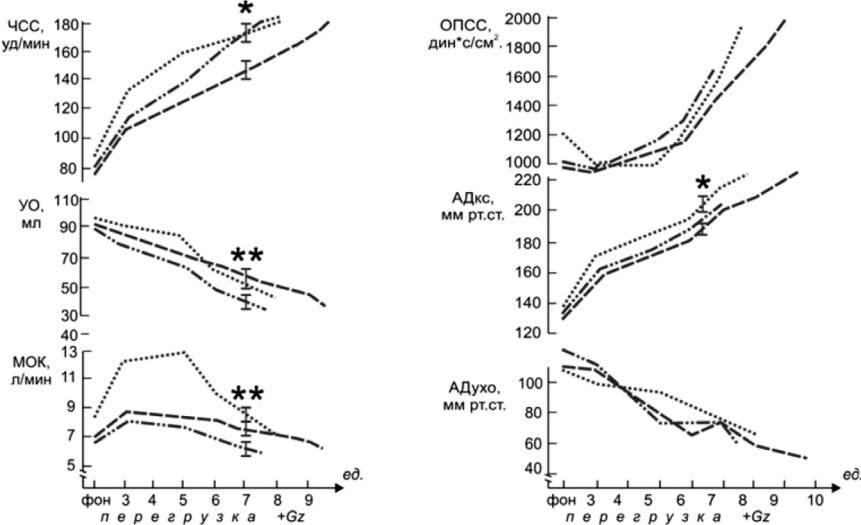


Рис. 3. Реакции сердечно-сосудистой системы у испытуемых при воздействии различных режимов перегрузок

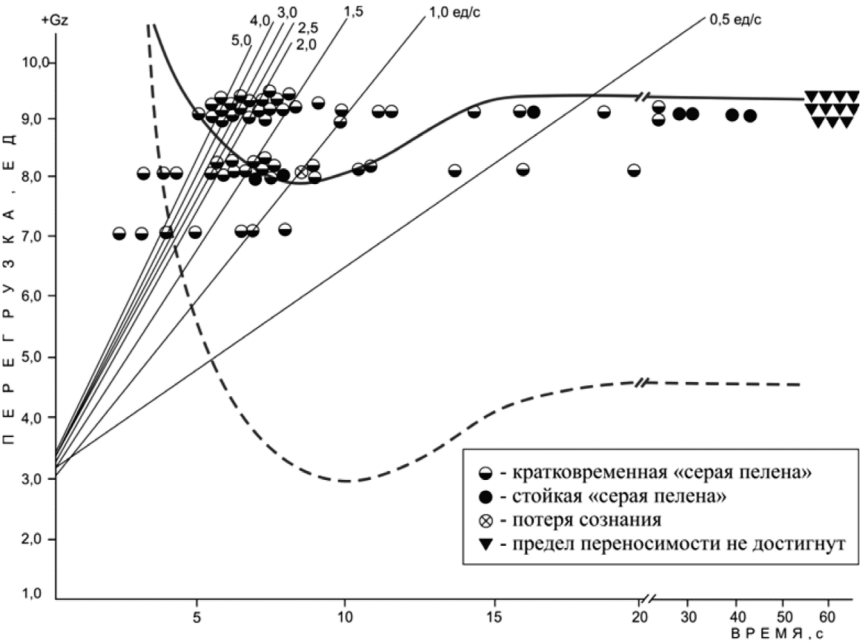


Рис. 4. Переносимость больших перегрузок в зависимости от величины, длительности и скорости нарастания с ППК-3 и АД5А МАК

крови при действии перегрузок вследствие создания компенсирующего давления на нижнюю половину тела, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [3, 4, 8, 12, 17].

Особое место среди параметров больших перегрузок +Gz занимает высокая скорость их нарастания – 2,0 ед./с и более. С увеличением градиента нарастания перегрузки частота зрительных расстройств возрастала. Так, при воздействии перегрузок до 9,0 ед. рост частоты зрительных нарушений

составил 29 % при 1,0 ед./с, 38–42 % при 2–3 ед./с и 52 % при 5 ед./с. Увеличение частоты зрительных расстройств при больших градиентах нарастания, очевидно, обусловлено более выраженными гемодинамическими сдвигами вследствие запаздывания развития компенсаторно-приспособительных реакций со стороны ССС. Это подтверждают результаты исследования гемодинамики. При воздействии перегрузок со скоростью нарастания 2,0 ед./с и более отмечали запаздывание реакций и большее снижение УО, МОК, АуП и АД_у по сравнению с градиентом 1,0 ед./с, причем наиболее выражено это происходило на 7–8-й секундах площадки перегрузки +9Gz.

Был проведен математический регрессионный анализ частоты зрительных расстройств и обоснованы уровни переносимости высокотренированными испытуемыми больших перегрузок +Gz в зависимости от их величины, длительности и скорости нарастания в условиях применения защитных мышечных и дыхательных приемов и костюма ППК-3 с АД-5А МАК. Как видно из представленных на рис. 4 данных, зона появления зрительных расстройств значительно (на 4,5–5,0 ед.) выше кривой переносимости +Gz по данным автора работы [18], полученным при действии перегрузок +Gz на лиц в расслабленной позе без технических средств защиты. Регрессионные зависимости времени возникновения зрительных расстройств от начала действия перегрузки и ее величины при различных скоростях нарастания свидетельствуют, что с увеличением скорости нарастания зрительные расстройства возникают раньше.

Проведенный анализ показал, что сам по себе градиент нарастания перегрузки не является стимулом, непосредственно определяющим скорость развития адаптационно-компенсаторных физиологических реакций организма, а, следовательно, и степени их запаздывания относительно уровня гомеостаза. Это, в конечном счете, определяется величиной перегрузки и эффективным временем ее воздействия, представляющим собой сумму времени нарастания перегрузки до максимальной величины и времени действия максимально достигнутой перегрузки. Увеличение градиента нарастания приводит к укорочению времени набора, однако эта зависимость носит нелинейный характер. Значительные различия по времени отмечаются в области перехода от скорости нарастания 1,5 ед./с до 2,0 ед./с, а в дальнейшем различия по времени выхода между градиентами становятся незначительными с точки зрения запаздывания адаптационно-компенсаторных реакций организма, т.е. при дальнейшем увеличении градиента нарастания +Gz различия реакций по сравнению с градиентом 2,0 ед./с менее значительны.

В результате исследования было установлено, что с увеличением скорости нарастания перегрузки +Gz от 1,0 до 5,0 ед./с, и особенно, при воздействии

перегрузки 9,0 ед. как единичной, так и при повторном действии сложного профиля перегрузок +Gz, вероятно вследствие нарастающего физического утомления и кумуляции неблагоприятных эффектов, переносимость ее существенно снижается – в среднем на 37 % ($p < 0,01$).

Увеличение градиента нарастания перегрузки сопровождалось более выраженными реакциями сердечно-сосудистой системы в процессе восстановления. На 1-й минуте после воздействия перегрузки 9,0 ед. со скоростью нарастания 5,0 ед./с ЧСС была на 19,7 %, УО на 36,0 % и МОК на 68,9 % выше, чем при градиенте 1,0 ед./с ($p < 0,01$).

В отличие от гемодинамических сдвигов при анализе показателей внешнего дыхания во время воздействия перегрузок с большими скоростями нарастания существенных различий по сравнению с градиентом 1,0 ед./с не выявили. При этом выраженность реакций респираторной системы зависела главным образом от величины перегрузки. Так, при перегрузке 9,0 ед. частота дыхания повышалась в среднем до 37,8 цикл./мин.

Наряду с применением противоперегрузочного снаряжения для повышения переносимости высоких уровней перегрузок +Gz испытуемые активно использовали физиологические защитные мышечные и дыхательные противоперегрузочные приемы, характер которых менялся в зависимости от величины, длительности и скорости нарастания перегрузки.

Как правило, испытуемые, создавая защитное мышечное напряжение, усиливали давление ног на педали по мере роста перегрузки, создавая максимальные усилия на первых секундах действия установившейся перегрузки, а затем постепенно несколько снижали его к концу площадки. Величина прироста давления на педали на каждую единицу перегрузки во время ее нарастания при прочих равных условиях была прямо пропорциональна уровню ожидаемой максимальной величины перегрузки. При воздействии однократных площадочных режимов перегрузок со скоростью нарастания 0,4 ед./с при нарастании перегрузки до 5,0 ед. прирост усилий составил 25 кгс на каждую единицу перегрузки, в то время как при перегрузке 8,0 ед. он был равен 35 кгс/ед.

При воздействии больших и длительных перегрузок 7,0 ед., 8,0 и 9,0 ед. максимальный уровень усилий на педали практически достигался уже при наборе перегрузки 4–5 ед. и достоверно увеличивался при больших скоростях нарастания перегрузки (от 2,0 до 5,0 ед./с) по сравнению с градиентом 1,0 ед./с (рис. 5). При этом максимальный уровень зависел от использования ППК и величины перегрузки. Так, при действии перегрузки 9,0 ед. в ППК испытуемые создавали в начале действия перегрузки +Gz очень большие усилия на педали – 260–280 кгс, уровень

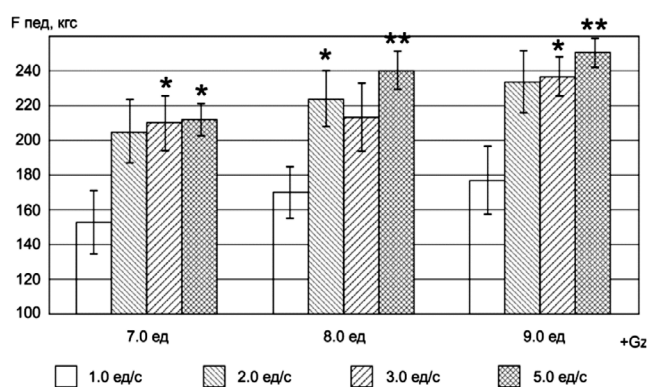


Рис. 5. Максимальные значения давления ног на педали управления в условиях воздействия перегрузок +Gz длительностью 15 с при различной скорости их нарастания

которых снижался до 170–190 кгс в конце площадки. Применение ППК также снижало уровень защитного мышечного напряжения в среднем на 23,5 %. При повторном действии высоких уровней перегрузок +Gz сложного профиля в условиях применения ППК усилия на педали были в среднем на 21,6 % меньше по сравнению с однократным воздействием перегрузок +Gz.

Необходимо отметить опережающий характер защитного мышечного напряжения при повышении скорости нарастания перегрузки +Gz. Если при скорости нарастания перегрузки 0,4 ед./с усилия ног на педали повышались практически в линейной зависимости с нарастанием перегрузки, то при градиенте 1,0 ед./с максимальный прирост усилий наблюдался в самом начале нарастания перегрузки +Gz. В свою очередь, при скорости нарастания перегрузки +Gz 2,0 ед./с и более, для эффективной защиты испытуемые за 1,5–2,0 с до нарастания перегрузки создавали упреждающее напряжение мышц ног и брюшного пресса, тем самым опережая развитие рефлекторно-компенсаторных физиологических реакций. В данном случае правомочно говорить о наличии дополнительной фазы в развитии адаптационно-компенсаторных реакций организма человека при действии высоких уровней перегрузок +Gz с большой скоростью нарастания, а именно, о фазе упреждающих эффектов.

Кроме защитных мышечных приемов испытуемые выполняли также защитные дыхательные противоперегрузочные приемы с фазами быстрого короткого вдоха и длительного форсированного выдоха при частично открытой или закрытой голосовой щели с напряжением мышц брюшного пресса и проведении дыхательных экскурсий грудной клетки.

Наши исследования показали, что методикой выполнения защитных дыхательных противоперегрузочных приемов владели в разной степени даже лица с высокой устойчивостью к перегрузкам. Те,

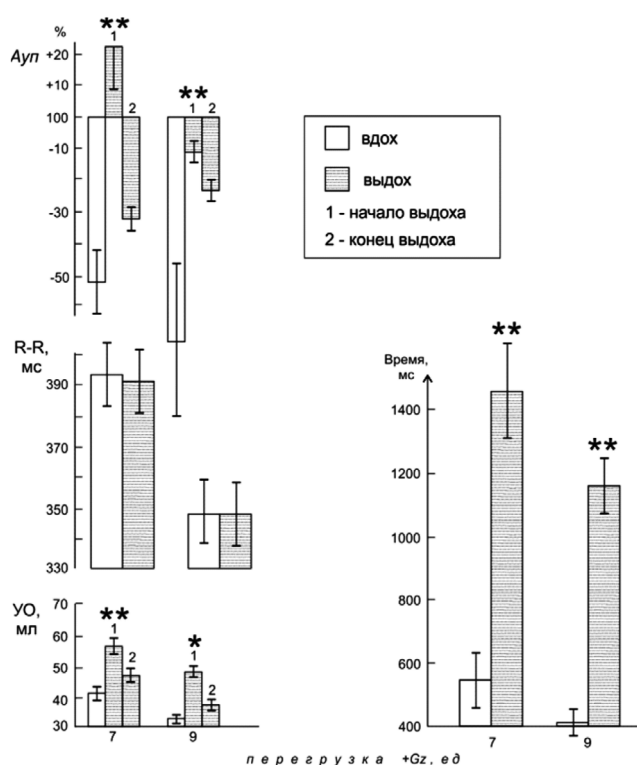


Рис. 6. Изменение показателей сердечно-сосудистой системы при выполнении дыхательных противоперегрузочных приемов в условиях применения ППК

которые их применяли недостаточно эффективно, для обеспечения необходимой защиты от перегрузок создавали усилия на педали в среднем на 20–25 % больше по сравнению с испытуемыми, эффективно применявшими дыхательные противоперегрузочные приемы.

По мнению испытуемых, дыхательные противоперегрузочные приемы эффективны для экстренного, но кратковременного повышения устойчивости к перегрузкам, что делает необходимым их повторное применение. Последнее подтверждают результаты изучения некоторых показателей центральной и церебральной гемодинамики и особенностей методики применения дыхательных противоперегрузочных приемов при воздействии различных величин перегрузок +Gz (рис. 6). Из рис. 6 видно, что продолжительность выдоха значительно, почти в 3 раза, превышала длительность вдоха. Продолжительность вдоха при перегрузках 7,0 и 9,0 ед. составила в среднем 0,55 и 0,42 с, а продолжительность выдоха – 1,47 и 1,17 с соответственно. Следует отметить, что при перегрузке 7,0 ед. испытуемые применяли дыхательные приемы периодически, чередуя их с обычными дыхательными циклами. При перегрузке 9,0 ед. эти приемы выполнялись практически постоянно и с большим мышечным напряжением. В условиях длительного действия перегрузки 9,0 ед.

в начале форсированного выдоха значительно повышались УО и МОК (в среднем на 35,7 и 44,1 % соответственно) по сравнению с фазой вдоха. При выдохе УО постепенно снижался, достигая минимального значения в конце вдоха. В тесной взаимосвязи с динамикой УО изменялось кровенаполнение сосудов головы и, соответственно, зрительного анализатора, о чем свидетельствуют показатели амплитуды пульсации сосудов мочки уха и субъективные отзывы испытуемых. В начале выдоха зрение существенно улучшалось, а затем зрительные нарушения нарастали, достигая максимального значения в конце вдоха. Поэтому уровень защитного мышечного напряжения, а также интенсивность применения дыхательных противоперегрузочных приемов зависели от динамики состояния зрения. Это можно рассматривать в качестве своеобразной биообратной связи по активному управлению испытуемым своим функциональным состоянием.

В специальной серии исследования была изучена эффективность и удельная значимость применения противоперегрузочных приемов для индивидуальной устойчивости к перегрузкам в ППК и без него. Из результатов проведенных исследований следует, что сочетанное применение защитных мышечных и дыхательных приемов высокотренированными испытуемыми значительно, в среднем на $3,9 \pm 0,49$ ед. без ППК и на $3,7 \pm 0,36$ ед. в ППК, повышало устойчивость к перегрузкам по сравнению с расслабленной позой ($p < 0,001$) (рис. 7). Поэтому, не умаляя значения рефлекторных физиологических адаптационно-компенсаторных реакций, необходимо подчеркнуть большое, а порой и решающее значение для индивидуальной устойчивости к перегрузкам +Gz эффективность применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов. Это утверждение также подтверждают результаты проведенного нами дополнительного анализа периодического (через 1,5–2,0 мес) определения устойчивости к перегрузкам +Gz в расслабленной позе у испытуемых в процессе их 1,5–2,0 лет работы на центрифуге. Результаты анализа динамики устойчивости у высокотренированных испытуемых, перенесших перегрузку 9,0 ед. в течение 40–60 с в ППК свидетельствуют, что устойчивость в расслабленной позе в ППК и без ППК при систематических вращениях на центрифуге практически не изменялась. При этом корреляционная взаимосвязь индивидуальной устойчивости в расслабленной позе и в условиях применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов отсутствовала.

Проведенные исследования позволили обосновать методику эффективного применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов при действии больших по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок.

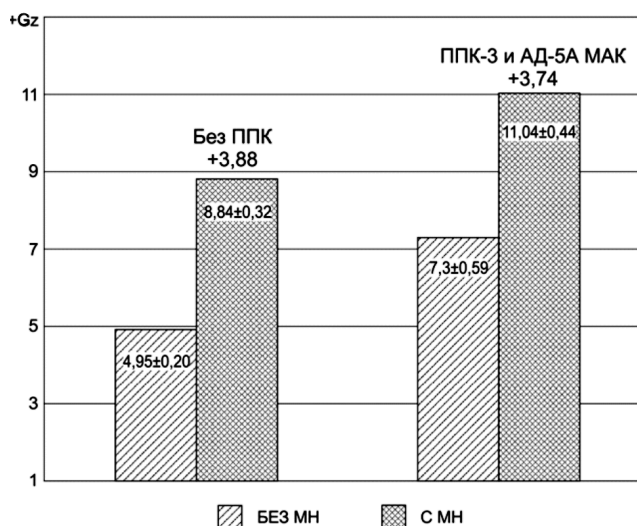


Рис. 7. Эффективность защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов (МН) без и в условиях применения ППК (Δ ед)

При скорости нарастания 1,5 ед./с необходимо создание тонического напряжения мышц брюшного пресса и нижних конечностей, равномерно усиливая давления ног на педали с темпом нарастания перегрузки, удерживая это давление в течение всего времени выполнения маневра на уровне, обеспечивающем сохранение зрения. При этом надо также выполнять дыхательные противоперегрузочные приемы, методика которых заключается в том, что после очень быстрого (менее 1 с) вдоха следует форсированный выдох через суженную голосовую щель (для создания сопротивления выдоху), длящийся около 2 с.

При выполнении маневров с темпом нарастания перегрузки 2,0 ед./с и более необходимо за 1,5–2,0 с создавать упреждающее напряжение мышц ног и брюшного пресса, а при нарастании перегрузки энергично усиливать давление ног на педали и при этом выполнять дыхательные приемы в виде кратковременной задержки дыхания с натуживанием (имитация выдоха при полностью закрытой голосовой щели). Возобновить дыхание необходимо через 1,5–2,0 с после выхода на установившийся режим перегрузки, вдох и выдох проводить грудью при сохранении напряжения мышц брюшного пресса.

Таким образом, проведенный по результатам исследований анализ адаптационно-компенсаторных реакций у испытуемых показал, что высокая устойчивость к большим по величине, длительности и скорости нарастания перегрузкам определяется главным образом функциональными резервными возможностями кардиореспираторной системы и эффективностью применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов,

умению их выполнять в сочетании с техническими средствами противоперегрузочной защиты, что в комплексе обеспечивает поддержание на необходимом уровне АД и кровоснабжение жизненно важных органов, в первую очередь головного мозга.

Вместе с тем из проведенных исследований следует, что защитные мышечные и дыхательные противоперегрузочные приемы являются сложно-координированными двигательными актами и даже высокоустойчивые к перегрузкам +Gz лица в различной степени владеют навыками их выполнения. Следовательно, при анализе и характеристике динамики адаптационно-компенсаторных реакций при действии перегрузок +Gz, наряду с физиологическими изменениями необходимо учитывать поведенческие реакции человека, которые могут иметь очень важное, а порой и решающее значение для переносимости этих воздействий. В связи с этим, в целях повышения переносимости летчиком больших по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок +Gz необходимо проведение специальной психофизиологической подготовки по отработке навыков эффективного применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов. Одними из наиболее эффективных способов такой подготовки могут быть тренировочные вращения на центрифуге по разработанным профилям, моделирующим перегрузки +Gz на высокоманевренных самолетах. Наряду с этим, могут использоваться специальные тренажерные устройства и комплексы упражнений по специальной физической тренировке для развития силы и статической выносливости мышц, активно используемых при выполнении защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов.

Выводы

1. Воздействие больших по величине, длительности и скорости нарастания пилотажных перегрузок +Gz, характерных для современных высокоманевренных и сверхманевренных самолетов-истребителей (4-го и 5-го поколения), предъявляют очень высокие требования к функциональному состоянию организма человека, которые приближаются к пределу его физиологических возможностей и даже могут их превышать (ЧСС повышается до 170–185 уд./мин, систолическое АД – до 230–250 мм рт. ст., ЧД – до 46–48 цикл./мин, усилия ног на педали при создании защитного мышечного напряжения – до 280–300 кгс).

2. Высокая устойчивость человека к большим по величине, длительности и скорости нарастания перегрузкам +Gz определяется главным образом функциональными резервными возможностями кардиореспираторной системы и эффективностью применения им защитных мышечных и дыхательных

противоперегрузочных приемов, умению их выполнять в сочетании с техническими средствами противоперегрузочной защиты.

3. Сочетанное применение защитных мышечных и дыхательных приемов высокотренированными испытуемыми значительно, в среднем на $3,9 \pm 0,49$ ед. без ППК и на $3,7 \pm 0,36$ ед. в ППК повышает устойчивость к перегрузкам по сравнению с расслабленной позой ($p < 0,001$).

4. Увеличение скорости нарастания (до 5,0 ед./с) при действии больших по величине и длительности перегрузок +Gz повышает (на 52 %) частоту зрительных нарушений и сокращает время переносимости площадки перегрузки 9,0 ед. в среднем на 37 % ($p < 0,01$).

5. В целях повышения переносимости летчиком больших по величине, длительности и скорости нарастания перегрузок +Gz необходимо проведение специальной психофизиологической подготовки по отработке навыков эффективного применения защитных мышечных и дыхательных противоперегрузочных приемов, а также проведение специальной физической тренировки для развития силы и статической выносливости мышц.

Список литературы

1. Васильев П.В., Глод Г.Д. Перегрузки интенсивного маневрирования // Функциональное состояние летчика в экстремальных условиях / В.А. Пономаренко, П.В. Васильев, ред. М., 1994. С. 193–264.
Vasilyev P.V., Glod G.D. Overloads of intensive maneuvering // A functional condition of the pilot in extreme conditions / V.A. Ponomarenko, P.V. Vasilyev, eds. Moscow, 1994. P. 193–264.
2. Пономаренко В.А. Психология человеческого фактора в опасной профессии. Гл. II. Нарастание угроз безопасности полета. Красноярск, 2006. С. 231–282.
Ponomarenko V.A. Psychology of a human factor in a dangerous profession. Ch. II. Increase of threats to security of flight. Krasnoyarsk, 2006. P. 231–282.
3. Хоменко М.Н. Психофизиологическая подготовка к полетам с большими, длительными и быстро нарастающими перегрузками // Психофизиологическая подготовка летного состава. М., 1989. С. 133–143.
Khomenko M.N. Psychophysiological preparation for flights with the big, long and quickly accruing overloads // Psychophysiological training of aircrew. Moscow, 1989. P. 133–143.
4. Burton R.R., Shaffstall R.M. Human tolerance to aerial combat maneuvers // Aviat. Space and Environ. Med. 1980. V. 51. № 7. P. 641–648.
5. Gillingham K.K. «G», What's new? // Flying Safety. 1985. V. 41. № 9. P. 18–20.
6. Leverett S.D., Burton R.R. Physiologic effects of high sustained +Gz forces in man // ASMA, preprints. 1978. P. 1–15.

7. Parkhurst M.J., Leverett S.D., Shubrooks S.J. Human tolerance to high sustained +Gz acceleration // *Aerospace Med.* 1972. V. 43. № 7. P. 708–712.

8. Ropelewsky R.R. New fighters high-G loads draw increased USAF focus // *Aviat. Week and Space Techn.* 1985. V. 122. № 24. P. 18–20.

9. La Hood G.A. Loss of consciousness (LOC) from high G // *Flying Safety.* 1983. V. 39. № 7. P. 5–8.

10. Lyons T.J., Hurdling R., Freeman J., Oakley C. G-induced loss of consciousness accidents: USAF experience 1982–1990 // *Aviat. Space and Environ. Med.* 1992. V. 63. P. 60–66.

11. Суворов П.М. Физиологические исследования на центрифуге в практике врачебно-лётной экспертизы и системе отбора: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1969.

Suvorov P.M. Physiological researches on the centrifuge in practice of medical and flight examination and system of selection: Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk. Moscow, 1969.

12. Барер А.С. Ряд общих закономерностей в реакциях организма на ускорение // Тез. докл. X съезда Всесоюз. физиол. общ-ва им. И.С. Павлова. Ереван, 1964. Т. II. Вып. I. С. 61–63.

Barer A.S. A number of the general regularities in reactions of an organism to acceleration // *Tezisy dokladov X s'ezda Vsesoyuz. fiziologicheskogo obshchestva im. I.S. Pavlova.* Yerevan, 1964. V. II. Is. I. P. 61–63.

13. Климовицкий В.Я. Кровоснабжение и температура головного мозга животных в условиях действия на организм ускорений: Дис ... канд. мед. наук. М., 1967.

Klimovitsky V.Ya. Blood supply and temperature of a brain of animals in the conditions of action on an organism of accelerations: Dissertatsiya ... kandidata meditsinskikh nauk. Moscow, 1967.

14. Котовская А.Р., Вартбаронов Р.А., Хоменко М.Н. Переносимость человеком повторно действующих перегрузок // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1977. Т. 11. № 6. С. 12–19.

Kotovskaya A.R., Vartbaronov R.A., Khomenko M.N. Resistance of the person to repeatedly operating overloads // *Kosmicheskaya. biologiya i aviakosmicheskaya meditsina.* 1977. V. 11. № 6. P. 12–19.

15. Erickson H.H., Sandler H., Stone H.L. Cardiovascular function during sustained +Gz stress // *Aviat. Space and Environ. Med.* 1976. V. 47. № 7. P. 750–758.

16. Peterson D.F., Bichop V.S., Erickson H.H. Cardiovascular changes during and following I-min exposure to +Gz stress // *Ibid.* 1975. V. 46. № 6. P. 775–779.

17. Бабушкин В.И., Малкин В.Б., Усачев В.В. Некоторые данные о приспособлении организма человека к действию радиальных ускорений // *Воен.-мед. журнал.* 1956. № 4. С. 10–19.

Babushkin V.I., Malkin V.B., Usachev V.V. Some data on human body adaptation to action of radial accelerations // *Voenno-meditsinsky zhurnal.* 1956. № 4. P. 10–19.

18. Stoll A.M. Human tolerance to positive G as determined by the physiological end-points // *J. Aviat. Med.* 1956. V. 27. № 4. P. 356–367.

Поступила 04.07.2019

TOLERANCE AND ADAPTATIVE/COMPENSATORY REACTIONS OF THE HUMAN BODY TO +Gz LOADS (HEAD-TO-PELVIS DIRECTION) OF HIGH LEVEL, DURATION AND ONSET RATE

Khomenko M.N.¹, Bukhtiyarov I.V.^{2,3}, Malashchuk L.S.¹

¹Research Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) CRI AF (Ministry of Defense of Russia), Moscow

²Izmerov Research Institute of Occupation Health, Moscow

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

The purpose was to investigate comprehensively the human body adaptive/compensatory reactions to +Gz exposures varying in level, duration and onset rate.

Tolerance and physiological reactions to +Gz were assessed with participation of 48 experienced subjects who were submitted for 60 s at the single and multiple +Gz levels in the range from 2 to 12 g at the onset rates from 0.1 to 5 g/s. in and w/o anti-g suit PPK-3 with automatic pressure controller AD-5A in the MAX mode.

These results show that good tolerance of +Gz loads of high levels and onset rates and long duration is determined mainly by the cardiorespiratory system functional reserve and effectiveness of the muscular straining and breathing maneuvers combined with anti-g suits. The use of PPK-3 increased +Gz tolerance by 2.2 g, on the average. The protective muscle straining and breathing maneuvers increased tolerance of subjects without PPK-3 by 3.9 g and in PPK-3 by 3.7 g, on the average.

Key words: +Gz loads of high value, duration and rate of rise, +Gz (head-to-pelvis) tolerance, muscular and breathing anti-g maneuvers, anti-g protection.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 54–62.

УДК 612-055.1(470.1)

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОНГИТУДИНАЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ МУЖЧИН-СЕВЕРЯН

Солонин Ю.Г., Марков А.Л., Бойко Е.Р.

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

E-mail: solonin@physiol.komisc.ru

В течение 10 лет проводилось лонгитудинальное наблюдение за здоровьем 20 мужчин в возрасте 24–49 лет, отобранных в качестве «северной» контрольной группы в наземном сателлитном медико-экологическом эксперименте по проекту «Марс-500». Исследование выполнено по единой методике головной организации – Института медико-биологических проблем РАН с использованием аппаратно-программного комплекса «Экосан-2007».

У мужчин-северян изначально был снижен уровень физического здоровья по шкале Апанасенко. Анализ показателей variability сердечного ритма показал напряжение регуляторных механизмов и преобладание центрального контура управления над автономным. За 10 лет наблюдения произошло статистически значимое увеличение размера талии и индекса талия/бёдра, индекса функциональных изменений, общего периферического сопротивления сосудов и снижение значений максимальной задержки дыхания (проба Штанге), минутного объема кровообращения, кардиореспираторного индекса Скибинской и уровня физического здоровья, что свидетельствует о заметном старении организма обследованной выборки северян. При физической нагрузке наблюдалась избыточная реакция частоты сердечных сокращений и замедленное ее восстановление, что свидетельствует об ухудшении регуляции гемодинамики. Возросло число лиц с донозологическим и преморбидным состоянием, появились случаи со срывом адаптации и хроническими заболеваниями.

Ключевые слова: мужчины, Север, эксперимент «Марс-500», физиологический статус, показатели соматического здоровья, лонгитудинальное исследование.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 63–69.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-63-69

Масштабные наземные исследования по проекту «Марс-500» под эгидой Роскосмоса и Российской академии наук проводились как в условиях изоляции экспериментальной группы людей в макете «марсианского» корабля, так и в различных точках Земли в естественных условиях жизнедеятельности контрольных групп людей. Одна из таких групп испытуемых-добровольцев наблюдалась на Севере России в Сыктывкаре (62° с.ш.), у них проводилось

исследование функциональных показателей в течение 10 лет.

В литературе имеются данные об изменениях в организме людей трудоспособного возраста, которые находились под медицинским наблюдением в течение длительного времени (5 и более лет). Было показано, что со временем у наблюдаемых людей возрастает индекс массы тела [1], снижаются функции кровообращения [2] и кардиореспираторной системы [3], ухудшается физическая работоспособность [4], изменяются временные и частотные показатели variability сердечного ритма [5]. Опубликованы результаты длительных наблюдений за состоянием здоровья отечественных космонавтов [6] и американских астронавтов [7].

Цель данной работы – изучение и оценка антропометрических, физиологических параметров и показателей соматического здоровья контрольной группы мужчин-северян в динамике 10-летнего наблюдения.

Методика

Работа выполнена под руководством головной организации проекта «Марс-500» – Института медико-биологических проблем РАН, по методикам, которые были использованы в основном эксперименте, проводимом в Наземном экспериментальном комплексе (научный руководитель кардиологического направления сателлитного эксперимента – докт. мед. наук, профессор Р.М. Баевский) [8].

Из 28 мужчин г. Сыктывкара возрастом 24–49 лет было отобрано 20 мужчин-добровольцев в возрасте 24–49 лет, практически здоровых, прошедших полное поликлиническое обследование, постоянных жителей г. Сыктывкара, работающих в дневной смене. Последнее обстоятельство определило выбор профессий: офисные служащие МЧС ($n = 7$) и научные работники ($n = 13$). Все мужчины-добровольцы дали письменное согласие на добровольное участие в эксперименте. Исследование было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике при ИФ Коми НЦ УрО РАН.

Исследование мужчин-северян проводили на протяжении 10 лет и для сравнения были взяты две точки наблюдения: первое обследование (октябрь 2009 г.) и последнее обследование (октябрь 2019 г.). Погодные условия в атмосфере (температура воздуха близка к нулевым значениям, а барометрическое давление в пределах 745–750 мм рт. ст.) и параметры микроклимата в помещении (температура и влажность воздуха были оптимальными) на обоих этапах обследования были идентичными.

Добровольцы заполняли опросник о самочувствии, жалобах, состоянии здоровья и образе жизни.

Для оценки функциональных изменений в организме обследуемых использовали аппаратно-программный комплекс «Экосан-2007» («Медицинские компьютерные системы», г. Зеленоград). Исследование проводили в помещении, изолированном от шума. Добровольцы перед началом исследования проходили адаптацию к условиям помещения в течение 5–10 мин.

Анализ variability сердечного ритма (BCP) проводили в соответствии с рекомендациями российских экспертов [9]. Вычисляли следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD), число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в процентах к общему числу кардиоинтервалов в массиве (pNN50), стандартное отклонение всего массива динамического ряда R-R интервалов (SDNN), стресс-индекс или индекс напряжения регуляторных систем (SI), суммарная мощность спектра во всех частотных диапазонах (TP), мощность спектра высокочастотного компонента (HF), мощность спектра низкочастотного компонента (LF), мощность спектра очень низкочастотного компонента BCP (VLF), доли HF, LF и VLF в общей мощности спектра (в %), отношение средних значений низкочастотного и высокочастотного компонентов BCP (LF/HF), индекс централизации (IC) и показатель активности регуляторных систем (ПАРС).

У добровольцев измеряли общепринятые антропометрические параметры: длину и массу тела, окружность талии и бедер, индекс массы тела (ИМТ) и индекс талия/бедра.

Систолическое (АДс) и диастолическое артериальное давление (АДд) и ЧСС определяли с помощью автоматического тонометра UA-767 (A&D Company Ltd., Япония). Рассчитывали показатели: пульсовое давление (ПД), среднединамическое давление по Хикему (СДД), двойное произведение по Робинсону (ДП), ударный объем крови по Старру (УО), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов по Пуазейлю (ОПСС), индекс функциональных изменений (ИФИ), вегетативный индекс Кердо (ВИК),

хронотропную реакцию сердца (ХРС) по Мызникову, индекс Скибинской (ИС), кардиореспираторный индекс Самко (КРИС), индекс функционального состояния (ФС), уровень физического здоровья по Апанасенко (УФЗ) [10]. Также проводили измерение ЧСС при кратковременной физической нагрузке (проба Мартине – Кушелевского).

Силу правой и левой кистей определяли пружинным динамометром.

Для оценки функционального состояния респираторной системы проводили пробу с задержкой дыхания (проба Штанге). Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) определяли сухим спирометром и рассчитывали «жизненный индекс» (ЖИ) – отношение ЖЕЛ к массе тела. Максимальное давление выдоха (МДВ) измеряли с помощью тонометра.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica (версия 6.0, StatSoft Inc, 2001). Проводили проверку выборки на нормальность распределения варианта с помощью критерия Шапиро – Уилка. Статистическую значимость различий между изучаемыми выборками по анализируемым показателям оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены в табл. 1 в виде среднего значения показателя и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае асимметричного распределения вместо них в табл. 2 использованы медиана (Me) и 25-й и 75-й перцентили.

Результаты и обсуждение

По данным анкетирования у большинства северян в 2009 г. было «хорошее» самочувствие, «нормальное» психологическое состояние, все они работали и были практически здоровы. В 2019 г. один волонтер уже был на пенсии, остальные продолжали работать. У 4 обследованных появились хронические заболевания: у одного диабет, у второго диабет и мочекаменная болезнь, у третьего диабет и гипертоническая болезнь; у четвертого диабет, гипертоническая болезнь и мочекаменная болезнь.

Большинство обследованных мужчин имели рост «средний» или «выше среднего» (см. табл. 2). Масса тела и ИМТ у большинства из них превышала норматив. В ходе первого обследования добровольцев было установлено, что большинство их физиометрических параметров, а также проба Штанге находились в пределах нормы. Лишь ЖИ и УФЗ имели пониженные значения.

За 10-летний период произошли некоторые изменения в физиологическом статусе организма северян. По многим показателям не было установлено статистически значимых сдвигов. Однако по ряду показателей выявили существенные изменения. Статистически значимо увеличились размер талии

Таблица 1

Функциональные показатели у 20 мужчин-северян в разные годы (М ± SD)

Параметры	Обследование 2009 г.	Обследование 2019 г.	р
Возраст, лет	32,2 ± 6,69	42,2 ± 6,82	0,000
Рост, см	174,8 ± 6,56	174,6 ± 6,50	0,955
Вес, кг	80,8 ± 11,87	83,1 ± 17,00	0,351
ИМТ, кг/м ²	26,4 ± 3,37	27,1 ± 4,67	0,391
Талия, см	82,5 ± 9,06	86,3 ± 12,01	0,005
Бедра, см	98,1 ± 6,64	98,9 ± 8,14	0,296
Индекс талия/бедра	83,0 ± 4,99	86,9 ± 6,13	0,002
Сила правой руки, кг	48,1 ± 7,75	48,6 ± 6,89	0,201
Сила левой руки, кг	44,6 ± 9,34	46,2 ± 7,01	0,042
ДИ, %	60,3 ± 9,0	60,2 ± 10,7	0,570
ЖЕЛ, мл	4170 ± 676	4115 ± 610	0,533
ЖИ, мл/кг	52,3 ± 9,45	50,4 ± 10,29	0,225
МЗД, с	73 ± 14,4	65 ± 17,3	0,045
МДВ, мм рт. ст.	128 ± 33,2	125 ± 29,7	0,777
ЧССо, уд./мин	70 ± 7,0	69 ± 8,0	0,314
ЧССр, уд./мин	88 ± 13,2	114 ± 12,5	0,000
Прирост ЧСС, уд./мин	17 ± 9,7	45 ± 11,5	0,000
Время восстановления ЧСС, с	104 ± 29,1	140 ± 34,7	0,000
АДс, мм рт. ст.	125 ± 8,1	125 ± 11,6	0,825
АДд, мм рт.ст.	79 ± 7,1	76 ± 9,4	0,323
ПД, мм рт. ст.	46 ± 10,7	49 ± 8,6	0,133
ДП, усл. ед.	87 ± 10,0	86 ± 13,8	0,445
СДД, мм рт. ст.	94 ± 5,6	93 ± 9,2	0,586
УО, мл	58 ± 5,8	55 ± 5,5	0,314
МОК, мл	4060 ± 402	3795 ± 357	0,048
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1852 ± 185	1960 ± 192	0,049
ВИК, %	-13 ± 14,3	-13 ± 19,4	0,985
ХРС, усл. ед.	24,6 ± 12,72	67,6 ± 20,61	0,000
ИФИ, усл. ед.	2,49 ± 0,23	2,62 ± 0,34	0,007
ИС, баллы	43 ± 8,2	39 ± 12,7	0,048
КРИС, усл. ед.	1,01 ± 0,17	0,99 ± 0,13	0,243
ФС, усл. ед.	0,649 ± 0,058	0,612 ± 0,056	0,025
УФЗ, баллы	4,5 ± 3,60	2,0 ± 4,22	0,029

Таблица 2

**Показатели вариабельности сердечного ритма у 20 мужчин-северян в разные годы
(медиана и 25-й и 75-й центили)**

Параметры	Обследование 2009 г.	Обследование 2019 г.	p
ЧСС, уд./мин	72 (66–79)	75 (71–81)	0,409
RMSSD, мс	30,5 (25,0–36,0)	28,0 (17,5–33,0)	0,014
pNN50, %	9,7 (6,1–14,6)	6,6 (2,8–9,6)	0,006
SDNN, мс	45,70 (34,8–55,6)	42,37 (31,2–49,5)	0,126
SI, усл. ед.	102 (73–124)	117 (82–161)	0,184
TP, мс ²	1548 (902–2042)	1380 (795–2008)	0,191
HF, мс ²	377 (200–535)	226 (111–432)	0,006
LF, мс ²	443 (283–943)	409 (182–844)	0,135
VLF, мс ²	200 (145–287)	178 (106–238)	0,478
ULF, мс ²	183 (112–384)	176 (100–356)	0,852
HF%	32,9 (26,4–43,5)	25,9 (15,9–32,6)	0,008
LF%	40,2 (33,8–54,4)	43,8 (37,5–61,5)	0,247
VLF%	17,9 (13,9–24,2)	23,4 (13,5–35,5)	0,145
LF/HF, усл. ед.	1,16 (0,88–1,82)	2,22 (1,08–3,68)	0,021
IC, усл. ед.	2,04 (1,30–2,79)	2,87 (2,07–5,30)	0,014
ПАРС, баллы	3,00 (2,00–3,25)	5,00 (2,00–5,50)	0,041

Таблица 3

**Изменения показавших статистически значимые сдвиги функциональных показателей через 10 лет
у 20 мужчин-северян (число лиц)**

Параметры	Увеличение	Снижение	Нет изменений (±3 %)
Талия	14	3	3
Индекс талия/бедра	15	2	3
Сила левой кисти	10	3	7
МЗД	7	12	1
ЧСС рабочая	19	1	0
Рабочий прирост ЧСС	19	1	0
Время восстановления ЧСС	20	0	0
ХРС	19	1	0
МОК	5	11	4
ОПСС	12	8	0
ИФИ	12	3	5
ИС	7	12	1
ФС	6	12	2
УФЗ	4	17	2
IC	15	4	1
ПАРС	10	5	5

и индекс талия/бёдра, сила левой руки, ЧСС при нагрузке и ее рабочий прирост, время восстановления ЧСС, значения ХРС, ИФИ и ОПСС, уменьшились значения МЗД, МОК, ИС, ФС и УФЗ.

Индивидуальный анализ данных показал, что у добровольцев через 10 лет после первого обследования по отдельным показателям отмечали разнонаправленные сдвиги параметров (см. табл. 3). Например, значения ОПСС у 12 лиц повысились по сравнению с данными первого обследования, в то время как у 8 северян снизились. Однако по ряду параметров были определены однонаправленные сдвиги: значения талии, индекса талия/бедра, рабочей ЧСС и ее прироста, времени восстановления ЧСС, силы левой руки, ХРС, ИФИ, ИС и ПАРС у большинства обследованных лиц возросли, а значения МЗД, МОК, ИС, ФС и УФЗ снизились.

Результаты анализа ВСР представлены в табл. 2. При первом обследовании у добровольцев большинство параметров ВСР находились в пределах нормативов. При последнем обследовании выявили значимое увеличение таких показателей как LF/HF, IC и ПАРС, снижение RMSSD, pNN50, HF, HF%.

По значениям ДИ и ЖИ основная масса добровольцев имела показатели «ниже средних», что характерно для северян, проживающих на более высоких широтах. Результаты проб с задержкой дыхания, ИС, КРИС и ФЗ оказались в целом в пределах нормы, что свидетельствовало о достаточном кардиореспираторном резерве отобранного контингента северян.

В соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов значения АДс и АДд у северян были в пределах «оптимальных» и «нормальных» величин. Нормальными также следует признать и значения ЧСС, СДД и ДП. Уровень ВИК у многих обследованных имел отрицательные значения, что указывает на парасимпатическую направленность влияния на кровообращение. Значения ИФИ у большинства мужчин-северян соответствовали «удовлетворительной адаптации».

Показатели УФЗ по своим значениям были «ниже среднего», что показывало невысокий уровень соматического здоровья у северян. Только у 5 человек УФЗ был «средним» (7 и более баллов).

При выполнении кратковременной физической нагрузки значения ЧСС возрастали с $70 \pm 7,0$ до $88 \pm 13,2$ уд/мин. Такие изменения ЧСС (более 10 уд/мин) свидетельствуют о повышенной реактивности гемодинамики и о сниженной физической способности. Повышенная реактивность гемодинамики у северян связана с неадекватной реакцией механизмов регуляции кровообращения. Восстановление показателей ЧСС происходило на 2–3-й минуте, для ЧСС [10] такая реакция оценивается как «ниже средней», т.е. наблюдали проявление инерционности механизмов кровообращения.

Классические лонгитудинальные исследования шведских физиологов показали, что в результате детренированности функции кровообращения и дыхания неуклонно ухудшаются за 13 лет [3], максимальное потребление кислорода уменьшается за 20 лет в среднем на 20 % [4]. При 5-летнем наблюдении за активными лицами в возрасте 20–80 лет было установлено, что снижение массы тела позитивно влияет на артериальное давление и риск развития сердечно-сосудистой патологии [11]. Лонгитудинальные исследования космонавтов [6, 7] показали, что динамика большинства показателей состояния здоровья и заболеваемость в отдаленные сроки после полетов связаны главным образом с возрастными изменениями.

По жителям Севера данные литературы носят противоречивый характер. С одной стороны, не обнаружено достоверных различий в гемодинамике в возрастном диапазоне 25–55 лет у мужчин в Тюменской области [12]. С другой стороны, выявлено увеличение скорости старения пришлого населения Севера по сравнению с жителями средних широт по данным смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями [13] и ускорение процессов старения функций внешнего дыхания как по возрастам, так и по северному стажу в диапазоне 5–10 лет [14]. Масштабные исследования взрослых жителей севера Норвегии [15] показали, что через 16 лет у большинства из них существенно возрастают масса тела и ИМТ, АДс и процент гипертоников. Наши данные по изменениям размера талии и индекса талия/бёдра, МЗД, ИС, ФС и УФЗ за 10 лет подтверждают выводы последних авторов об ускоренном старении организма северян. Хроническое охлаждение у человека на Севере увеличивает потребление кислорода и вызывает напряжение в системе гипоталамуса – щитовидная железа [16]. Организм зимних купальщиков на Севере даже при 2-минутной иммерсии в ледяной воде с температурой 2 °C находится в состоянии чрезмерного напряжения механизмов терморегуляции [17].

Сдвиги таких показателей центральной гемодинамики, как ЧСС, МОК, ОПСС, ХРС, ИФИ, свидетельствовали об ухудшении физиологического статуса организма по мере старения организма на 10 лет. Наряду с возрастанием реакции ЧСС на нагрузку увеличилось и время восстановления ее после нагрузки. Если в 2009 г. у большинства добровольцев восстановление длилось в среднем 2–3 мин, то в 2019 г. – в среднем 3–4 мин, что показывает дальнейшее ухудшение механизмов регуляции хронотропной функции сердца.

По данным многих авторов [5, 18–20] известно, что ВСР снижается при увеличении возраста. При старении ослабляются рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему, наблюдается снижение тонуса ВНС со смещением вегетативного

баланса в сторону усиления активности симпатической нервной системы. Отмечается снижение дыхательной синусной аритмии, нарушение барорефлекторной регуляции, уменьшение чувствительности синусного узла сердца к вегетативным влияниям.

У обследованной нами группы мужчин-северян при повторном исследовании (через 10 лет) выявлены существенные изменения в ВСР. И при индивидуальном анализе данных у более чем половины добровольцев отмечалось снижение ВСР и роли парасимпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) в регуляции ритма сердца (см. табл. 3). Авторы работы [19] показали снижение парасимпатической активности у мужчин после 30 лет, вследствие снижения физической жизнедеятельности. Увеличение SI у большинства добровольцев может свидетельствовать о смещении вегетативного баланса в сторону симпатического отдела ВНС.

При первом обследовании состояние нормы (по значениям ПАРС) было выявлено у 75 % добровольцев, донозологические и преморбидные состояния – у 20 и 5 % соответственно. При последнем обследовании состояние нормы отмечали только у 40 % лиц, донозологические – у 35 %, преморбидные – у 15 %, срыв адаптации – у 10 % мужчин.

Выводы

1. Лонгитудинальное 10-летнее наблюдение за здоровьем 20 мужчин в возрасте 24–49 лет показало следующие результаты. Спустя 10 лет наблюдения у добровольцев выявлены повышенные значения ИМТ, низкие жизненные индексы, сниженные уровни соматического здоровья по шкале Апанасенко. В покое по данным ВСР, ИФИ, ИС и ПАРС отмечали напряжение регуляторных механизмов, повышение расходования функциональных резервов и преобладание центрального контура регуляции над автономным. При кратковременной физической нагрузке наблюдали избыточную реакцию ЧСС и инерционность восстановления, что свидетельствует об ослабленных механизмах регуляции гемодинамики.

2. За 10 лет наблюдений по ряду показателей установлено ухудшение физиологического статуса организма, связанное, по-видимому, не только со старением, но и с проживанием в суровых природно-климатических условиях.

Список литературы

1. Erber Oakkar E., Stevens J., Bradshaw P.T. et al. Longitudinal study of acculturation and BMI change among Asian American men // *Prev. Med.* 2015. V. 73. P. 15–21.
2. Коркушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст. М., 1983.
- Korkushko O.V. Cardiovascular system and age. Moscow, 1983.

3. Kanstrup I.L., Ekblom B. Influence of age and physical activity on central hemodynamics and lung function in active adults // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1978. V. 45. № 5. P. 709–717.

4. Astrand I., Astrand P.-O., Hallback I., Kilbom A. Reduction in maximal oxygen uptake with age // *J. Appl. Physiol.* 1973. V. 35. № 5. P. 649–654.

5. Boettger M.K., Schulz S., Berger S. et al. Influence of age on linear and nonlinear measures of autonomic cardiovascular modulation // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2010. V. 15. № 2. P. 165–174.

6. Воронков Ю.И., Кузьмин М.П., Крылова В.Ю. и др. Результаты длительного наблюдения за состоянием здоровья космонавтов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2002. Т. 36. № 1. С. 41–44.

- Voronkov Yu.I., Kuzmin M.P., Krylova V.Yu. et al. The results of long-term monitoring of the health status of astronauts // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2002. V. 36. № 1. P. 41–44.

7. Hamm P.B., Nicogossian A.E., Pool S.L. et al. Design and current status of the longitudinal study of astronaut health // *Aviat. Space. Environ. Med.* 2000. V. 71. № 6. P. 564–570.

8. Баевский Р.М., Берсенева А.П., Берсенева Е.Ю. и др. Оценка уровня здоровья при исследовании практически здоровых людей // *Методическое руководство к программе медико-экологических исследований в эксперименте «Марс-500».* М., 2009.

- Baevsky R.M., Berseneva A.P., Bersenev E.Yu. et al. Assessing the level of health in the study of practically healthy people // *Methodological guide to the program of medical and environmental research in the experiment «Mars-500».* Moscow, 2009.

9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестник аритмологии.* 2002. № 24. С. 65–87.

- Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems // *Vestnik aritmologii.* 2002. № 24. P. 65–87.

10. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья // *Гигиена и санитария.* 2004. № 2. С. 55–58.

- Apanasenko G.L. Diagnostics of individual health // *Gigiena i sanitariya.* 2004. № 2. P. 55–58.

11. Marcus M.R., Itterman T., Baumeister S.E. et al. Long-term changes in body weight are associated with changes in blood pressure levels // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. V. 25. № 3. P. 305–311.

12. Соловьева С.В., Панин С.В., Наймушина А.Г. Физиологические механизмы компенсаторно-приспособительных реакций системы кровообращения у жителей Севера Тюменской области и г. Тюмени // *Фундаментальные исследования.* 2010. № 7. С. 76–80.

- Solovieva S.V., Panin S.V., Naimushina A.G. Physiological mechanisms of compensatory-adaptive reactions of the circulatory system in residents of the North of the Tyumen region and the city of Tyumen // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2010. № 7. P. 76–80.

13. Чечеткина И.И. Особенности процессов старения трудоспособного населения на Севере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2010.

Chechetkina I.I. Features of the aging processes of the able-bodied population in the North: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata meditsinskikh nauk. Novosibirsk, 2010.

14. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск, 2015.

Kim L.B. Oxygen transport during human adaptation to the conditions of the Arctic and cardiorespiratory pathology. Novosibirsk, 2015.

15. Hermansen R., Broderstad A.R., Jacobsen B.K. et al. The impact of changes in leisure time physical activity on changes in cardiovascular risk factors: results from The Finnmark 3 Study and SAMINOR 1, 1987-2003 // Int. J. Circumpolar Health. 2018. V. 77. № 1. A. 1459145. DOI: 10.1080/22423982.2018.1459145.

16. Бойко Е.Р., Евдокимов В.Г., Потолицына Н.Н. и др. Система гипофиз – щитовидная железа и показатели потребления кислорода в условиях хронического охлаждения у человека на Севере // Физиология человека. 2008. Т. 34. № 2. С. 93–98.

Boyko E.R., Evdokimov V.G., Potolitsyna N.N. et al. The pituitary – thyroid gland system and oxygen consumption indicators under conditions of chronic cooling in humans in the North // Fiziologiya cheloveka. 2008. V. 34. № 2. P. 93–98.

17. Солонин Ю.Г., Кацюба Е.А. Терморегуляция и кровообращение у лиц зрелого возраста при кратковременных экстремальных температурных воздействиях // Там же. 2003. Т. 29. № 2. С. 67–74.

Solonin Yu.G., Katsyuba E.A. Thermoregulation and blood circulation in people of mature age with short-term extreme temperature effects // Ibid. 2003. V. 29. №. 2. P. 67–74.

18. Yeragani V.K., Sobolewski E., Kay J. et al. Effect of age on long-term heart rate variability // Cardiovasc. Res. 1997. V. 35. № 1. P. 35–42.

19. Yukishita T., Lee K., Kim S. et al. Age and sex-dependent alterations in heart rate variability: profiling the characteristics of men and women in their 30s // Anti-Aging Med. 2010. V. 7. № 8. P. 94–100.

20. Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects // J. Manipul. Physiol. Ther. 2007. V. 30. № 5. P. 374–379.

Поступила 14.02.2020

RESULTS OF LONGITUDINAL OBSERVATION OF THE PHYSIOLOGICAL STATUS OF MALE NORTHERNERS

Solonin Yu.G., Markov A.L., Boiko E.R.

Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, FRC Komi SC UB RAS, Syktyvkar

The follow-up of 20 normal male northerners of 24 to 49 years of age selected for the control and satellite medico-ecological studies within Mars-500 went on over 10 years with the use of soft- and hardware Ekosan-2007.

Level of physical health in the group was primordially low according to Apanasenko's scale. Analysis of heart rate variability evidenced the strain of regulatory mechanisms and dominance of the central control over autonomic. Statistical increases of the waist thickness and waste-hip index, index of functional changes, growth of total peripheral vascular resistance as well as decreases of maximal breath-holding (Stange test), cardiac output, Skibinskaya's cardiorespiratory index and health level witness a noticeable aging of the participants. Physical exercise caused a too rapid heart rate; slow HR recovery attested to a degrading hemodynamics regulation. The number of participants with prenosological and premorbid states increased; several men were found to have adaptation failure and chronic illnesses.

Key words: male northerners, Mars-500 project, physiological status, somatic indices, longitudinal study.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 63–69.

УДК 613.693:611.738.54:577.175.14

ЭКСПРЕССИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КАМБАЛОВИДНОЙ МЫШЦЕ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ. ДИНАМИКА ПРОЦЕССА И РОЛЬ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ L-ТИПА

Вильчинская Н.А., Парамонова И.И., Немировская Т.Л., Ломоносова Ю. Н., Шенкман Б.С.

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

E-mail: bshenkman@mail.ru

Исследована динамика экспрессии интерлейкина-6 (IL-6) на фоне антиортостатического вывешивания и проверена гипотеза о связи экспрессии этого миокина с накоплением ионов кальция в волокнах камбаловидной мышцы в условиях разгрузки. При исследовании динамики экспрессии мРНК интерлейкина-6, было обнаружено достоверное повышение экспрессии этого цитокина начиная с 3-х суток вывешивания, а достоверное увеличение экспрессии мРНК рецептора интерлейкина-6 наблюдалось уже с 1-х суток вывешивания по сравнению с контрольной группой. Определено достоверное повышение содержания мишени интерлейкина-6-транскрипционного фактора STAT3 в ядерной фракции камбаловидной мышцы крыс после 14 сут гравитационной разгрузки. Рост экспрессии IL-6 предположительно вносит существенный вклад в развитие мышечной атрофии постуральных мышц на длительных сроках гравитационной разгрузки.

На фоне 3-суточного вывешивания был применен специфический блокатор кальциевых каналов L-типа-нифедипин, что привело к снижению экспрессии мРНК IL-6 до контрольных значений и к большему увеличению экспрессии мРНК рецептора IL-6 по сравнению с контрольным значением и группой чистого вывешивания.

Таким образом, накопление ионов кальция в миоплазме постуральных мышц при действии гравитационной разгрузки оказывает существенное влияние на экспрессию IL-6.

Ключевые слова: камбаловидная мышца, антиортостатическое вывешивание, гравитационная разгрузка, интерлейкин-6, AMPK, STAT3.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 70–78.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-70-78

Скелетная мышца – один из наиболее пластичных органов, который способен менять структуру и метаболизм в зависимости от предлагаемого режима сократительной активности. В условиях гипокинезии, при иммобилизации, при различных параличах, в невесомости развивается комплекс атрофических изменений, наиболее выраженных в постуральных мышцах и приводящих к значительному уменьшению мышечной массы и к снижению

сократительных возможностей [1, 2]. При этом также наблюдается уменьшение жесткости мышц и сдвиг миозинового фенотипа в быструю сторону [2–6]. В основе мышечной атрофии, наблюдаемой при действии микрогравитации, лежит увеличение интенсивности протеолитических процессов и снижение уровня синтеза белка [7–10]. Исследования, проводимые в нашей лаборатории в течение последних лет, показали, что перестройка сигнальных путей волокон постуральной мышцы, приводящая в итоге к активации протеолиза и торможению анаболических процессов, начинается в первые сутки функциональной разгрузки мышц и проходит несколько этапов. Сейчас становится ясно, что повышение экспрессии протеолитических ферментов, снижение экспрессии защитных сигнальных систем и торможение синтеза белка на разных временных этапах разгрузки обусловлены действием разных сигнальных механизмов. Среди ключевых звеньев, контролирующих процессы синтеза и распада белка в постуральной мышце, одно из важных мест занимает АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК) [11–13]. В последнее время есть основание утверждать, что увеличение активности АМРК в течение 2–3 нед разгрузки приводит к повышению экспрессии основных скорость-лимитирующих ферментов белкового распада Е3 убиквитинлигаз и к значительному уменьшению массы камбаловидной мышцы крысы в условиях разгрузки (вывешивания) [14]. Одним из факторов, которые могут способствовать гиперфосфорилированию АМРК является накопление интерлейкина-6 (IL-6) в плазме крови в условиях разгрузки. Известно, что цитокин IL-6 увеличивает активность АМРК [15] и вполне вероятно, что при длительных сроках воздействия гравитационной разгрузки повышение концентрации IL-6 способствует гиперфосфорилированию АМРК. IL-6 экспрессируется и секретируется в кровь рядом тканевых структур. Это, прежде всего, иммунокомпетентные клетки главным образом костного мозга, это кости и сухожилия. Однако в последние годы усилиями ряда лабораторий было установлено, что одним из наиболее активных источников

IL-6 является скелетная мускулатура. Причем при повышенной сократительной активности концентрация IL-6 в крови значительно возрастает [16]. Шведская исследовательница В.К. Pedersen ввела термин «миокин» (т.е. цитокин мышечного происхождения) [17]. В группе миокинов оказался не только IL-6, но и IL-15 и -8, а также ирисин, BDNF и некоторые другие цитокины. Диапазон эффектов IL-6 в скелетной мышце (применительно к рассматриваемой проблеме) чрезвычайно широк. IL-6 принимает участие в активации сателлитных клеток скелетной мышцы, активирует липидный и углеводный метаболизм, стимулирует окислительные процессы в митохондриях [18]. Вместе с тем он стимулирует экспрессию Е3 убиквитинлигаз, ключевых ферментов протеолиза [19]. Как в экспериментах на животных, так и в исследованиях с участием человека при функциональной разгрузке значительно увеличивается концентрация IL-6 [20, 21]. Недавно показано, что в условиях разгрузки (на модели вывешивания задних конечностей) связывание рецепторов IL-6 антителами приводило к существенному уменьшению выраженности атрофии [22]. Не исключено, что реализация атрогенного сигнала IL-6 в постуральной камбаловидной мышце осуществляется через фосфорилирование одной из его основных мишеней – АМФ-активируемой протеинкиназы [23, 24]. Однако вопрос о механизмах реализации атрогенного сигнала IL-6 и роли АМРК в этом процессе остается открытым.

Не менее важен и вопрос о физиологических механизмах, регулирующих экспрессию IL-6 на уровне мРНК, при функциональной разгрузке. Экспрессия IL-6 в мышцах регулируется различными механизмами. Ряд авторов сообщает о вовлеченности в этот процесс известного кальцийкальмодулин-зависимого сигнального пути кальцинейрин/NFAT [25, 26]. Другие авторы связывают экспрессию IL-6 с другими кальций-зависимыми транскрипционными факторами [27]. В 1995 г. Г.А. Наследов высказал предположение о том, что при гравитационной разгрузке в миоплазме мышц задних конечностей накапливаются ионы кальция [28]. Позднее это предположение было подтверждено в прямых измерениях с использованием конфокального микроскопа [29, 30]. Не исключено, что увеличение концентрации ионов кальция при гравитационной разгрузке может служить сигналом для интенсификации транскрипции мРНК IL-6.

Целью данного исследования является проследивание динамики экспрессии IL-6 на фоне антиортостатического вывешивания и проверка гипотезы, связывающей экспрессию этого миокина с накоплением ионов кальция в волокнах камбаловидной мышцы в условиях разгрузки.

Методика

Исследование динамики экспрессии мРНК IL-6 и его рецепторов после 1, 3, 7 и 14 сут моделируемой гравитационной разгрузки

Для проверки гипотезы, связывающей развитие атрофических процессов в постуральной мышце при функциональной разгрузке с повышением содержания IL-6 и соответствующей активацией его сигнальных мишеней, был проведен анализ содержания мРНК IL-6 и его рецептора методом полимеразной цепной реакции в пробах *m. soleus* крыс после 1, 3, 7 и 14 сут вывешивания.

Для проведения эксперимента было отобрано 40 крыс-самцов породы Вистар возрастом 2,5 мес. Все животные содержались при температуре 20–22 °С, вода и корм грызунам давались без ограничения (*ad libitum*), в соответствии с рационом для лабораторных животных. Все процедуры с животными были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 314 от 06.03.2013 г.). Для моделирования гравитационной разгрузки применяли модель антиортостатического вывешивания задних конечностей крыс по методу Новикова – Ильина [31]. Согласно этой методике крысы вывешиваются таким образом, что передние конечности опираются на пол, а задние – его не касаются. Животные были разделены на группы: интактный контроль (С) и вывешивание в течение 1, 3, 7 и 14 сут (1HS, 3HS, 7HS и 14HS соответственно). Каждая исследуемая группа состояла из 8 животных. По окончании эксперимента у каждого животного под бромэтанольным наркозом (вводили внутривенно 750 мг/кг) из обеих ног была выделена камбаловидная мышца *m. soleus*. Обе мышцы были взвешены и немедленно заморожены в жидком азоте. Пробы *m. soleus* хранили при -85 °С.

Исследование влияния накопления ионов кальция в миоплазме на экспрессию IL-6 и его рецептора в m. soleus крысы

Для решения данного вопроса применялся специфический блокатор кальциевых каналов L-типа – нифедипин на фоне 3-суточного вывешивания. В рамках эксперимента было отобрано 24 крыс-самцов породы Вистар возрастом 2,5 мес. Все животные содержались при температуре 20–22 °С, вода и корм грызунам давались без ограничения *ad libitum*, в соответствии с рационом для лабораторных животных. Для моделирования гравитационной разгрузки применяли модель антиортостатического вывешивания задних конечностей крыс по методу Новикова – Ильина [31]. Животные были разделены на 3 группы: виварный контроль с введением 0,5%-ного DMSO (С); вывешивание с введением 0,5%-ного DMSO (HS), вывешивание с внутривенным введением 5 мг/кг веса нифедипина в растворе DMSO

2 раза в день (HS + Nif). Продолжительность вывешивания – 3 сут. По окончании эксперимента у каждого животного под бромэтанольным наркозом (вводили внутривенно 750 мг/кг) из обеих ног была выделена камбаловидная мышца m. soleus. Обе мышцы были взвешены и немедленно заморожены в жидком азоте. Пробы m. soleus хранили при -85 °С.

Аналитические методы. Определение содержания димеров STAT3 в ядерной фракции и уровня фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК)

Для выделения ядерной и цитоплазматической фракции белков применяли набор реагентов NE-PER Nuclear and Cytoplasmic Extraction (Thermo Scientific, США). При этом использовались ингибиторы протеаз Complete Protease Inhibitor Cocktail (Santa Cruz), 10 мкг/мл апротинина (SIGMA), 10 мкг/мл леупептина (SIGMA), 10 мкг/мл пепстатина А (SIGMA), ингибитор фосфатаз Phosphatase Inhibitor Cocktail В (Santa Cruz), PMSF (1 mM). Ядерную фракцию дополнительно очищали и концентрировали с помощью фильтров Amicon Ultra-0.5 centrifuge filters (Millipore, США). Содержание белка в пробах определяли в 2 повторностях, используя набор Quick Start Bradford Protein Assay (Bio-Rad Laboratories, США) для определения оптимального объема образца для проведения электрофореза. Для проведения электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) образцы разводились в 2х-буфере для образцов (5,4 mM Tris-HCl (pH 6,8), 4%-ный Ds-Na, 20%-ный глицерин, 10%-ный β-меркаптоэтанол, 0,02%-ный бромфеноловый синий). Электрофорез был проведен в 10%-ном разделяющем ПААГ. Образцы каждой группы загружались на один гель с контрольными образцами. Электрофорез проводился при 15 мА на гель в мини-системе (Bio-Rad Laboratories) при комнатной температуре. Электроперенос белков проводился на нитроцеллюлозную мембрану при 100 В при температуре 4 °С в течение 120 мин в системе mini Trans-Blot (Bio-Rad Laboratories). После электропереноса НЦ-мембраны блокировались в растворе 5%-ного сухого молока (Bio-Rad Laboratories) в PBST в течение 1 ч при комнатной температуре. Для выявления белковых полос были использованы первичные антитела, anti-STAT3 (Merc, 1:500), anti-Lamin B1 (Abcam, 1:1000), p-AMPK (Thr172) (Santa Cruz, 1:500 в 2,5 milk), total AMPK (Cell Signalling, 1:1000), вторичные антитела goat-anti-rabbit, goat-anti-mouse конъюгированные с пероксидазой хрена (Santa Cruz, 1:30 000). Инкубация блотов с первичными антителами проводилась в 5%-ном молоке в PBST ночь при 4 °С, со вторичными 1 ч при комнатной температуре. Блоты отмывались 3 раза по 10 мин в PBST. Выявление белковых полос осуществлялось с помощью набора ImmunStar Substrate Kit

(Bio-Rad Laboratories) и сканера C-DiGit Blot Scanner (LI-COR Biotechnology, США).

Белковые полосы анализировали с использованием программного обеспечения Studio Digits Ver. 4.0. Все измерения плотности изображений проводились в линейном диапазоне проявляющего реагента и сканера. Медиану оптического поглощения (ОП) полос вывешенной группы делили на медиану ОП полос соответствующей контрольной группы, отличия выражали в процентах. Статистическая обработка данных вестерн-блота проводилась с помощью программы Image Studio Digits Ver4.0. Так как нельзя утверждать, что выборка является нормально распределенной, то для сравнения экспериментальных групп с соответствующей им контрольной группой (С) был использован непараметрический критерий Краскелла – Уоллеса. Результаты приведены в виде медианы и интерквартильных разбросов, выраженных в процентах относительно контрольных значений (контрольные значения приняты за 100 %), уровень достоверных отличий, $p \leq 0,05$.

Аналитические методы. Определение содержания мРНК IL-6 и его рецептора (IL-6R)

Для анализа экспрессии мРНК гена IL-6 и IL-6R из мышечной ткани с помощью набора RNeasy micro kit (Qiagen, Германия) была выделена тотальная фракция РНК и использована в качестве матрицы для проведения обратной транскрипции с последующей ПЦР-реакцией. Для проведения обратной транскрипции были использованы компоненты фирмы «Синтол» (Россия): 30 мкМ случайных гексануклеотидов, 17,4 мкМ олиго-d(T)15, 1,3 мМ дНТФ, 0,02 ед./мкл ингибитора РНКазы, 6 ед./мкл M-MLV-ревертазы, 5х-буфер для M-MLV-ревертазы. Обратную транскрипцию проводили в амплификаторе (CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System, Bio-Rad Laboratories, США). Для проведения ПЦР в реальном времени использовали праймеры, последовательности которых представлены в таблице. Для проведения ПЦР в реальном времени использовали полученную в результате обратной транскрипции кДНК, праймеры с концентрацией 10 мкМ мастер-микс (0,3 мМ дНТФ, 3 мМ MgCl₂, 2,5 мкл 10-кратного ПЦР-буфера Б (pH 8,8), 0,06 ед./мкл Taq ДНК-полимеразы, «Синтол»). В качестве референсного гена с помощью базы EST Database был выбран ген RPL19. Для анализа полученных данных с помощью ПЦР в реальном времени применялось относительное количественное определение исследуемого гена, нормализованное к референсному по методу 2-ΔΔCt (метод Ливака) [32]. Итак, для оценки содержания мРНК в каждой пробе была использована следующая формула: $\Delta Ct = Ct(\text{реф}) - Ct(\text{тест})$, где Ct(реф) – точка пересечения базовой линии и графика амплификации референсного гена

Таблица

Список использованных в работе праймеров

Ген	Последовательность праймеров
<i>Rpl 19</i>	5'- GTACCCCTTCCTCTCCCTATGC-3' 5'- CAATGCCAACTCTCGTCAACAG-3'
<i>Interleukin-6</i>	5'- CCGGAGAGGAGACTTCACAG-3' 5'- ACAGTGCATCATCGCTGTTC-3'
<i>Interleukin-6 receptor</i>	5'- TCACAGAGCAGAGAATGGACT-3' 5'- GTATGGCTGATACCACAAGGT-3'

в пробе, а Ct(тест) - точка пересечения базовой линии и графика амплификации изучаемого гена в той же пробе. Изменение уровня экспрессии анализируемого гена в экспериментальных группах оценивали относительно контрольного уровня по формуле: $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{группа}) - \Delta Ct(\text{контроль})$. Так как нельзя утверждать, что выборка является нормально распределенной, то для сравнения экспериментальных групп с соответствующей им контрольной группой (С) был использован непараметрический критерий Краскелла – Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных разбросов, выраженных в разгах относительно значений контрольной группы (значения контрольной группы были приняты за 1); * – достоверное отличие от «С» ($p \leq 0,05$); \$ – достоверные отличия от группы HS ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Динамика содержания мРНК IL-6, мРНК рецептора IL-6, фосфорилированной АМПК в гомогенате и STAT3 в ядерной фракции m. soleus крысы на различных сроках вывешивания задних конечностей (1, 3, 7 и 14 сут)

Для выявления роли IL-6 в развитии атрофических процессов постуральной мышцы при действии гравитационной разгрузки проводили исследование динамики экспрессии мРНК IL-6 и его рецептора в m. soleus крысы на 1, 3, 7 и 14-х сутках вывешивания задних конечностей. Было обнаружено достоверное увеличение экспрессии мРНК IL-6 в 3 раза по сравнению с группой контроля, начиная с 3-х суток вывешивания (рис. 1, А). На 7-х и 14-х сутках вывешивания экспрессия мРНК IL-6 была повышена в 3,72 и 2,98 раза по сравнению с группой контроля (см. рис. 1, А). Экспрессия мРНК рецептора IL-6 была достоверно повышена во всех экспериментальных группах по сравнению с группой контроля (см. рис. 1, Б).

Наряду с исследованием динамики экспрессии мРНК IL-6 и мРНК рецептора IL-6, было проведено исследование динамики содержания его основной мишени STAT3. Мы обнаружили достоверное увеличение содержания STAT3 в ядерной фракции белков

камбаловидной мышцы крыс только на 14-х сутках антиортостатического вывешивания (см. рис. 1, Г).

Исследование экспрессии мРНК IL-6 и его рецептора в камбаловидной мышце крыс при введении блокатора кальциевых каналов L-типа на фоне 3-суточного вывешивания

Для исследования влияния накопления ионов кальция в миоплазме на экспрессию IL-6 и его рецептора применили специфический блокатор кальциевых каналов L-типа – нифедипин на фоне 3-суточного вывешивания.

Результаты показали достоверное увеличение экспрессии мРНК IL-6 в 3 раза по сравнению с контрольной группой после 3-суточного вывешивания, а при введении нифедипина уровень экспрессии мРНК IL-6 возвращался к контрольным значениям (рис. 2, А).

После 3-суточного вывешивания было отмечено достоверное увеличение экспрессии мРНК рецептора IL-6 по сравнению с группой контроля, а на фоне введения нифедипина происходило еще большее увеличение экспрессии мРНК рецептора IL-6 по сравнению с контрольной группой и группой «чистого» вывешивания (см. рис. 2, Б).

Изучив содержание фосфорилированной АМПК (Thr 172) (pAMPK) в m. soleus крыс на 1-, 3-, 7-е и 14-е сутки моделируемой гравитационной разгрузки, обнаружили, что при вывешивании в течение 1-х суток содержание pAMPK (Thr 172) снижается на 60 % относительно группы контроля. В результате 3-суточного антиортостатического вывешивания отмечалось снижение содержания pAMPK на 40 % по сравнению с контрольным уровнем (см. рис. 1, В). Достоверных отличий содержания pAMPK в m. soleus при 7-суточном вывешивании обнаружено не было (см. рис. 1, В). При 14-суточном вывешивании наблюдалось достоверное увеличение содержания pAMPK на 83 % относительно контрольной группы в m. soleus крыс (см. рис. 1, В).

Ранее в работах нашей лаборатории была показана ведущая роль АМФ-активируемой протеинкиназы при развитии атрофии на ранних сроках гравитационной разгрузки [11, 12]. В работах [14, 33] было показано увеличение активности АМПК в

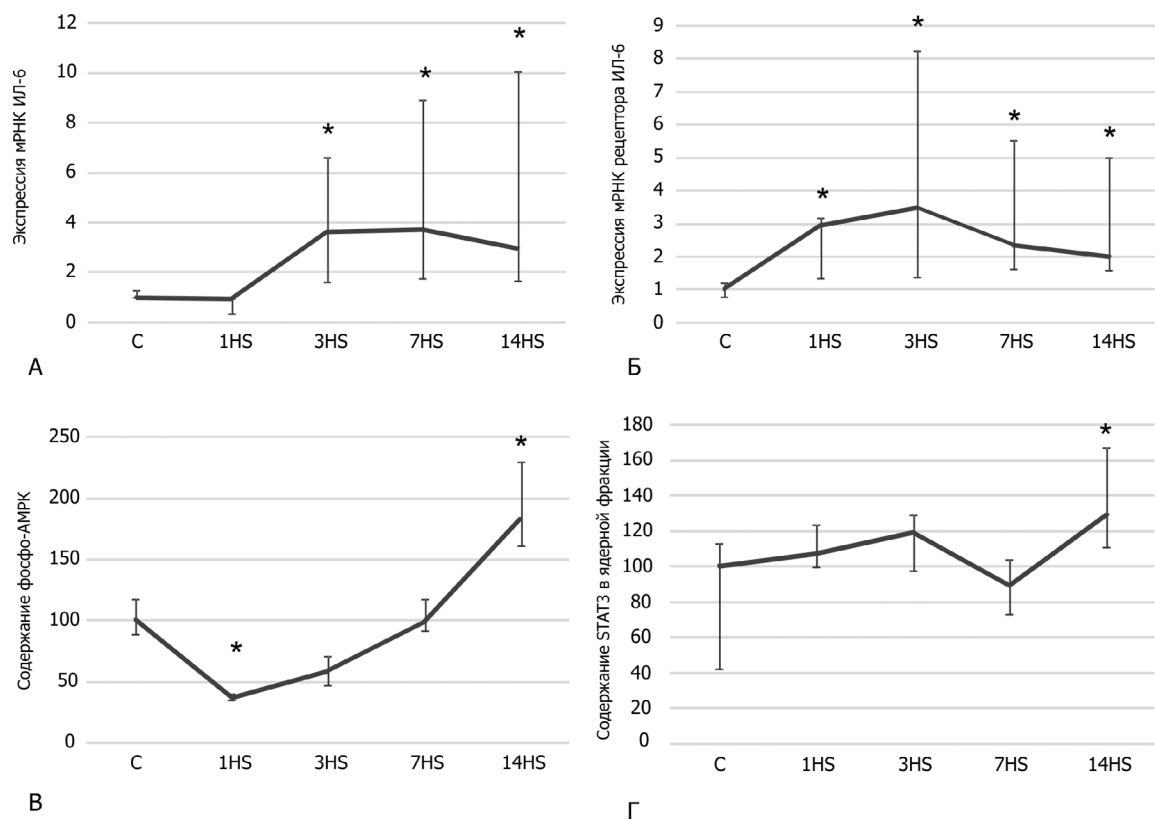


Рис. 1. Динамика экспрессии мРНК IL-6 (А) и его рецептора (Б) и содержания фосфо-AMPK (Thr172) в цитоплазматической фракции (В) и STAT3 в ядерной фракции (Г) белков в *m. soleus* крысы на 1-, 3-, 7-е и 14-е сутки моделируемой гравитационной разгрузки.

С – контроль; 1HS – 1-суточное вывешивание; 3HS – 3-суточное вывешивание; 7HS – 7-суточное вывешивание; 14HS – 14-суточное вывешивание. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных разбросов, выраженных в % относительно контрольных значений на рис. В и Г, изменения, представленные на рисунках А и Б выражены в разях относительно значений контрольной группы (значения контрольной группы были приняты за 1); * – достоверное отличие от «С» ($p \leq 0,05$)

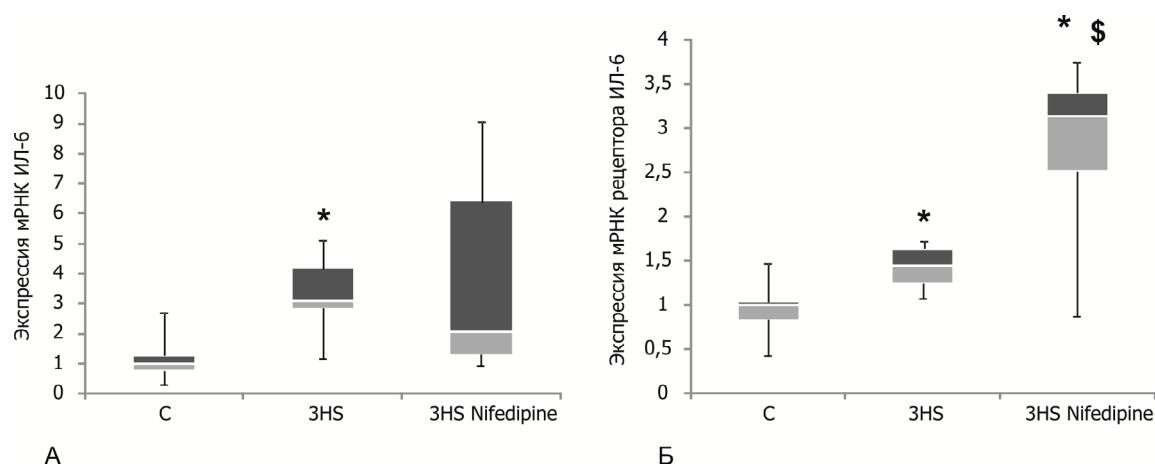


Рис. 2. Экспрессия мРНК IL-6 (А) и его рецептора (Б) при применении специфического блокатора кальциевых каналов L-типа – нифедипина на фоне 3-суточного вывешивания.

С – контроль; 3HS – 3-суточное вывешивание; 3HS Nifedipine – 3-суточное вывешивание + нифедипин. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных разбросов, выраженных в разях относительно значений контрольной группы (значения контрольной группы были приняты за 1); * – достоверное отличие от «С» ($p \leq 0,05$); \$ – достоверные отличия от группы HS ($p \leq 0,05$)

течение 2–3 нед разгрузки, которое сопровождалось повышенной экспрессией E3 убиквитинлигазы и к значительному уменьшению массы камбаловидной мышцы крысы в условиях разгрузки (вывешивания). Возникает вопрос о факторах, способствующих повышению активности АМРК при длительных сроках гравитационной разгрузки. Известно, что цитокин IL-6 может способствовать гиперфосфорилированию АМРК [34]. В последнее время появилось большое количество работ, демонстрирующих вовлеченность IL-6 в развитие атрофических процессов в мышце [19, 35]. В пользу широкой вовлеченности IL-6 в развитие атрофических процессов при действии гравитационной разгрузки свидетельствует недавняя работа [22], в которой было показано, что в условиях разгрузки (на модели вывешивания задних конечностей) связывание рецепторов IL-6 антителами приводило к предотвращению атрофии.

Проведенное исследование динамики экспрессии мРНК IL-6 на разных сроках моделируемой гравитационной разгрузки (1, 3, 7 и 14 сут) позволило обнаружить достоверное повышение экспрессии этого цитокина, начиная с 3-х суток вывешивания по сравнению с контрольным уровнем (см. рис. 1, А). Наши данные согласуются с данными авторов работы [21], которые показали значительное увеличение концентрации провоспалительного цитокина IL-6 у испытуемых во время длительного моделирования невесомости. Это хорошо соотносится с нашим предположением о роли IL-6 в активации АМРК при длительных сроках гравитационной разгрузки. Важно отметить, что в плазме крови крыс наблюдаются низкие концентрации IL-6, вероятно, эффекты повышенной экспрессии IL-6 реализуются локально по аутокринному механизму.

При исследовании динамики экспрессии мРНК рецептора IL-6 на 1-, 3-, 7-е и 14-е сутки моделируемой гравитационной разгрузки было выявлено достоверное увеличение экспрессии мРНК рецептора IL-6 уже с 1-х суток вывешивания (см. рис. 1, Б). Этот факт косвенно свидетельствует о том, что активизация сигнальных путей зависимых от IL-6, начинается еще до интенсификации его экспрессии путем повышения чувствительности клеточных систем к наличной концентрации IL-6. Обращает на себя внимание и то, что повышение экспрессии IL-6 и IL-6R закономерно сопровождается повышением фосфорилирования АМРК, что вполне согласуется с известными представлениями о роли IL-6 в активации АМФ-зависимой протеинкиназы.

Наряду с этим было проведено исследование динамики содержания основной мишени IL-6 – STAT3 в ядерной фракции *m. soleus* крысы на 1-, 3-, 7-е и 14-е сутки моделируемой гравитационной разгрузки (см. рис. 1, Г). Транскрипционный фактор STAT3, фосфорилированный по тирозину 705 (Y705),

транслоцируется в ядро, димеризуется на изоформы и стимулирует STAT3-зависимую экспрессию генов, таких, как *MuRF1* и *Atrogin-1* [36, 37], которые, как известно, участвуют в белковой деградации мышцы через убиквитин-протеасомную систему. Мы действительно обнаружили достоверное повышение содержания STAT3 в ядерной фракции камбаловидной мышцы крыс после 14 сут гравитационной разгрузки. Полученный результат хорошо согласуется с работой [38], в которой авторы показали, что в *m. tibialis anterior* мышцей происходит повышение содержания STAT3, экспрессии мРНК IL-6 и его рецептора после 14-суточной денервации. Также было показано повышение содержания STAT3 в *m. tibialis anterior* крыс после 14-суточной денервации [39].

Итак, мы впервые провели исследование динамики изменений экспрессии мРНК IL-6 и его рецептора, а также динамики содержания STAT3 в ядерной фракции камбаловидной мышцы крыс на разных сроках моделируемой гравитационной разгрузки и обнаружили, что изменения экспрессии мРНК IL-6 и его рецептора имеют однонаправленный характер, т.е. растут при вывешивании.

Экспрессия IL-6 в мышцах регулируется различными механизмами. Недавно было показано, что интенсивность экспрессии IL-6 в большой степени зависит от уровня фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) [40, 41]. Ряд авторов сообщает о вовлеченности в этот процесс известного кальцийкальмодулин-зависимого сигнального пути кальцийейрин/NFAT [25, 26]. Другие авторы связывают экспрессию IL-6 с другими кальций-зависимыми транскрипционными факторами [27].

Хорошо известно, что при функциональной разгрузке происходит увеличение концентрации кальция в покоем мышечном волокне [30]. Мы обнаружили увеличение экспрессии IL-6 начиная с 3-х суток гравитационной разгрузки (см. рис. 1, А) и предположили, что на его экспрессию может влиять накопление ионов кальция. Для проверки нашей гипотезы о кальций-зависимой регуляции экспрессии IL-6 использовали специфический блокатор кальциевых каналов L-типа – нифедипин. Применение нифедипина на фоне 3-суточного вывешивания снизило экспрессию мРНК IL-6 до контрольных значений (см. рис. 2, А). Такой результат подтверждает наше предположение о кальций-зависимом механизме экспрессии IL-6. Введение нифедипина на фоне 3-суточного вывешивания привело еще к большему увеличению экспрессии мРНК рецептора IL-6 по сравнению с контрольным значением и группой «чистого» вывешивания (см. рис. 2, Б). Важно отметить, что кальций регулирует экспрессию как самого IL-6, так и его рецептора. Вероятно, разнонаправленность кальциевой регуляции экспрессии

мРНК IL-6 и его рецептора указывает на существование некоторого механизма обратной связи.

Выводы

1. Повышение экспрессии мРНК IL-6, сопровождаемое увеличением транслокации STAT3 в ядро к 14-м суткам вывешивания, может вносить определенный вклад в развитие атрофических процессов постуральных мышц на длительных сроках гравитационной разгрузки и участвовать в активации АМФ-активируемой протеинкиназы.

2. Блокада кальциевых каналов L-типа, препятствующая накоплению ионов кальция в миоплазме постуральных мышц при действии гравитационной разгрузки, оказывает существенное влияние на экспрессию IL-6.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований 19-015-00319.

Список литературы

1. Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. С. 508–521.
2. Grigoriev A.I., Kozlovskaya I. B., Shenkman B.S. The role of support afferents in organisation of the tonic muscle system // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2004. V. 90. P. 508–521.
3. Козловская И.Б., Киренская А.И., Сирота М.Г. Сравнительный анализ влияния невесомости и её моделей на скоростно-силовые свойства и тонус скелетных мышц человека // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1984.
4. Kozlovskaya I.B., Kirenskaya A.I., Sirota M.G. Comparative analysis of the influence of weightlessness and its models on the speed-strength properties and tone of the human skeletal muscles // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1984.
5. Оганов В.С., Скуратова С.А., Мурашко Л.М. Влияние кратковременных космических полетов на физиологические свойства и состав миофибриллярных белков скелетных мышц крыс // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1988. Т. 4.
6. Oganov V.S., Skuratova S.A., Murashko L.M. Influence of short-term space flights on the physiological properties and composition of rat skeletal muscle myofibrillar proteins // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1988. V. 4.
7. Baldwin K.M., Haddad F., Pandorf C.E. et al. Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms // Front Physiol. 2013. V. 4. P. 284.
8. Kandarian S.C., Stevenson E.J. Molecular events in skeletal muscle during disuse atrophy // Exerc. Sport Sci. Rev. 2002. V. 30. P. 111–116.
9. Adams G.R., Baldwin K.M. Age dependence of myosin heavy chain transitions induced by creatine depletion in rat skeletal muscle // J. Appl. Physiol. (1985). 1995. V. 78. P. 368–371.
10. Chopard A., Hillock S., Jasmin B.J. Molecular events and signaling pathways involved in skeletal muscle disuse-induced atrophy and the impact of countermeasures // J. Cell Mol. Med. 2009. V. 13. P. 3032–3050.
11. Bodine S.C. Disuse-induced muscle wasting // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2013. V. 45. P. 2200–2208.
12. Kachaeva E.V., Turtikova O.V., Ushakov I.B. et al. Postural muscle recovery under lowered oxygen concentration after prolonged disuse // Dokl. Biochem. Biophys. 2011. V. 437. P. 102–104.
13. Mirzoev T., Tyganov S., Vilchinskaya N. et al. Key markers of mTORC1-dependent and mTORC1-independent signaling pathways regulating protein synthesis in rat soleus muscle during early stages of hindlimb unloading // Cell Physiol. Biochem. 2016. V. 39. P. 1011–1020.
14. Vilchinskaya N.A., Mirzoev T.M., Lomonosova Yu.N. et al. Human muscle signaling responses to 3-day head-out dry immersion // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2015. V. 15. P. 286–293.
15. Vilchinskaya N.A., Mochalova E.P., Nemirovskaya T.L. et al. Rapid decline in MyHC I(beta) mRNA expression in rat soleus during hindlimb unloading is associated with AMPK dephosphorylation // J. Physiol. 2017. V. 595. P. 7123–7134.
16. Vilchinskaya N.A., Krivoi I.I., Shenkman B.S. AMP-activated protein kinase as a key trigger for the disuse-induced skeletal muscle remodeling // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19.
17. Chang H., Kwon O., Shin M.S. et al. Role of Angptl4/Fiaf in exercise-induced skeletal muscle AMPK activation // J. Appl. Physiol. (1985). 2018. V. 125. P. 715–722.
18. Ruderman N.B., Keller C., Richard A.M. et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome // Diabetes. 2006. V. 55 (Suppl. 2). P. S48–S54.
19. Fischer C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? // Exerc. Immunol. Rev. 2006. V. 12. P. 6–33.
20. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? // Exerc. Sport Sci. Rev. 2005. V. 33. P. 114–119.
21. Pal M., Febbraio M.A., Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation // Immunol. Cell Biol. 2014. V. 92. P. 331–339.
22. White J.P., Baltgalvis K.A., Puppa M.J. et al. Muscle oxidative capacity during IL-6-dependent cancer cachexia // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 300. P. R201–R211.
23. Grano M., Mori G., Minielli V. et al. Rat hindlimb unloading by tail suspension reduces osteoblast differentiation, induces IL-6 secretion, and increases bone resorption in ex vivo cultures // Calcif. Tissue Int. 2002. V. 70. P. 176–185.

21. Mutin-Carnino M., Carnino A., Roffino S., Chopard A. Effect of muscle unloading, reloading and exercise on inflammation during a head-down bed rest // *Int. J. Sports Med.* 2014. V. 35. P. 28–34.

22. Yakabe M., Ogawa S., Ota H. et al. Inhibition of interleukin-6 decreases atrogene expression and ameliorates tail suspension-induced skeletal muscle atrophy // *PLoS One*. 2018. V. 13. e0191318.

23. Glund S., Deshmukh A., Long Y.C. et al. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle // *Diabetes*. 2007. V. 56. P. 1630–1637.

24. Kelly M., Keller C., Avilucea P.R. et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. V. 320. P. 449–454.

25. Banzet S., Koulmann N., Simler N. et al. Fibre-type specificity of interleukin-6 gene transcription during muscle contraction in rat: association with calcineurin activity // *J. Physiol.* 2005. V. 566. P. 839–847.

26. Allen D.L., Uyenishi J.J., Cleary A.S. et al. Calcineurin activates interleukin-6 transcription in mouse skeletal muscle in vivo and in C2C12 myotubes in vitro // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. V. 298. P. R198–R210.

27. Juretic N., Garcia-Huidobro P., Iturrieta J.A. et al. Depolarization-induced slow Ca^{2+} transients stimulate transcription of IL-6 gene in skeletal muscle cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. V. 290. P. C1428–1436.

28. Arutyunyan R.S., Nasledov G.A., Nemirovskaya T.L., Radzyukevitch T.L. The contraction of unweighted fast and slow rat muscles in calcium-free solution // *Basic and Appl. Myol.* 1995. V. 5. P. 169–175.

29. Ingalls C.P., Wenke J.C., Armstrong R.B. Time course changes in $[\text{Ca}^{2+}]_i$, force, and protein content in hindlimb-suspended mouse soleus muscles // *Aviat. Space Environ. Med.* 2001. V. 72. P. 471–476.

30. Ingalls C.P., Warren G.L., Armstrong R.B. Intracellular Ca^{2+} transients in mouse soleus muscle after hindlimb unloading and reloading // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1999. V. 87. P. 386–390.

31. Ильин Е.А. Стенд для моделирования физиологических эффектов невесомости в лабораторных экспериментах с крысами // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1980. Т. 14. С. 79–80.

Il'yin E.A. Stand for modeling the physiological effects of weightlessness in laboratory experiments with rats // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1980. V. 14. P. 79–80.

32. Viljoen G.J., Nel L.H., Crowther J.R. Molecular diagnostic PCR handbook. The Netherlands, 2005. XVIII. P. 307.

33. Hilder T.L., Baer L.A., Fuller P.M. et al. Insulin-independent pathways mediating glucose uptake in hindlimb-suspended skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2005. V. 99. P. 2181–2188.

34. Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation

via activation of AMP-activated protein kinase // *Diabetologia*. 2009. V. 52. P. 1409–1418.

35. Narsale A.A., Carson J.A. Role of interleukin-6 in cachexia: therapeutic implications // *Curr. Opin. Support Palliat. Care*. 2014. V. 8. P. 321–327.

36. Zhang L., Pan J., Dong Y. et al. Stat3 activation links a C/EBPdelta to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass // *Cell Metab.* 2013. V. 18. P. 368–379.

37. Silva K.A., Dong J., Dong Y. et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. P. 11177–11187.

38. Ma W., Zhang R., Huang Z. et al. PQQ ameliorates skeletal muscle atrophy, mitophagy and fiber type transition induced by denervation via inhibition of the inflammatory signaling pathways // *Ann. Transl. Med.* 2019. V. 7. P. 440.

39. Wu C., Tang L., Ni X. et al. Salidroside attenuates denervation-induced skeletal muscle atrophy through negative regulation of pro-inflammatory cytokine // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 665.

40. Weigert C., Dufer M., Simon P. et al. Upregulation of IL-6 mRNA by IL-6 in skeletal muscle cells: role of IL-6 mRNA stabilization and Ca^{2+} -dependent mechanisms // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. V. 293. P. C1139–C1147.

41. Du J.H., Xu N., Song Y. et al. AICAR stimulates IL-6 production via p38 MAPK in cardiac fibroblasts in adult mice: a possible role for AMPK // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 337. P. 1139–1144.

Поступила 20.01.2020

INTERLEUKIN-6 EXPRESSION IN RAT'S MUSCLE SOLEUS DURING FUNCTIONAL UNLOADING: DYNAMICS OF THE PROCESS AND ROLE OF L-TYPE CALCIUM CHANNELS

Vilchinskaya N.A., Paramonova I.I., Nemirovskaya T.L., Lomonosova Yu.N., Shenkman B.S.

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Interleukin-6 (IL-6) expression dynamics was studied in tail-suspended rats to test the hypothesis of its relation with the Ca^{2+} build-up in fibers of unloaded m. soleus. In comparison to the control, a reliable growth of IL-6 mRNA expression started from day 3 and a reliable growth of IL-6 receptor mRNA expression was observed already on the first day of suspension. After 14 days of suspension, concentration of the IL-6 target – transcription factor STAT3 in m. soleus nuclear fraction – was increased significantly. Growth of IL-6 expression contributes, probably to atrophy of postural muscles subject to extended gravitational unloading.

Delivery of nifedipine, an L-type calcium-channel blocker, after 3 days of suspension reduced mRNA IL-6 expression as compared to the control values and the group of suspended rats w/o nifedipine.

Therefore, the build-up of calcium ions in myoplasm of postural muscles in the absence of gravitational loading exerts IL-6 expression significantly.

Key words: m. soleus, tail-suspension, gravitational unloading, interleukin-6, AMPK, STAT3.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 70–78.

УДК 611.08:615.21:599.3/.8

ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИЙ МЕЛАТОНИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА НА НЕЙРОНЫ МЕДИАЛЬНОГО ВЕСТИБУЛЯРНОГО ЯДРА У ЖИВОТНЫХ

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

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

E-mail: vvy@lsn.ru

В экспериментах на кошках установлено, что новое производное 3-гидроксипиридина ИБХФ-27, лекарственные препараты мелатонин и мексидол, а также комбинации мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом оказывали прямое влияние на 83,9, 78,1, 61,1, 98,0, и 88,4 % нейронов медиального вестибулярного ядра (МВЯ) соответственно; при этом угнетающий эффект у ИБХФ-27 наблюдался в 1,6 раза чаще, чем у мексидола. У комбинаций мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом угнетающий эффект на нейроны отмечался чаще, чем у их компонентов в отдельности, а прямое влияние у комбинации мелатонина с ИБХФ-27 – чаще, чем у ее компонентов. У комбинации мелатонина с ИБХФ-27 угнетающий эффект наблюдался чаще, чем у другой комбинации – мелатонина с мексидолом. На фоне действия сочетания специфического неконкурентного антагониста NMDA-рецепторного комплекса МК-801 и специфического антагониста мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов лузиндола (подведение до пневмомикроинъекции комбинаций) прямое влияние комбинаций мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом на спонтанную активность у 94,7 и 87,9 % нейронов соответственно полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Следовательно, МВЯ играет важную роль в осуществлении центрального действия указанных комбинаций веществ, которое реализуется практически полностью или преимущественно через NMDA-рецепторный комплекс и мелатониновые MT_1 -, MT_2 -рецепторы.

Ключевые слова: новое производное 3-гидроксипиридина, мелатонин, мексидол, комбинация, медиальное вестибулярное ядро, кошки.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 79–83.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-79-83

Несмотря на все несомненные огромные достижения в различных областях медицины в XXI в., болезнь движения (БД), или укачивание, продолжает оставаться одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в современном обществе (причем как у взрослых, так и у детей). Это связано как с интенсивным развитием мореплавания и авиации, освоением космического пространства, так и с появлением новых, в том числе скоростных, видов

наземного транспорта и др. В связи с изложенным БД является одной из важнейших проблем авиакосмической, морской медицины и для путешественников, а поиск новых высокоэффективных и безопасных средств ее профилактики и лечения своевременен и актуален [1–6].

Наше внимание было обращено на мелатонин (основной гормон шишковидной железы), обладающий уникальным спектром биологической активности: оказывает антиоксидантное, адаптогенное, гепатопротекторное, противовоспалительное, нейропротекторное и снотворное действие; тормозит секрецию гонадотропинов, нормализует циркадные ритмы; регулирует цикл «сон – бодрствование», суточные изменения локомоторной активности и температуры тела; положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, эмоционально-личностную сферу; ослабляет стрессовые реакции; регулирует нейроэндокринные функции; проявляет иммуностимулирующие свойства; эффективен при адьювантном артрите, диабетической ретинопатии и септической кардиомиопатии; предупреждает развитие синдрома поликистозных яичников, атеросклероза и новообразований и др. [7–10]. Основные причины универсальных защитных свойств мелатонина: ограничение окислительного стресса; восстановление продукции нейротрофинов и модуляция любых патологических процессов; при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга ограничивает воспаление, аккумуляцию в нейронах α -синуклеина и накопление нейротоксичного β -амилоида; ослабляет митохондриальную дисфункцию и деградацию медиаторов. Мелатонин в качестве лекарственного средства малотоксичен, относительно безопасен, его используют в клинике как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарствами [8, 11, 12].

Ранее нами было обнаружено, что у крыс мелатонин оказывает выраженное вестибулопротекторное действие, превосходя в этом отношении такой препарат сравнения, как эталонный вестибулопротектор блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов прометазин, широко используемый сегодня в авиационной, космической и морской медицине. При этом

он в первую очередь реализует свое действие через мелатониновые MT_1 - и MT_2 -рецепторы [13].

Было установлено, что комбинации мелатонина с отечественным лекарственным препаратом мексидолом (производное 3-гидроксипиридина – этилметил-гидроксипиридина сукцинат, широко применяемое в различных областях медицины), а также новым производным 3-гидроксипиридина ИБХФ-27 обладают выраженными противоукачивающими свойствами у животных, превосходя свои компоненты [13].

Для исследования локализации действия веществ на нейронном уровне была выбрана структура головного мозга животных – медиальное вестибулярное ядро (МВЯ). Выбор этой структуры был обусловлен следующими соображениями.

Во-первых, у человека и животных от МВЯ волокна идут по преддверно-спинномозговому пути с каждой стороны к двигательным ядрам передних рогов спинного мозга. Эти волокна влияют на тонус мышц шеи в соответствии с различными положениями головы и также принимают участие в рефлексорных дугах, способствующих поддержанию равновесия. МВЯ также связано с таламусом и корой больших полушарий, а часть его – с ядрами глазодвигательных нервов, мозжечком, ретикулярной формацией и контралатеральными вестибулярными ядрами и участвует в координации движений глаз, шеи, ориентации головы и тела в пространстве [14–17].

Во-вторых, следует подчеркнуть, что МВЯ – одно из центральных звеньев вестибуловегетативных рефлексов (вегетативные реакции проявляются в виде тошноты, рвоты, бледности кожи, холодного пота, снижения артериального давления, брадикардии и др.) [18].

Однако действие комбинаций мелатонина с мексидолом и новыми производными 3-гидроксипиридина на МВЯ у животных совсем не изучено.

В связи с этим цель данного исследования – изучение действия комбинаций мелатонина с мексидолом и новым производным 3-гидроксипиридина ИБХФ-27 на нейроны МВЯ кошек.

Методика

Электрофизиологические эксперименты проводили на 8 обездвиженных миорелаксантами кошками-самцами массой 3,3–3,7 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 микроионофорез/пневмомикроинъекцию (давление 3–10 psi; 1 psi $\approx$ 6894,76 Па) веществ осуществляли с помощью многоканальных стеклянных микроэлектродов (регистрирующий канал микроэлектрода заполняли 3 М раствором натрия

хлорида; сопротивление, измеренное по постоянному току, составляло 5–10 МОм) и общепринятой микроэлектродной и регистрирующей техники. В основном оценивали спонтанную активность нейронов, анализ которой проводили с помощью аналитико-регистрирующего комплекса на базе компьютера, снабженного пакетом специализированных программ для исследования спонтанной активности. Учитывали только такое изменение спонтанной активности (угнетение или возбуждение), если оно было более 25 % по сравнению с исходным уровнем импульсации. Более подробно методика описана ранее в работе [19].

В работе использовали новое производное 3-гидроксипиридина ИБХФ-27, синтезированное и любезно предоставленное докт. хим. наук, профессором С.Я. Скачиловой (АО «ВНЦ БАВ», Россия), мексидол (ЗАО «Фармасофт», Россия) и мелатонин (Sigma-Aldrich, США), а также в качестве анализаторных веществ специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 и специфический антагонист мелатониновых MT_1 - и MT_2 -рецепторов лузиндол (Sigma-Aldrich, США).

К отдельному нейрону сначала подводили мелатонин, а затем мексидол или новое производное 3-гидроксипиридина ИБХФ-27 (с помощью пневмомикроинъекции; давление 3–10 psi).

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

Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 427 от 27.06.2016 г.).

Результаты и обсуждение

Было обнаружено, что новое производное 3-гидроксипиридина ИБХФ-27 (при пневмомикроинъекции) главным образом угнетало фоновую импульсацию у 80,7 % нейронов МВЯ кошек, а усиление спонтанной активности встречалось очень редко – у 3,2 % клеток (таблица). Следовательно, ИБХФ-27 оказывал прямое влияние (сумма угнетающего и возбуждающего эффектов) на 83,9 % нейронов МВЯ. Тормозная реакция на пневмомикроинъекцию соединения встречалась в 25 раз чаще ($p < 0,001$), чем возбуждающая.

Лекарственные препараты мексидол и мелатонин также в основном подавляли фоновую импульсацию нейронов (у 50 и 62,5 % клеток соответственно), а усиление спонтанной активности встречалось довольно редко (у 11,1 и 15,6 % клеток соответственно) (см. табл.). Следовательно, мексидол и мелатонин оказывали прямое влияние на 61,1 и 78,1 % нейронов соответственно, при этом тормозная реакция на подведение препаратов встречалась соответственно в 4,5 и 4 раза чаще ($p < 0,001$), чем возбуждающая.

Таблица

**Прямое влияние мелатонина, производных 3-гидроксипиридина и их комбинаций
(при пневмомикроинъекции/микроионофорезе) на спонтанную активность нейронов МВЯ кошек**

Вещество	Всего нейронов	Эффект	
ИБХФ-27	31 (100 %)	Возбуждающий	1 (3,2 %)
		Угнетающий	25 (80,7 %) ^{αα}
		Отсутствует	5 (16,1 %)
Мексидол	36 (100 %)	Возбуждающий	4 (11,1 %)
		Угнетающий	18 (50,0 %)
		Отсутствует	14 (38,9 %)
Мелатонин	32 (100 %)	Возбуждающий	5 (15,6 %)
		Угнетающий	20 (62,5 %)
		Отсутствует	7 (21,9 %)
Комбинации веществ			
Мелатонин + ИБХФ-27	50 (100 %)	Возбуждающий	0 (0 %)
		Угнетающий	49 (98,0 %) ^{*,βββ,γ}
		Отсутствует	1 (2,0 %)
Мелатонин + мексидол	43 (100 %)	Возбуждающий	1 (2,3 %)
		Угнетающий	37 (86,1 %) ^{ααα,β}
		Отсутствует	5 (11,6 %)

Примечание. Различия с аналогичными эффектами веществ и их комбинаций статистически значимы (точный метод Фишера): с ИБХФ-27: * – $p < 0,05$; с мексидолом: ^{αα} – $p < 0,01$; ^{ααα} – $p < 0,001$; с мелатонином: ^β – $p < 0,05$; ^{βββ} – $p < 0,001$; с комбинацией мелатонина и мексидола: ^γ – $p < 0,05$.

При сравнении с действием мексидола на нейроны выявлено, что угнетающий эффект у ИБХФ-27 отмечался в 1,6 раза чаще ($p < 0,01$), а прямое влияние на нейроны соединения оказывало в 1,4 чаще ($p < 0,05$). Следовательно, ИБХФ-27 действует более выражено, чем мексидол.

На фоне действия специфического неконкурентного антагониста NMDA-рецепторного комплекса МК-801 (микроионофорез до пневмомикроинъекции ИБХФ-27) прямое влияние соединения на спонтанную активность у 24 (96,0 %) нейронов из 25 полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Это свидетельствует о том, что у данных нейронов действие ИБХФ-27 реализуется практически полностью через NMDA-рецепторный комплекс.

На фоне действия МК-801 (микроионофорез до пневмомикроинъекции/микроионофореза мексидола) прямое влияние препарата на спонтанную активность у 17 (81,0 %) нейронов из 21 полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Это свидетельствует о том, что у указанных нейронов эффект мексидола реализуется преимущественно за счет NMDA-рецепторного комплекса.

На фоне действия специфического антагониста мелатониновых MT₁- и MT₂-рецепторов лузиндола (подведение до пневмомикроинъекции мелатонина) прямое влияние препарата на спонтанную активность у 23 (92,0 %) нейронов МВЯ из 25 полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Это свидетельствует о том, что у исследованных нейронов эффект мелатонина реализуется главным

образом за счет активации мелатониновых MT₁- и MT₂-рецепторов.

Установлено, что комбинации мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом в основном угнетали фоновую импульсацию нейронов (у 98,0 и 86,1 % клеток соответственно) МВЯ кошек, а усиление спонтанной активности либо не отмечалось (комбинация мелатонина с ИБХФ-27), либо встречалось крайне редко (у 2,3 % клеток для комбинации мелатонина с мексидолом). Следовательно, комбинации мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом оказывают прямое влияние на 98,0 и 88,4 % нейронов соответственно; при этом тормозная реакция на пневмомикроинъекцию комбинации мелатонина с мексидолом встречалась в 37 раз чаще ($p < 0,001$), чем возбуждающая.

Угнетающий эффект комбинации мелатонина с ИБХФ-27 наблюдался в 1,2 ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,001$) чаще, чем у ее компонентов ИБХФ-27 и мелатонина соответственно, а также в 1,1 раза чаще ($p < 0,05$), чем у комбинации мелатонина с мексидолом. Кроме того, данная комбинация оказывала прямое влияние на нейроны в 1,2 ($p < 0,05$) и 1,3 раза ($p < 0,01$) чаще, чем ИБХФ-27 и мелатонин соответственно.

Угнетающий эффект комбинации мелатонина с мексидолом наблюдался соответственно в 1,4 ($p < 0,05$) и 1,7 ($p < 0,001$) раза чаще, чем у ее компонентов в отдельности, а прямое влияние на нейроны – в 1,4 ($p < 0,01$) чаще, чем у мексидола.

На фоне действия сочетания МК-801 и лузиндола (подведение до пневмомикроинъекции комбинаций)

прямое влияние комбинаций мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом на спонтанную активность у 36 (94,7 %) нейронов из 38 и 29 (87,9 %) из 33 соответственно полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Это свидетельствует о том, что у указанных нейронов действие обеих комбинаций реализуется практически полностью или преимущественно через активацию NMDA-рецепторного комплекса и мелатониновых MT_1 -, MT_2 -рецепторов.

Итак, новое производное 3-гидроксипиридина ИБХФ-27, лекарственные препараты мексидол и мелатонин, а также комбинации мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом оказывают прямое влияние на 83,9; 61,1; 78,1; 98,0 и 88,4 % нейронов МВЯ кошек соответственно, при этом угнетающий эффект у ИБХФ-27 наблюдался в 1,6 раза чаще, чем у мексидола. В свою очередь, у комбинаций мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом угнетающий эффект на нейроны отмечается чаще, чем у их компонентов в отдельности, а прямое влияние у комбинации мелатонина с ИБХФ-27 – чаще, чем у ее компонентов. Более того, у комбинации мелатонина с ИБХФ-27 угнетающий эффект наблюдается чаще, чем у другой комбинации – мелатонина с мексидолом. Следует подчеркнуть, что действие обеих комбинаций реализуется практически полностью или преимущественно через NMDA-рецепторный комплекс и мелатониновые MT_1 -, MT_2 -рецепторы.

Обсуждая полученные нами результаты, следует отметить, что они хорошо согласуются с данными литературы. Так, например, было показано, что у крыс другие новые производные 3-гидроксипиридина – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат и СК-119 – обладали значительными противоукачивающими свойствами. Также было обнаружено, что комбинации мелатонина с мексидолом и ИБХФ-27 оказывают выраженное вестибулопротекторное действие у животных, превосходя свои компоненты. Более того, в сходных экспериментальных условиях у кошек установлено, что другие новые соединения из этого класса – СК-132, СК-170 и СК-171 (при пневмомикроинъекции) – оказывали прямое влияние на большую часть нервных клеток МВЯ [13, 20].

Таким образом, можно заключить, что из 2 испытанных комбинаций наиболее выражено действует комбинация мелатонина с ИБХФ-27. При этом МВЯ играет важную роль в реализации центрального действия указанных комбинаций веществ. Более того, их действие реализуется практически полностью или преимущественно через NMDA-рецепторный комплекс и мелатониновые MT_1 -, MT_2 -рецепторы.

Выводы

1. Новое производное 3-гидроксипиридина ИБХФ-27, а также лекарственные препараты

мексидол и мелатонин оказывают прямое влияние на большую часть нейронов медиального вестибулярного ядра (МВЯ) кошек, при этом угнетающий эффект у ИБХФ-27 наблюдается в 1,6 раза чаще, чем у мексидола.

2. Комбинации мелатонина с ИБХФ-27 и мексидолом оказывают прямое влияние на большую часть нейронов МВЯ. Угнетающий эффект комбинаций на нейроны отмечается чаще, чем у их компонентов в отдельности, а прямое влияние у комбинации мелатонина с ИБХФ-27 – чаще, чем у ее компонентов. Более того, у комбинации мелатонина с ИБХФ-27 угнетающий эффект наблюдается чаще, чем у другой комбинации – мелатонина с мексидолом. Действие обеих комбинаций реализуется практически полностью или преимущественно через NMDA-рецепторный комплекс и мелатониновые MT_1 -, MT_2 -рецепторы.

3. МВЯ играет важную роль в реализации центрального действия указанных выше комбинаций веществ.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.2.

Список литературы

1. Григорьев А.И. Вклад космической медицины в здравоохранение // Природа. 2012. № 1. С. 30–36.
Grigoriev A.I. Contribution of cosmic medicine to healthcare // Priroda. 2012. № 1. P. 30–36.
2. Huppert D., Grill E., Brandt T. Survey of motion sickness susceptibility in children and adolescents aged 3 months to 18 years // J. Neurol. 2019. № 266. Suppl. 1. P. 65–73.
3. Jones M.L.H., Le V.C., Ebert S.M. et al. Motion sickness in passenger vehicles during test track operations // Ergonomics. 2019. V. 62. № 10. P. 1357–1371.
4. Russomano T., da Rosa M., Dos Santos M.A. Space motion sickness: A common neurovestibular dysfunction in microgravity // Neurol. India. 2019. № 67 (Suppl.). P. S214–S218.
5. Sufrinko A.M., Kegel N.E., Mucha A. et al. History of high motion sickness susceptibility predicts vestibular dysfunction following sport/recreation-related concussion // Clin. J. Sport. Med. 2019. V. 29. № 4. P. 318–323.
6. Xu P., Liu Y., Wang L. et al. Phencyclone S-isomer as a eutomer is a novel central anticholinergic drug for anti-motion sickness // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1:2000.
7. Арушанян Э.Б., Семенов С.В., Боташева В.С., Наумов С.С. Сравнительное влияние цефекоксиба, мелатонина и их комбинации на гематологические и морфологические показатели воспалительного процесса у крыс с формалиновым артритом // Эксперим. и клин. фармакология. 2018. Т. 81. № 6. С. 20–23.
Arushanyan E.B., Semenov S.V., Botasheva V.S., Naumov S.S. Comparative study of the influence of celecoxib,

melatonin, and their combination on hematological and morphological indices of inflammatory process in rats with formalin-induced arthritis // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018. V. 81. № 6. P. 20–23.

8. Арушанян Э.Б., Наумов С.С., Щетинин Е.В. Мелатонин и нейродегенеративные процессы в головном мозге // *Эксперим. и клин. фармакология*. 2019. Т. 82. № 2. С. 32–37.

Arushanyan E.B., Naumov S.S., Shchetinin E.V. Melatonin and neurodegeneration in the brain // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2019. V. 82. № 2. P. 32–37.

9. Ma Y., Zhao Q., Shao Y. et al. Melatonin inhibits the inflammation and apoptosis in rats with diabetic retinopathy via MAPK pathway // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2019. № 23 (3 Suppl.). P. 1–8.

10. Owino S., Buonfiglio D.D.C., Tchic C., Tosini G. Melatonin signaling a key regulator of glucose homeostasis and energy metabolism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. № 10. P. 488.

11. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2016. Т. 60. № 1. С. 79–88.

Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Melatonin as universal modulator of any pathological processes // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016. V. 60. № 1. P. 79–88.

12. Tamtaji O.R., Reiter R.J., Alipoor R. et al. Melatonin and Parkinson disease: current status and future perspectives for molecular mechanisms // *Cell. Mol. Neurobiol*. 2019. Aug 6. DOI: 10.1007/s10571-019-00720-5.

13. Яснецов В.В., Яснецов Вик.В. Фармакологическая профилактика и терапия болезни движения у человека и животных // *Авиакосм. и экол. мед.* 2018. Т. 52. № 3. С. 5–12.

Yasnetsov V.V., Yasnetsov Vik.V. Pharmacological prevention and therapy of motion sickness in humans and animals // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018. V. 52. № 3. P. 5–12.

14. Орлов И.В. Вестибулярная функция. СПб., 1998.

Orlov I.V. Vestibular function. St-Petersburg, 1998.

15. Li Y.H., Han L., Wu K.L.K., Chan Y.S. Activation of 5-HT₇ receptors reverses NMDA-R-dependent LTD by activating PKA in medial vestibular neurons // *Neuropharmacol*. 2017. № 123. P. 242–248.

16. Kattah J.C., Guede C., Hassanzadeh B. The medial vestibular nuclei, a vulnerable target in thiamine deficiency // *J. Neurol*. 2018. V. 265. № 1. P. 213–215.

17. Zhou Y.J., Zhao H., Wang Y. et al. Stimulation or lesion of the medial vestibular nucleus increases the number of choline acetyltransferase-positive efferent vestibular neurons in the brainstem // *Neuroreport*. 2018. V. 29. № 15. P. 1315–1322.

18. 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.

19. 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.

20. Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К. и др. Вестибулопротекторные свойства новых производных 3-гидроксипиридина // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. Т. 53. № 4. С. 88–92.

Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K. et al. Vestibulo-protecting qualities of new 3-hydroxypyridine derivatives // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2019. V. 53. № 4. P. 88–92.

Поступила 14.10.2019

EFFECT OF MELATONIN COMBINATIONS WITH 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVES ON NEURONS OF THE MEDIAL VESTIBULAR NUCLEI IN ANIMALS

Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V.

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Experiments with cats showed that new 3-hydroxypyridine derivative IBKhF-27, melatonin and mexidol as well as melatonin combinations with IBKhF-27 and mexidol had a direct effect on 83.9; 78.1; 61.1; 98.0 and 88.4 % neurons of the medial vestibular nucleus (MVN), respectively. The inhibitory effect of IBKhF-27 was observed 1.6 times more frequently than of mexidol. Melatonin combinations with IBKhF-27 and mexidol achieved the inhibitory effect on neurons more often than each component alone; the direct effect of melatonin together with IBKhF-27 was observed more frequently than when they were delivered separately. The inhibitory effect of melatonin with IBKhF-27 was oftener than of the melatonin combined with mexidol. Injection of specific noncompetitive NMDA receptor antagonist MK-801 and selective melatonin MT₁/MT₂ receptor antagonist luzindole (nearly pneumoinjection dosages) abolished or attenuated significantly the direct effect of melatonin together with IBKhF-27 and mexidol on the spontaneous activity of 94.7 and 87.9 % neurons respectively. Consequently, MVN is crucial for the central effect of these combinations implemented actually completely or essentially through the NMDA-receptor complex and melatonin MT₁/MT₂-receptors.

Key words: new derivative of 3-hydroxypyridine, melatonin, mexidol, combination, medial vestibular nucleus, cats.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 79–83.

УДК 573.6+579.6

АВТОХТОННОЕ МИКРОБНОЕ СООБЩЕСТВО КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ШТАММОВ-АНТАГОНИСТОВ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БОРЬБЫ С ФУЗАРИОЗОМ ПШЕНИЦЫ В БИОЛОГО-ТЕХНИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ

Хижняк С.В.¹, Петрушкина С.А.¹, Чернов В.Е.², Ушакова С.А.³, Тихомиров А.А.^{3, 4}

¹Красноярский государственный аграрный университет

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Институт биофизики СО РАН, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН»

⁴Сибирский государственный университет науки и технологий им. акад. М.Ф. Решетнева, г. Красноярск

E-mail: alex-tikhomirov@yandex.ru

Работа посвящена исследованию возможности использования автохтонного микробного сообщества в качестве источника штаммов-антагонистов для биологической защиты пшеницы от фузариоза в биолого-технических системах жизнеобеспечения (БТСЖО). Из гидропонных растворов и почвоподобного субстрата было выделено и генетически типировано 6 штаммов бактерий, проявляющих антагонизм к 9 выделенным из пораженных растений штаммам фитопатогенных грибов р. *Fusarium*, вызывающим фузариоз пшеницы в БТСЖО. Пять штаммов-антагонистов представлены бактериями р. *Bacillus*, один штамм – р. *Chryseobacterium*, уровень генетического сходства с типовыми культурами по результатам секвенирования гена 16S рРНК составляет 94–100 %. Все спорообразующие штаммы-антагонисты были способны к прорастанию и прохождению полного цикла развития в присутствии набухающих семян пшеницы. Выделенные штаммы не проявляли антагонизма в отношении друг к другу и были способны расти в смешанной культуре. Спектры и уровни антибиотической активности разных штаммов-антагонистов, равно как и чувствительности разных штаммов р. *Fusarium* к антибиотическому действию антагонистов, статистически значимо ($p < 0,001$) различались. Ни один из штаммов-антагонистов в отдельности не обеспечивал полного подавления развития всего спектра штаммов р. *Fusarium*, выявленных в БТСЖО. В то же время бактериализация семян смесью штаммов-антагонистов полностью подавляла развитие фузариоза пшеницы при искусственном заражении конидиями выделенных из БТСЖО грибов р. *Fusarium* в рулонной культуре, а также оказывала статистически значимый ($p = 0,01$) рост-стимулирующий эффект в отношении проростков.

Ключевые слова: биолого-технические системы жизнеобеспечения, пшеница, фузариоз, биологическая защита растений от болезней.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 84–91.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-84-91

В настоящее время ведутся активные исследования по созданию биолого-технических систем жизнеобеспечения человека (БТСЖО), предназначенных для обеспечения жизнедеятельности экипажа в условиях автономных космических станций на Луне, Марсе и других небесных телах [1–3]. Основной продовольственной культурой в созданных [1, 3] и находящихся в стадии разработки [2] БТСЖО является пшеница, выращиваемая на гидропонике конвейерным способом.

Конвейерное выращивание в сочетании с гидропоникой создает условия для развития возбудителей болезней растений, которые могут нарушить функционирование фотоавтотрофного звена и тем самым поставить под угрозу жизнедеятельность экипажа. Ранее выполненные исследования на базе экспериментальной модели замкнутой экосистемы в Институте биофизики ФИЦ КНЦ СО РАН, показали, что главным и наиболее опасным заболеванием пшеницы в условиях БТСЖО являются вызываемые фитопатогенными грибами р. *Fusarium* корневые гнили. Поражение корневой гнилью быстро приобретает характер эпифитотии (т.е. распространения заболевания на все растения фотоавтотрофного блока) из-за массового производства конидий возбудителя и их быстрого распространения через питательный раствор. Появление грибов р. *Fusarium* в системе ведет к необходимости остановки конвейера и удаления всех растений с последующей дезинфекцией вегетационной камеры [4].

Поскольку практика эксплуатации орбитальных станций показывает невозможность предотвращения развития посторонней микрофлоры на борту обитаемых космических аппаратов [5, 6], а химические меры борьбы с посторонней (в том числе фитопатогенной) микрофлорой в условиях замкнутого объема представляют опасность для экипажа, наиболее приемлемым способом защиты растений от болезней в БТСЖО является биологический [7].

Этот способ основан на введении в БТСЖО штаммов-антагонистов, способных подавлять рост возбудителей болезней растений.

С точки зрения микробной экологии для защиты растений в БТСЖО предпочтительно использовать штаммы, входящие в комплекс автохтонной микрофлоры. Целью данного исследования является проверка возможности выделения штаммов-антагонистов для биологической защиты пшеницы от фузариозной корневой гнили в БТСЖО из автохтонного микробного сообщества.

Методика

Методика выделения штаммов грибов рода *Fusarium* и бактерий-антагонистов

Для выделения грибов р. *Fusarium* использовали растения пшеницы с признаками корневой гнили. Выделение грибов из пораженных тканей растений проводили стандартными фитопатологическими методами на агаризованную среду Чапека. Ту же среду использовали для последующего субкультивирования грибов.

В качестве источника для выделения бактерий-антагонистов использовали гидропонный раствор из ризосферы растений пшеницы, а также образцы почвоподобного субстрата, полученного в результате биологической конверсии несъедобной растительной биомассы [8]. Выделение бактерий проводили рассевом на агаризованную среду следующего состава (г/л): панкреатический гидролизат рыбной муки – 5, панкреатический гидролизат казеина – 5, дрожжевой экстракт – 1, натрия фосфат однозамещенный – 1, D-глюкоза – 20, агар – 20.

Взаимоотношения выделенных штаммов-антагонистов проверяли на агаризованной среде методом перпендикулярных штрихов.

Способность эндоспор антагонистов к прорастанию в присутствии семян пшеницы проверяли фазово-контрастной микроскопией суспензии для бактериализации, в которой были замочены поверхностно-дезинфицированные семена. Дезинфекцию семян проводили погружением на 30 с в 96%-ный этанол с последующим ополаскиванием стерильной водой и замачиванием на 120 с в 10%-ном растворе гипохлорита натрия и многократной промывкой стерильной водой. Во всех экспериментах использовали полученные в БТСЖО семена пшеницы *Triticum aestivum* L. линии 232 селекции Г.М. Лисовского, выведенной для использования в замкнутых биорегенеративных системах жизнеобеспечения типа БИОС-3.

Микроскопические исследования проводили методами светопольной и фазово-контрастной микроскопии с помощью микроскопа «Микмед-6» вар. 3, оснащенного цифровой камерой DCM-130E.

Методика оценки антагонистической активности бактериальных штаммов

Качественную и количественную оценку антибиотической активности выделенных штаммов в отношении тест-культур проводили методом совместного микрокультивирования, в качестве показателей использовали процент проросших конидий и длину проростковых гиф тест-культур [9, 10]. Ранее подобный метод с успехом применялся нами для поиска бактерий-антагонистов в пещерных микробных сообществах для биологической защиты растений в китайской версии БТСЖО [7].

Методика генетической идентификации штаммов бактерий

Генетическую идентификацию штаммов проводили по участку гена 16S рРНК. Молекулярно-генетическую идентификацию бактериальных изолятов проводили, определяя нуклеотидную последовательность консервативного участка ДНК-кодирующего 16S субъединицы рРНК. Экстракцию и очистку ДНК бактериальных клеток проводили, используя набор для выделения ДНК ГМО-Сорб Б производства ООО «СИНТОЛ» (Россия), по прилагаемой инструкции. Амплификацию полученной ДНК проводили, используя готовую смесь для ПЦР ScrinMix и праймеры производства «Евроген» (Россия), в амплификаторе MasterCycler nexus gradient Eppendorf. Сиквенсы праймеров аналогичны F: 5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3' и R: 5'-AAGGAGGTGATCCAG-3', приведенным в публикациях [11, 12]. Полученные ампликоны разделяли электрофорезом в 2%-ном геле агарозы в трис-ацетатном буфере. Экстракцию ДНК ампликонов из геля и очистку осуществляли специализированным набором Cleanup Standard производства «Евроген» по прилагаемой инструкции. Секвенирование ампликонов проводили по Сэнгеру на секвенаторе 3500XL Genetic Analyzer Applied Biosystems Hitachi, секвенирование проводилось с использованием оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием «Геномные технологии, протеомика и клеточная биология» Всероссийского научно-исследовательского института сельскохозяйственной микробиологии (ЦКП «Геномные технологии, протеомика и клеточная биология» ФГБНУ ВНИИСХМ). Сиквенсы ампликонов редактировали, используя программное обеспечение BioEdit и MEGA7. Сиквенсы после редактирования вводили в электронную базу BLAST для нахождения аналогов нуклеотидных последовательностей и присвоения видовых названий.

Методика оценки протекторной активности бактериальных штаммов при фузариозном инфицировании растений

Влияние бактериализации семян исследуемыми штаммами-антагонистами на устойчивость

проростков к фузариозу изучали методом рулонных культур [13–15]. Варианты эксперимента: 1 – без бактеризации и без заражения конидиями *Fusarium* (контроль); 2 – бактеризация; 3 – заражение конидиями *Fusarium*; 4 – бактеризация + заражение конидиями *Fusarium*. В вариантах с бактеризацией семена замачивали в водной суспензии смеси эндоспор штаммов-антагонистов (суммарная численность эндоспор в суспензии 3×10^8 на 1 мл) на 24 ч, в вариантах без бактеризации семена замачивали на тот же срок в воде. После этого семена заворачивали в рулоны из фильтровальной бумаги и проращивали в течение 7 сут в соответствии с ГОСТ 12038-84 «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести», ГОСТ 12044-93 «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения зараженности болезнями» при естественном освещении. В вариантах с заражением фильтровальную бумагу для рулонов смачивали суспензией конидий *Fusarium* (из расчета 200 тыс. конидий на 1 см^2), в вариантах без заражения фильтровальную бумагу смачивали тем же объемом воды. Суспензия включала конидии всех выделенных в БТСЖО штаммов *Fusarium*, полученные смывом с колоний, выращенных в чашках Петри на среде Чапека. Титры суспензий для бактеризации и для заражения были выбраны на основе предварительных экспериментов.

После завершения проращивания рулоны разворачивали и проводили учет всхожести, длины и сухого веса надземной части проростка, числа зародышевых корней, а также наличие роста грибов р. *Fusarium* на семенах. Наличие роста грибов определяли визуально с подтверждением таксономической принадлежности грибов микроскопией в соответствии с ГОСТ 12044-93. Повторный анализ влияния бактеризации и заражения конидиями *Fusarium* на длину надземной части проводили на 13-суточных проростках, выращенных по описанной выше схеме в рамках описанного выше эксперимента. Дополнительное время выращивания проростков обусловлено спецификой протекания фузариозной инфекции на пшенице, при которой заметное угнетение роста инфицированных проростков обычно наблюдается не ранее чем через 13–15 сут с момента заражения.

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета StatSoft STATISTICA 6.0. Значимость различий между вариантами для качественных показателей (прорастание конидий, всхожесть семян) определяли точным F-критерием для таблиц 2×2 . Значимость различий по количественным показателям определяли двухфакторным дисперсионным анализом (Factorial ANOVA); в качестве факторов выступали бактеризация

штаммами-антагонистами и искусственное заражение конидиями *Fusarium*. В случае если дисперсионный анализ показывал статистически значимое влияние факторов на исследуемый показатель, значимость различий между отдельными вариантами проверяли тестом Дункана и двухвыборочным t-тестом. Значимость различий между вариантами по комплексу биометрических показателей (длина и сухой вес надземной части проростка, число зародышевых корней) определяли ранговым дисперсионным анализом Фридмана.

Результаты и обсуждение

Из пораженных растений было выделено 9 штаммов фитопатогенных грибов р. *Fusarium*, различающихся по культурально-морфологическим признакам. Представителей других родов фитопатогенных грибов не выявили. Из гидропонных растворов и почвоподобного субстрата было выделено и генетически типировано 6 штаммов бактерий, проявляющих антагонизм к выделенным из пораженных растений фитопатогенным грибам р. *Fusarium*. Из 6 штаммов 5 относились к группе *Bacillus subtilis*, 1 штамм – к виду *Chryseobacterium cucumeris*. Уровень сходства штамма СН6 с типовыми культурами (менее 95 %) позволяет предположить, что он относится к новому, ранее не описанному в литературе виду (табл. 1).

Штамм СН6 представлен подвижными спорообразующими палочками, одиночными и в парах. В молодой культуре наблюдается образование удлиненных клеток. Споры – овальные, образуются терминально или субтерминально (рис. 1). Ниже представлены сиквенсы участка гена 16S рРНК выделенных штаммов (табл. 2).

Действие антагонистов на разные тест-культуры варьирует от полного либо частичного подавления прорастания конидий и роста проростковой гифы до отсутствия эффекта (рис. 2). Спектры и уровни антибиотической активности разных штаммов-антагонистов, равно как и чувствительности разных штаммов р. *Fusarium* к антибиотическому действию антагонистов, статистически значимо ($p < 0,001$) различаются (табл. 3).

При этом ни один из выделенных штаммов-антагонистов в отдельности не обеспечивает полного подавления развития всего спектра штаммов р. *Fusarium*, выявленных в БТСЖО. В этой связи для биологической защиты пшеницы в системе следует использовать смесь штаммов. Анализ взаимоотношений штаммов-антагонистов показал, что они не проявляют антагонизма в отношении друг друга и способны расти в смешанной культуре.

Все спорообразующие штаммы-антагонисты способны к прорастанию и прохождению полного цикла развития в присутствии набухающих семян

Таблица 1

Штаммы-антагонисты, выделенные из БТСЖО

Название штамма	Место выделения	Генетическая идентификация	% сходства с типовыми культурами по результатам секвенирования гена 16S рПНК
CH6	Почвоподобный субстрат	<i>Bacillus subtilis</i> <i>B. amiloliquefaciens</i>	94
PR7	Почвоподобный субстрат	<i>Bacillus subtilis</i>	99
SV8	Почвоподобный субстрат	<i>Bacillus subtilis</i>	99
1X	Гидропонный раствор	<i>Bacillus licheniformis</i>	99
16X	Гидропонный раствор	<i>Chryseobacterium cucumeris</i>	99
18X	Гидропонный раствор	<i>Bacillus subtilis</i>	100

Таблица 2

Результаты секвенирования гена 16S рПНК выделенных штаммов

Название штамма	Нуклеотидная последовательность
CH6	GGAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAACTGGGGAACCTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGAATTCACGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATGTGGAGGAACACCACTGGCAAGGCGACTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCGTAAACGATGAGTGTAAAGTGTAGGGGGTTCCGCCCTTAGTGCTGACGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGTCGCAAGACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGCAAAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTGACAACTCTAGAGATAGGACGTCCCCTTCGGGGGCGAGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTGATCTTA
PR7	GCAGCCGCGGTAATACGAGGGGTGCAAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTCCGTAGGCGGATCTGTAAGTCAGTGGTGAATCTCACAGCTTAAGTGTGAACTGCCATTGATACTGCAGGTCTTGAGTGTGTTGAAGTAGCTGGAATAAGTAGTGTAGCGGTGAATGTCATAGATATTACTGTAGAGAACCAATTGCGAAGCGAGGCTACTAAGCAACAAGTACGCTGATGGAGCAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCGTAAACGATGCTAACTCGTTTTTGAATGTAAGTTTCAGAGACTAAGCGAAAGTGATAAGTTAGCCACCTGGGGAGTACGAACGCAAGTTTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGATTATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCAAGGCTTAAATGGGAATGACAGGTTTGAATAAGTCTTCTCGGCACTTTTCAAAGTGTGCTGATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTTAGGTTAAGTCTGCAACGAGCGCAACCCCTGTCACTAGTTGCCATCA
SV8	CAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAGGCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAGTGGGGAACCTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGAATTCACGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATGTGGAGGAACCAAGTGGCGAAGGCGACTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTAGGGGGTTCCGCCCTTAGTGCTGCACTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGTGCAGAACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTGACAACTCTAGAGATAGGACGTCCCCTTCGGGGGCGAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTGATCTTAGTTGCCAGCATTAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACA
1X	CCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCGCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAGCCCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAGTGGGGAACCTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGAATTCACGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATGTGGAGGAACCAAGTGGCGAAGGCGACTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGCGGAAAGCGTGGGAGCGGAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTAGAGGGTTTCCGCCCTTAGTGCTGACGCAAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGTGCAGAACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTGACAACTCTAGAGATAGGAGTCCCCTTCGGGGGCGAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTGATCTTAGTTGCCAGCATTAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCGTGACAAACCGGAGGAAGG
16X	CAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGGCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAGTGGGGAACCTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGAATTCACGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATGTGGAGGAACCAAGTGGCGAAGGCGACTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTAGAGGGTTTCCGCCCTTAGTGCTGACGCTGACGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGTGCAGAACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTGACAACTCTAGAGATAGGACGTCCCCTTCGGGGGCGAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTGATCTTAGTTGCCAGCATTAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCGTGACAAACCGGAGGAAGG
18X	CAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAGGCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAGTGGGGAACCTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGAATTCACGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATGTGGAGGAACCAAGTGGCGAAGGCGACTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTAGAGGGTTTCCGCCCTTAGTGCTGACGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGTGCAGAACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTGACAACTCTAGAGATAGGACGTCCCCTTCGGGGGCGAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTGATCTTAGTTGCCAGCATTAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCGTGACAAACCGGAGGAAGG

Таблица 3

Действие антагонистов на выделенные из БТСЖО *Fusarium* на примере штаммов СН6 и PR7 и контрастных по чувствительности к данным антагонистам штаммов *Fusarium*

Штамм <i>Fusarium</i>	Прорастание конидий, % к контролю		Значимость различий между штаммами антагонистов по эффективности подавления штамма <i>Fusarium</i>
	СН6	PR7	
F2	4,8**	40,8*	0,001
FKF2	33,0**	0,0**	< 0,001
F6	1,6**	19,2**	0,001
F7	4,1**	32,0**	< 0,001
FK	22,0**	0,0**	< 0,01

Примечание. * – значимость различий с контролем $p = 0,001$; ** – значимость различий с контролем $p < 0,001$.

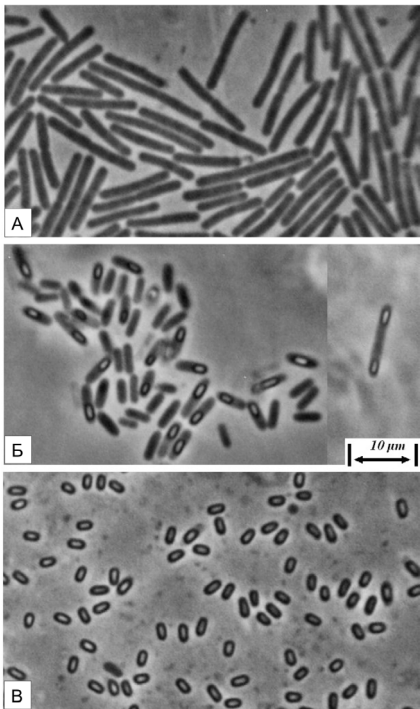


Рис. 1. Морфология спорообразующих штаммов-антагонистов на примере штамма СН6. А – молодые клетки; Б – спорующие клетки; В – эндоспоры (объектив $\times 100$, масляная иммерсия, фазовый контраст)

пшеницы. Через 12 ч после замачивания семян в споровой суспензии наблюдается набухание части эндоспор (рис. 3, А). В интервале 15–20 ч после замачивания отмечается растущее число вегетативных клеток (см. рис. 3, Б). Через 24–36 ч после замачивания в суспензии отмечаются многочисленные делящиеся вегетативные клетки (см. рис. 3, В). Через 40–48 ч после замачивания часть вегетативных клеток приступает к споруляции (рис. 3, Г). В дальнейшем в присутствии прорастающих семян наблюдаются споры, разновозрастные вегетативные клетки и спорующие клетки.

При проверке влияния бактеризации семян

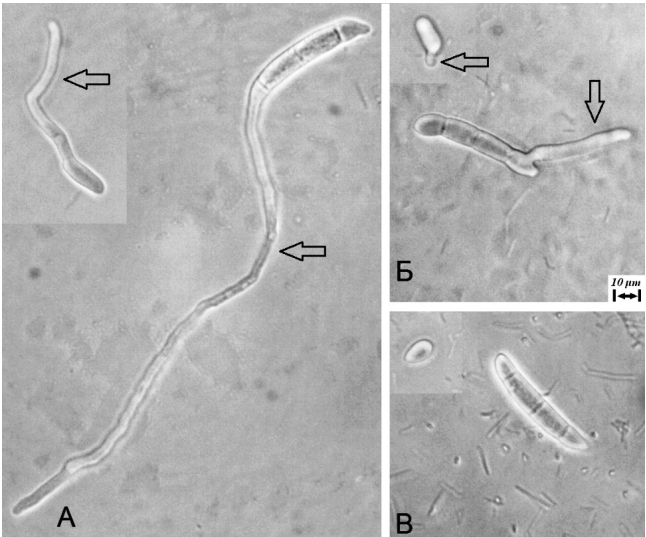


Рис. 2. Примеры воздействия штаммов-антагонистов на прорастание микро- и макроконидий штаммов *Fusarium*, выделенных из БТСЖО. А – отсутствие ингибирования прорастания; Б – частичное ингибирование прорастания; В – полное ингибирование прорастания; стрелками показаны проростковые гифы

исследуемыми штаммами-антагонистами на устойчивость проростков к фузариозу всхожесть контрольных семян составила 98 %, всхожесть бактеризованных семян – 100 %. Рост мицелия грибов на семенах и проростках отсутствовал. Заражение конидиями *Fusarium* статистически значимо ($p < 0,001$) снизило всхожесть семян до 40 %, при этом вокруг всех невзошедших семян, а также вокруг 30 % взошедших семян наблюдался рост мицелия *Fusarium* (рис. 4).

Предварительная бактеризация семян статистически значимо ($p = 0,01$) увеличила всхожесть семян на фоне заражения грибами р. *Fusarium* более чем в 1,5 раза (с 40 до 64 %). Кроме этого, отмечен положительный эффект бактеризации на длину и число зародышевых корней у 7-суточных

проростков. Так, бактериализация на фоне заражения привела к увеличению средней длины проростков с $98,0 \pm 15,3$ мм (вариант с заражением небактеризованных семян) до $107,2 \pm 11,7$ мм (вариант с заражением бактеризованных семян) с соответствующим увеличением сухого веса проростков, а среднего числа зародышевых корней – соответственно

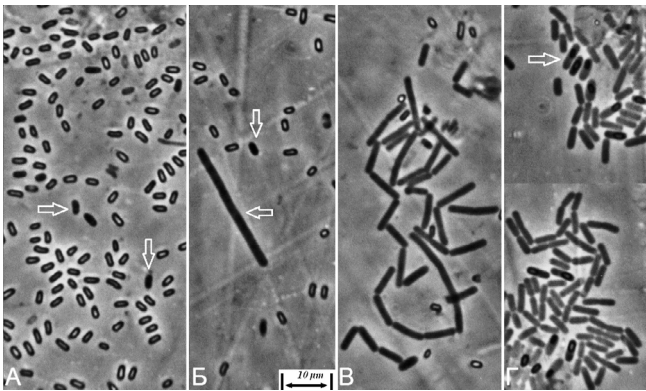


Рис. 3. Характерные микробные пейзажи в зависимости от времени контакта споровой суспензии антагонистов с семенами пшеницы.

А – 12 ч, стрелками показаны набухшие споры; Б – 17 ч, стрелками показана набухшая спора и молодая вегетативная клетка; В – 24 ч, видны делящиеся вегетативные клетки; Г – 45 ч, стрелкой показаны спорующие клетки

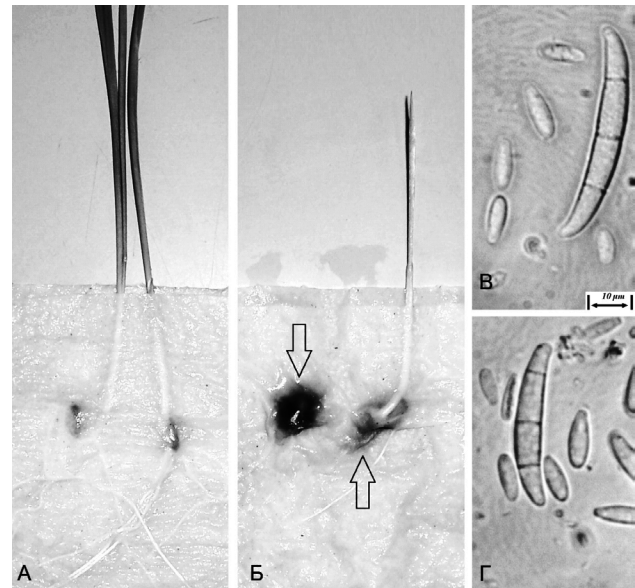


Рис. 4. Примеры внешнего вида проростков в рулонах и результатов микроскопии на момент снятия результатов. А – контроль; Б – заражение грибами р. *Fusarium*, мицелий грибов вокруг семян показан стрелками; В и Г – результаты микроскопии смывов с мицелия вокруг семян, видны макро- и микроконидии штаммов *Fusarium*

с $4,05 \pm 0,47$ до $4,22 \pm 0,31$ шт. Бактеризация без заражения привела к увеличению средней длины проростков с $112,2 \pm 7,72$ до $112,8 \pm 7,73$ мм, а среднего числа зародышевых корней – соответственно с $4,35 \pm 0,25$ до $4,48 \pm 0,21$ шт. Хотя статистическая значимость эффекта бактериализации на биометрические показатели 7-суточных проростков не доказана, ранговый дисперсионный анализ Фридмана показал, что по совокупности биометрических показателей варианты статистически значимо ($p < 0,05$) ранжируются следующим образом: 1) бактериализация (максимальный ранг); 2) контроль; 3) бактериализация + заражение; 4) заражение (минимальный ранг).

При более продолжительном выращивании проростков в рулонной культуре (13 сут) наблюдалось усиление рост-ингибирующего эффекта заражения конидиями *Fusarium* и рост-стимулирующего эффекта бактериализации. По результатам дисперсионного анализа статистическая значимость обоих эффектов составила $p < 0,001$. Заражение небактеризованных семян привело к статистически значимому ($p < 0,001$ по тесту Дункана и по двухвыборочному t-тесту) снижению длины проростков с $140,4 \pm 7,3$ мм в контроле до $115,9 \pm 11,3$ мм при заражении. Бактеризация полностью нивелировала эффект заражения. Средняя длина проростков в варианте с заражением бактеризованных семян составила $139,0 \pm 11,8$ мм, различия с контролем статистически незначимы ни по тесту Дункана, ни по двухвыборочному t-тесту. Бактеризация без заражения привела к статистически значимому ($p < 0,05$ в сравнении с контролем по двухвыборочному t-тесту) увеличению средней длины проростков до $152,2 \pm 7,6$ мм (рис. 5).

Таким образом, бактериализация семян пшеницы выделенными штаммами привела к увеличению не только всхожести, но и длины и сухого веса

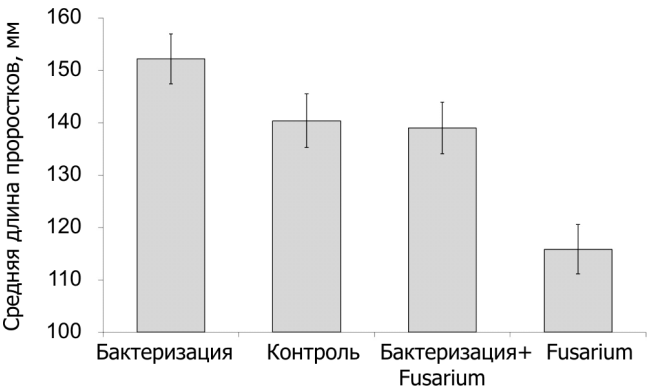


Рис. 5. Средняя длина проростков после 13 сут выращивания в рулонной культуре.

Бары на диаграммах означают стандартную ошибку среднего

проростков, а также числа зародышевых корней как на фоне заражения, так и без заражения.

Выводы

1. Проведенные исследования показали, что автохтонное микробное сообщество БТСЖО может быть использовано в качестве источника штаммов для биологической защиты фототрофного звена от фитопатогенных микроорганизмов, в частности, для защиты пшеницы от фузариоза.

2. Представляется, что штаммы-антагонисты должны вводиться в систему на стадии запуска растительного конвейера, когда ризосферное микробное сообщество еще не сформировано.

3. При разработке биопрепаратов для защиты растений в БТСЖО от болезней предпочтение следует отдавать комбинированным препаратам, включающим набор штаммов-антагонистов.

Часть материалов, представленных в данной статье, входит в тему диссертационной работы аспирантки С.А. Петрушкиной.

Сиквенсы участка гена 16S рРНК выделенных штаммов получены за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-14-00599П) в ИБФ СО РАН – обособленном подразделении ФИЦ КНЦ СО РАН и в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Остальная часть работы выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований государственных Академий наук на 2013–2020 гг. по теме № 56.1.4. в ИБФ СО РАН ФИЦ КНЦ СО РАН, а также в качестве инициативных научных исследований в ФГБОУ ВО Красноярский ГАУ.

Список литературы

1. Gitelson I.I., Lisovsky G.M., MacElroy R.D. Manmade closed ecological systems. London; N.Y., 2003.
2. Lasseur C., Brunet J., De Weever H. et al. Melissa: The European project of closed life support system // *Gravit. and Space Biol.* 2010. V. 23. № 2. P. 3–12.
3. Fu Y., Li L., Xie B. et al. How to establish a bioregenerative life-support system for long-term crewed missions to the Moon or Mars // *Astrobiol.* 2016. V. 16. № 12. P. 925–936.
4. Тихомиров А.А., Хижняк С.В., Ушакова С.А. и др. Фузариоз как фактор риска при культивировании пшеницы в условиях искусственных экосистем // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. Т. 53. № 3. С. 89–96.
5. Тихомиров А.А., Хижняк С.В., Ушакова С.А. et al. Fusarium root rot as a risk factor for cultivating wheat in artificial eco-systems // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2019. V. 53. № 3. P. 89–96.
6. Алехова Т.А., Александрова А.В., Загустина Н.А. и др. Микроскопические грибы на российском сегменте Международной космической станции // *Микол. и фитопат.* 2009. Т. 43. № 5. С. 377–387.
7. Alekhova T.A., Alexandrova A.V., Zagustina N.A. et al. Microfungi in the Russian segment of the International space station (ISS RS) // *Mikol. i fitopat.* 2009. V. 43. № 5. P. 377–387.
8. Алехова Т.А., Александрова А.В., Захарчук Л.М. и др. Микроорганизмы на российском сегменте Международной космической станции (РС МКС) и их возможное влияние на функционирование станции // *Интеграл.* 2014. № 2–3. С. 26–29.
9. Alekhova T.A., Alexandrova A.V., Zakharchuk L.M. et al. Microorganisms on the Russian orbital segment of the International space station (ROS ISS) and possible influence on the working of the station // *Integral.* 2014. № 2–3. P. 26–29.
10. Qin Y., Fu Y., Kang W. et al. Isolation and identification of a cold-adapted bacterium and its characterization for biocontrol and plant growth-promoting activity // *Ecol. Engineering.* 2017. V. 105. P. 362–369.
11. Manukovsky N.S., Kovalev V.S., Rygalov V.E., Zolotukhin I.G. Waste bioregeneration in life support CES: development of soil organic substrate // *Adv. Space Res.* 1997. V. 20. № 10. P. 1827–1832.
12. Bae S., Kim S.G., Kim Y.H. Biocontrol characteristics of bacillus species in suppressing stem rot of grafted cactus caused by *Bipolaris cactivora* // *Plant Pathol. J.* 2013. V. 29. № 1. P. 42–51.
13. Hamdache A., Ezziyyani M., Lamarti A. Effect of preventive and simultaneous inoculations of *Bacillus amyloliquefaciens* (Fukumoto) strains on conidial germination of *Botrytis cinerea* Pers.:Fr. // *Anales de Biología.* 2018. № 40. P. 65–72.
14. Коростик Е.В., Пинаев А.Г., Ахтемова Г.А., Андронов Е.Е. Универсальные 16S рРНК праймеры BD1 для описания генетического разнообразия сообщества почвенных прокариот // *Экол. генетика.* 2006. Т. IV. № 4. С. 32–37.
15. Korostik E.V., Pinaev A.G., Akhtemova G.A., Andronov E.E. Universal 16S rRNA primers BD1 for soil microbial community analysis // *Ekologicheskaya genetika.* 2006. V. IV. № 4. P. 32–37.
16. Weisburg W.G., Barns S.M., Pelletier D.A., Lane D.J. 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study // *J. of Bacteriol.* 1991. V.173. № 2. P. 697–703.
17. Бенкен А.А., Хрустовская В.Н. Лабораторная оценка болезнеустойчивости растений и паразитических свойств возбудителей обыкновенной корневой гнили злаков // *Труды ВНИИЗР.* 1977. Вып. 56. С. 9–13.
18. Benken A.A., Khrustovskaya V.N. Laboratory assessment of plant disease resistance and parasitic properties of pathogens of common root rot of cereals // *Trudy VNIIZR.* 1977. Is. 56. P. 9–13.
19. Shcherbakova L.A., Nazarova T.A., Mikityuk O.D. et al. An extract purified from the mycelium of a tomato wilt-controlling strain of *Fusarium sambucinum* can protect wheat against *Fusarium* and common root rots // *Pathogens.* 2018. V. 7. № 3. Art. 61. P. 1–20.

15. Carvalho D.D.C., Lobo M.Jr., Matins I. et al. Biological control of *Fusarium oxysporum* f.sp. *phaseoli* by *Trichoderma harzianum* and its use for common bean seed treatment // Tropical Plant Pathol. 2014. V. 39 № 5. P. 384–391.

Поступила 18.12.2019

AUTOCHTHONOUS MICROBIAL CENOSIS AS A POTENTIAL SOURCE OF ANTAGONISTIC STRAINS FOR BIOLOGICAL STRUGGLE AGAINST WHEAT FUSARIUM IN BIOTECHNICAL LIFE SUPPORT SYSTEMS

**Khizhnyak S.V.¹, Petrushkina S.A.¹,
Chernov V.E.², Ushakova S.A.³,
Tikhomirov A.A.^{3, 4}**

¹Krasnoyarsk State Agrarian University

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov,
St. Petersburg

³Institute of Biophysics SB RAS, Federal Research Center
«Krasnoyarsk Science Center SB RAS»

⁴Reshetnev Siberian State University of Science
and Technology, Krasnoyarsk

The paper dwells upon the use of autochthonous microbial cénosis as a source of antagonistic strains for bioprotection of wheat against Fusarium in biotechnical life support systems (BT LSS). Six bacterial strains antagonistic to 9 phytopathogenic fungi Fusarium responsible for seedling blight of wheat in BT LSS were isolated from hydroponic solutions and artificial soils and subject to the genetic typing. Five strains represent bacteria g. Bacillus, one strain – Chryseobacterium. The 16S rRNA sequencing showed 94 to 100 % genetic affinity with typical cultures. All spore-forming strains-antagonists were capable of germinating and going through the whole development cycle in the presence of swelling wheat seeds. The isolates did not demonstrate antagonism to each other and can grow in a mixed culture. Spectra and levels of the antibiotic activity of the antagonists, along with the Fusarium sensitivity to their antibiotic action, differed statistically ($p < 0.001$). None of the antagonists was capable of suppressing the entire Fusarium spectrum detected in BT LSS individually. At the same time, treatment of seeds with a mixture of antagonists suppressed totally fungal development in wheat artificially inoculated by Fusarium conidia from a BT LSS roll culture, and had a statistical stimulating effect ($p = 0.01$) on seedlings.

Key words: biotechnical life support systems, wheat, *Fusarium*, biological protection of plants against diseases.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2020. V. 54. № 3. P. 84–91.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 577.346 613.693

НЕЙТРОНЫ В АТМОСФЕРЕ ЗЕМЛИ

Артамонов А.А.

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Научно Исследовательский Центр Космической Медицины, ФМБА, Москва

E-mail: anton.art.an@gmail.com

Вторичные нейтроны, образующиеся за счет ядерных каскадов в атмосфере Земли, вызванных галактическими космическими лучами, играют важную роль в формировании радиационных условий на высотах, характерных для эшелонов самолетов, а альбедные нейтроны способны достигать орбиты Международной космической станции.

В статье представлены расчеты (с использованием методов Монте-Карло) зависимости длины пробега нейтрона в атмосфере Земли от его энергии. Диапазон энергии нейтронов от 0,05 до 10 ГэВ, позволяет рассчитать глубину их проникновения в атмосферу Земли, прохождение солнечных нейтронов, образованных во время сильных солнечных вспышек.

Ключевые слова: нейтрон, энергетический спектр нейтронов, длина пробега нейтрона, атмосфера Земли, ядерный каскад в атмосфере.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2020. Т. 54. № 3. С. 92–94.

DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-3-92-94

Отличительной особенностью нейтронного излучения является его высокая проникающая и повреждающая способность. Нейтроны активно взаимодействуют с внутренней средой живых организмов, поскольку основными химическими элементами, образующими живую материю, являются водород, углерод, азот и кислород. Последствием такого взаимодействия является массовое повреждение биологических молекул. Общее повреждающее действие нейтронного излучения несравнимо больше чем у γ - или рентгеновского излучения. Существенно различается и вид повреждений биомолекул. За счет воздействия нейтронов могут образовываться чужеродные атомы, которые в большинстве случаев радиоактивны. При этом чем больше в том или ином органе легких атомов (особенно водорода), тем большее воздействие будут оказывать нейтроны (при прочих равных условиях) [1]. Однако детектирование нейтронов и определение их энергетического спектра (особенно вторичных нейтронов) сопряжено с определенными трудностями [2].

Целью данной статьи является определение длины пробега нейтрона в зависимости от первоначальной его энергии – $\lambda_n(E)$, по данным, полученным в результате моделирования ядерного каскада в атмосфере Земли.

Методика

С начала 1960-х годов проводились экспериментальные измерения длины пробега нейтронов в атмосфере Земли. Для этого использовались аэростаты [3]. В результате этих экспериментов были найдены разные значения длины пробега вторичных нейтронов в атмосфере Земли. В работе [4] данное значение было определено $\lambda_n = 142 \text{ г/см}^2$, в работе [5] было установлено, что $\lambda_n = 145 \pm 6 \text{ г/см}^2$. Сами экспериментаторы [3] нашли $\lambda_n = 155 \text{ г/см}^2$. Позже, эксперименты с нейтронами в атмосфере повторили [6], при этом был определен интервал значения длины пробега для быстрых нейтронов $\lambda_n = 165 - 215 \text{ г/см}^2$. Эти эксперименты показали, что длина пробега вторичных нейтронов зависит от величины геомагнитного обрезания, что указывает на зависимость длины пробега от энергии нейтрона. Для экспериментального определения зависимости длины пробега нейтронов от их энергии был проведен эксперимент с углеродной мишенью, имитирующей атмосферу Земли. При использовании моноэнергетических пучков нейтронов были определены значения $\lambda_n(100\text{МэВ}) = 100 \text{ г/см}^2$, $\lambda_n(200\text{МэВ}) = 135 \text{ г/см}^2$, $\lambda_n(300\text{МэВ}) = 145 \text{ г/см}^2$ [7]. Вычисление длины пробега нейтрона с учетом сечения захвата для нейтронов при Монте-Карло моделировании дает набор значений: $\lambda_n(100\text{МэВ}) \approx 60 \text{ г/см}^2$, $\lambda_n(200\text{МэВ}) \approx 108 \text{ г/см}^2$, $\lambda_n(250 - 1000\text{МэВ}) \approx 110 \text{ г/см}^2$ [8].

В последнее время используются модельные расчеты атмосферного каскада [9], в которых представлены табличные результаты расчета отклика стандартного нейтронного монитора – 6NM64 на разных атмосферных глубинах. Полученные результаты можно использовать для определения зависимости длины пробега нейтрона от первоначальной его энергии.

Результаты и обсуждение

На рисунке показана выявленная автором зависимость длины пробега нейтрона от его энергии. Исходные табличные данные для вычисления $\lambda_n(E)$ были получены из работы [9]. Упомянутые выше данные литературных источников [4–8] также представлены на рисунке. На графике отмечен диапазон энергий, которому соответствует та или иная длина пробега нейтрона. Широкий диапазон энергий связан с чувствительностью измерительной аппаратуры или/и погрешностью расчетов. Погрешность результатов, расчет которой проводился согласно работе [9], не превышала 200 кэВ, поэтому не было возможности отобразить ее на рисунке. Такая точность расчета обусловлена установленными параметрами моделирования атмосферного каскада.

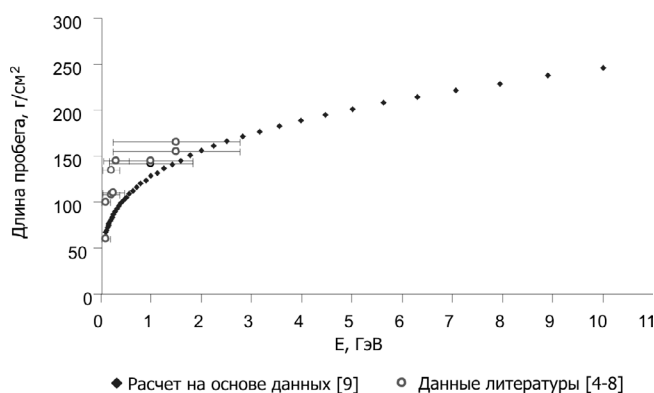


Рисунок. Длина пробега нейтронов в зависимости от энергии – $\lambda_n(E)$

Как видно из рисунка, расчетные значения $\lambda_n(E)$, полученные в этой работе, достаточно хорошо согласуются с данными литературы, однако необходимо учитывать неопределенность в оценке энергии нейтрона, которая возникала при проведении экспериментов и вычислений, основанных на этих экспериментах [4–8].

В результате формула, которая описывает зависимость длины пробега нейтрона от энергии нейтрона, имеет следующий вид

$$\lambda_n(E) = 127.98E^{0.2828}.$$

Данная формула позволяет определять длину пробега нейтрона с энергией E (в ГэВ) в атмосфере Земли. Атмосфера Земли – стандартная, описанная в работе [10]. Результат расчета $\lambda_n(E)$ вычисляется в грамм/см².

Выводы

Полученная зависимость длины пробега нейтрона в атмосфере Земли от энергии нейтрона хорошо согласуется с экспериментально найденными значениями при энергиях нейтронов до 2 ГэВ. Это обстоятельство позволяет использовать полученную зависимость для широкого диапазона энергий нейтронов.

Список литературы

1. Латфуллин И.А. Основы поражающего действия ионизирующего излучения на организм человека: Учеб. пос. Казань, 2014.
- Latfullin I.A. Fundamentals of the damaging effects of ionizing radiation on the human body: Training manual. Kazan, 2014.
2. Лягушин В.И., Юшков Б.Ю. Измерение потоков нейтронов альbedo атмосферы Земли и в Южно-Атлантической магнитной аномалии на орбитальной станции // Изв. Рос. академии наук. Энергетика. 2011. № 3. С. 75–81.
- Lyagushin V.I., Yushkov B.Yu. Measurement of neutron fluxes in the albedo of the Earth's atmosphere and in the South Atlantic magnetic anomaly at the orbital station // Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Energetika. 2011. № 3. P. 75–81.
3. Hess W.N., Canfield E.H., Lingenfelter R.E. Cosmic-ray neutron demography // J. of Geophys. Res. 1961. V. 66. № 3. P. 665–677.
4. Haymes R.C., Korff S.A. Slow-neutron intensity at high balloon altitudes // Phys. Rev. 1960. V. 120. № 4. P. 1460–1487.
5. Mendell R.B., Korff S.A. Fast-neutron flux in the atmosphere // J. of Geophys. Res. 1963. V. 68. № 19. P. 5487–5495.
6. Preszler A.M., Moon S., White R.S. Atmospheric neutrons // Ibid. 1976. V. 81. № 25. P. 4715–4722.
7. Koi T. et al. Attenuation of solar neutrons in the air determined by an accelerator experiment // Proc. of the 26th Int. Cosmic Ray Conf.: Under the auspices of the International Union of Pure and Applied Physics (IUPAP). Salt Lake City, 1999. V. 7. V. 325.
8. Shibata S. Propagation of solar neutrons through the atmosphere of the Earth // J. of Geophys. Res.: Space Physics. 1994. V. 99. № A4. P. 6651–6665.
9. Artamonov A.A. et al. Neutron monitor yield function for solar neutrons: A new computation // J. of Geophys. Res.: Space Physics. 2016. V. 121. № 1. P. 117–128.
10. Picone J.M. et al. NRLMSISE-00 empirical model of the atmosphere: Statistical comparisons and scientific issues // Ibid. 2002. V. 107. № A12. P. 15–16.

Поступила 24.07.2019

NEUTRONS IN THE ATMOSPHERE OF EARTH

Artamonov A.A.

Research Institute for Space Medicine of Federal Research
Clinical Center of Federal Biomedical Agency of Russia,
Moscow

Secondary neutrons of nuclear showers produced by the galactic cosmic rays in the Earth's atmosphere play an important role in determining the radiation environment at

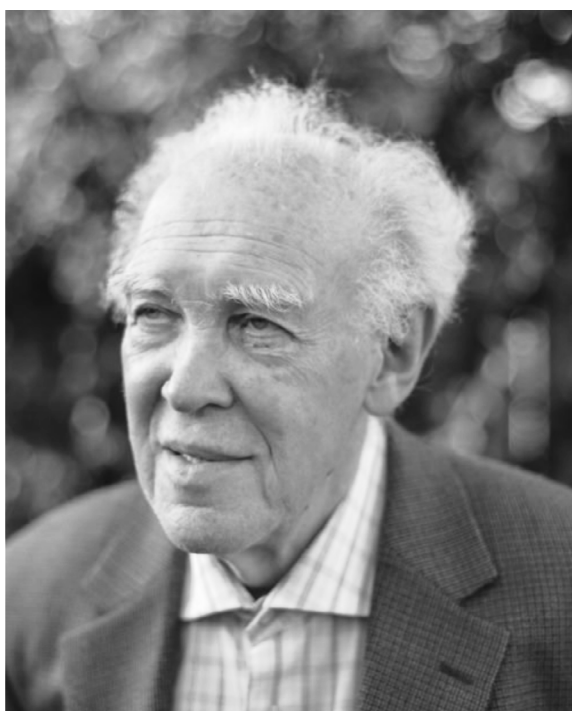
altitudes of flight echelons, whereas albedo neutrons can reach orbits of the International space station.

The article presents Monte-Carlo calculations of the relationship between neutron's path length and energy in the atmosphere. The energy range from 0.05 to 10 GeV is used to calculate the depth of neutron penetration, propagation of solar neutrons generated by powerful solar flares.

Key words: neutron, energy spectrum of neutrons, path length, Earth's atmosphere, nuclear shower.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2020. V. 54. № 3. P. 92–94.

НЕКРОЛОГ

**БАЕВСКИЙ РОМАН МАРКОВИЧ****03.08.1928 – 31.05.2020**

После болезни ушел из жизни Баевский Роман Маркович, гениальный ученый, настоящий подвижник науки, учитель, незаурядный человек, главный научный сотрудник ГНЦ РФ – ИМБП РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик Международной академии астронавтики, академик Международной академии информатизации.

Роман Маркович родился 3 августа 1928 г. в г. Днепропетровске. С 1946 по 1951 г. учился в Свердловском медицинском институте. В институте он подготовил свою первую научную работу, посвященную применению электрокардиографии для раздельной оценки функционального состояния левых и правых отделов сердца. В 1951 г. был призван в армию и поступил на военно-медицинский факультет Саратовского медицинского института, который окончил с отличием в 1952 г. Молодой военный врач был направлен в Дальневосточный военный округ на остров Сахалин, где успешно сочетал врачебную деятельность с научной работой. На Сахалине Роман Маркович проводил исследования сократительной способности сердца у пилотов реактивной авиации с использованием метода баллистокардиографии. Увлечение этим методом сделало

его одним из ближайших учеников и сотрудников академика В.В. Парина – одного из основоположников баллистокардиографии. В 1957 г. он поступил в адъюнктуру Военно-медицинской академии в Ленинграде, которую закончил в 1959 г.

Работа в области авиационной медицины послужила важной основой дальнейшей деятельности Романа Марковича, посвященной проблемам космической медицины. Р.М. Баевский является одним из основоположников космической кардиологии, одного из важных разделов космической медицины. Работая в этой области более 50 лет, он активно развивал достижения космической медицины применительно к задачам клинической медицины и прикладной физиологии.

В области космической медицины и космической кардиологии Роман Маркович известен как ведущий специалист по методологии физиологических измерений в космосе. Он принимал непосредственное участие в подготовке и медицинском обеспечении первых космических полетов животных и человека. Роман Маркович активно занимался внедрением в практику космической медицины новых методик и датчиков, автоматических средств обработки информации и математических методов. Под руководством Р.М. Баевского осуществлялись исследования вегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной системы у экипажей советских, российских орбитальных станций и Международной космической станции.

Роман Маркович активно занимался внедрением в практику здравоохранения достижений космической медицины. Еще в 60-е годы XX века им был предложен метод анализа вариабельности сердечного ритма для изучения вегетативной регуляции кровообращения в условиях космического полета. В последующие годы этот метод стал широко применяться в различных областях клинической практики и прикладной физиологии. В настоящее время метод анализа вариабельности сердечного ритма является общепризнанным и одним из наиболее популярных как в нашей стране, так и за рубежом.

Важное место в научной деятельности Романа Марковича занимало развитие учения о здоровье. Используя опыт исследования космонавтов, он разработал принципиально новый подход к оценке уровня здоровья, который получил название «донозологической диагностики» (этот новый термин вошел в Большую медицинскую энциклопедию). Исследованию состояний, пограничных между нормой и патологией (донозологических состояний) посвящены несколько его монографий. Под руководством Р.М. Баевского был создан ряд автоматизированных систем для массовых исследований. В

настоящее время предложенные им принципы до-
нозологической диагностики вошли в разработан-
ную Министерством здравоохранения России кон-
цепцию здоровья.

В результате многолетних научных исследова-
ний Романом Марковичем создан ряд новых при-
оритетных научных направлений. Общеизвестной
является его научная школа по исследованию ве-
гетативной регуляции кровообращения на основе
анализа вариабельности сердечного ритма.

Р.М. Баевский – автор и соавтор более 500 на-
учных трудов, опубликованных в отечественных и
зарубежных изданиях, и 12 изобретений. Им издано
16 монографий и учебных пособий. В течение мно-
гих лет Роман Маркович принимал активное уча-
стие в подготовке молодых специалистов. Под его

руководством подготовлены и успешно защищены
5 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

За весомый вклад в развитие космической меди-
цины Роман Маркович награжден орденами Красной
Звезды и «Знак Почета», а также 10 медалями. За
участие в разработке новых методов и приборов
Р.М. Баевский награжден 8 медалями ВДНХ. Он
удостоен почетной медали Академии медицинских
наук России по физиологии кровообращения имени
академика В.В. Парина.

Сотрудники, ученики, коллеги будут помнить
Романа Марковича как необычайно трудолюбивого,
требовательного к себе, посвящавшего всего себя
науке ученого, но, вместе с тем мудрого, доброже-
лательного и отзывчивого человека, и хранить до-
брую память о замечательном ученом и человеке.



САМАРИН ГЕОРГИЙ ИВАНОВИЧ

07.02.1944–25.05.2020

Дирекция и профсоюзный комитет Института медико-биологических проблем с глубоким прискорбием сообщают, что 25 мая 2020 года скоропостижно скончался исполняющий обязанности заместителя директора, заведующий лабораторией Георгий Иванович Самарин.

В 1968 г. Георгий Иванович Самарин закончил обучение во 2-м Московском медицинском институте им. Н.И. Пирогова и поступил в аспирантуру Института медико-биологических проблем.

С 1972 по 1991 г. работал в 3-м Главном управлении при Министерстве здравоохранения СССР на должностях инспектор-врач, заместитель начальника и начальник управления космической биологии и медицины.

Вся профессиональная деятельность Г.И. Самарина была связана с космической медициной. Работая в 3-м Главном управлении при Министерстве здравоохранения СССР, он внес большой личный вклад в организацию и координацию работ, направленных на создание и совершенствование системы медико-биологического обеспечения профессиональной деятельности космонавтов, повышение безопасности космических полетов.

С 1991 г. Георгий Иванович работал в ГНЦ РФ – ИМБП РАН в должности заведующего научно-организационным отделом, а с 1996 г. заведующего

лабораторией и исполняющего обязанности заместителя директора.

Г.И. Самарин отвечал за реализацию одного из важнейших направлений деятельности Института. Под его руководством формировались и реализовывались программы медико-биологических исследований в космических полетах, в том числе и по международным проектам; выполнялся большой объем работ, направленных на организацию пред- и послеполетных клинико-физиологических обследований космонавтов.

Он принимал непосредственное участие в реализации биологических исследований в космических полетах по программе «БИОН».

Большой вклад Георгий Иванович внес в организацию и выполнение научно-исследовательских работ, направленных на разработку концепции системы медико-биологического обеспечения человека в космических полетах за пределы низких околоземных орбит.

Результаты научных исследований Г.И. Самарина отражены в многочисленных публикациях, они неоднократно были представлены на российских и международных научных форумах.

За большой вклад в развитие пилотируемой космонавтики он был награжден орденом Трудового Красного Знамени, медалью «За трудовое отличие», знаком «Отличнику здравоохранения», многими медалями Роскосмоса и Федерации космонавтики, удостоен званий «Ветеран космонавтики» и «Почетный работник здравоохранения г. Москвы», избран действительным членом Международной академии астронавтики.

Г.И. Самарин обладал высоким профессионализмом и ответственностью, широкой эрудицией, готовностью бескорыстно делиться своим богатым опытом и знаниями – качествами, которые снискали ему заслуженный авторитет и уважение сотрудников Института и смежных организаций.

В связи с безвременной кончиной Г.И. Самарина коллектив Института выражает глубокие соболезнования родным и близким. Сотрудники Института всегда будут хранить добрую память о замечательном ученом и человеке – Георгии Ивановиче Самарине.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет
с юбилейными датами сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН:

Бадакву Анатолия Михайловича

Зуеву Марину Владимировну

Мировидова Андрея Юрьевича

Панфилову Наталью Георгиевну

Репенкову Людмилу Георгиевну

Романова Александра Николаевича

Скедину Марину Анатольевну

Скороходова Антона Вячеславовича

Суворова Александра Владимировича

Фомина Сергея Витальевича

Черкасова Владимира Андреевича

Шулагина Юрия Алексеевича

Шуршакова Вячеслава Александровича

Юрченко Ирину Александровну

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!