

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

2021 Т. 55 № 1

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, 2021
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2021

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 25.01.2021
Подписано в печать 16.02.2021
Формат 60 × 84 1/8
Гарнитура Tahoma
Печать офсетная
Усл. печ. л. 12,56
Тираж 180 экз
Заказ № ...

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

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Ларина И.М., Буравкова Л.Б., Григорьев А.И. Кислород-зависимые адаптационные процессы в организме человека в обычных условиях жизнедеятельности и в космическом полете

5 Larina I.M., Buravkova L.B., Grigoriev A.I. Oxygen-dependent adaptation processes in the human organism in usual living conditions and during space flight

Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Гипоксическая адаптация и тренировка: исторические, биомедицинские и спортивные аспекты

20 Zen'ko M.Yu., Rybnikova E.A. Hypoxic adaptation and training: historic, biomedical and sport aspects

Кику П.Ф., Нагирная Л.Н., Богданова В.Д. Медицинские проблемы адаптации к трансмеридианным перелетам

27 Kiku P.F., Naguirnaya L.N., Bogdanova V.D. Medical problems of adaptation to transmeridian flights

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Глебова Т.М., Колотева М.И., Орлов О.И., Овчинин А.Н., Васин А.В., Коновалова И.В., Сальников А.В. Переносимость перегрузок экипажем МКС при посадке по баллистическому режиму в условиях нештатного запуска космического корабля «Союз»

33 Glebova T.M., Koloteva M.I., Orlov O.I., Ovchinin A.N., Vasin A.V., Konovalova I.V., Salnikov A.V. G-tolerance of the ISS crew during the ballistic landing after off-nominal launch of space vehicle Soyuz

Манько О.М., Смолеевский А.Е., Томиловская Е.С. Изменение гидродинамики глаза как фактор патогенеза космического нейроокулярного синдрома (SANS)

38 Man'ko O.M., Smoleevsky A.E., Tomilovskaya E.S. Change in eye hydrodynamics as a pathogenesis factor of the space-flight associated neuro-ocular syndrome (SANS)

Орлова Е.А., Тарасова О.С., Сонькин В.Д., Боровик А.С. Влияние возраста на барорефлекторную синхронизацию артериального давления и частоты сердечных сокращений при пассивной ортопробе

46 Orlova E.A., Tarasova O.S., Son'kin V.D., Borovik A.S. Influence of the age on baroreflex synchronization of arterial pressure and heart rate during the passive standing test

Мануйлов В.М., Суворов А.В., Куркин С.В., Оленев Ю.О., Павлов Н.Б., Логунов А.Т., Аникеев Д.А., Орлов О.И. Оценка эффективности кислородно-гелиевой терапии у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией

51 Manuilov V.M., Suvorov A.V., Kurkin S.V., Olenev Yu.O., Pavlov N.B., Logunov A.T., Anikeev D.A., Orlov O.I. Evaluation of the oxygen-helium therapy efficiency for patients with COVID-19 associated pneumonia

Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А., Кривицина З.А., Вострикова Л.В., Заболотская И.В., Логинов В.И. Исследование плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови у испытуемых в эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме SIRIUS-19

59 Kuzichkin D.S., Markin A.A., Zhuravleva O.A., Krivitsina Z.A., Vostrikova L.V., Zabolotskaya I.V., Loguinov V.I. Study of the plasma component of the blood aggregation regulatory system in subjects in the experiment with 120-day isolation inside pressurized module SIRIUS-19

- Ошуркова В.И., Дешева Е.А., Сузина Н.Е., Шубралова Е.В., ЩербакOVA В.А. Метаногенные археи в условиях космоса **63** Oshurkova V.I., Deshevaya E.A., Suzina N.E., Shubralova N.E., Shcherbakova V.A. Methanogenic archaea in the space environment
- Ильин В.К., Афонин Б.В., Комиссарова Д.В., Шеф К.А., Агуреев А.Н., Усанова Н.А., Валуев В.А., Дзех С.А. Исследование влияния изменений микрофлоры кишечника и профилактического приема пробиотиков на функциональное состояние желудка в изоляционном эксперименте SIRIUS-18/19 **70** Ilyin V.K., Afonin B.V., Komissarova D.V., Shef K.A., Agureev A.N., Usanova N.A., Valuev V.A., Dzekh S.A. Investigation of the effect of changes in gut microflora and preventive taking of probiotics on the functional state of the stomach during isolation study SIRIUS-18/19
- Митрикас В.Г. Моделирование радиационной нагрузки на радиационный монитор Radom на космическом аппарате «Чандраян-1» при полете в пределах магнитосферы Земли **76** Mitrikas V.G. Modeling radiation loading of radiation monitor Radom onboard space vehicle «Chandrayaan-1» during its flight within Earth's magnetosphere
- Дешева Е.А., Фиалкина С.В., Полянская А.Б., Новикова Н.Д., Хамидуллина Н.М., Захаренко Д.В., Сычев В.В. Миссия «ЭкзоМарс-2020». Выбор эффективных дезинфекционных средств **82** Deshevaya E.A., Fialkina S.V., Polianskaya A.B., Novikova N.D., Khamidullina N.M., Zakharenko D.V., Sychev V.N. ExoMars-2020 mission: choosing effective disinfecting agents

Методики

Methods

- Орлов О.И., Мамонова Е.Ю., Леванов В.М., Переведенцев О.В. Использование метода управления рисками для оценки эффективности системы медицинского обеспечения работников промышленных предприятий крупной нефтяной компании **91** Orlov O.I., Mamonova E.Yu., Levanov V.M., Perevedentsev O.V. Use of the risk management technology in evaluation of health services for employees of enterprises of a large oil producing company
- Левин Р.Е., Шамраева М.А., Ларина И.М., Бормотов Д.С., Пеков С.И., Шивалин А.С., Силкин С.В., Елиферов В.А., Бочаров К.В., Николаев Е.Н., Попов И.А. Разработка метода использования пористых объемных пробоотборников для прямого масс-спектрометрического анализа биологических образцов **99** Levin R.E., Shamraeva M.A., Larina I.M., Bormotov D.S., Pekov S.I., Shivalin A.S., Silkin S.V., Eliferov V.A., Bocharov K.V., Nikolaev E.N., Popov I.A. The development of a method for direct mass spectrometric analysis of biological samples using porous samplers

ОБЗОРЫ

УДК 629.786+612.8+546.217

КИСЛОРОД-ЗАВИСИМЫЕ АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА В ОБЫЧНЫХ УСЛОВИЯХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ

Ларина И.М., Буравкова Л.Б., Григорьев А.И.

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

E-mail: irina.larina@gmail.com

В обзоре рассмотрены различные звенья механизма кислород-зависимой адаптации в организме человека, реализующиеся в невесомости и относящиеся к различным уровням организации целостной системы. Особое внимание обращено на системы быстрого и хронического реагирования (изменение поступления кислорода в клетки), основанные на клеточных сенсорах. Описаны основные кислородные сенсоры в клетках и гетерогенность механизмов кислородной чувствительности клетки. Рассмотрена роль активных форм кислорода и особенности организации кислородочувствительных механизмов, формирующихся под влиянием факторов космического полета (КП). Приводятся первые экспериментальные данные о повышении частоты окислительных посттрансляционных модификаций белков, вызванных факторами КП. Предлагается гипотеза о направленности и возможных системных механизмах кислород-зависимой адаптации организма человека во время КП.

Ключевые слова: кислород-зависимая адаптация, космический полет.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 5–19.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-5-19

Два важнейших фактора сопровождают развитие и существование млекопитающих на Земле: кислород и гравитация. Млекопитающие, включая человека, в решающей степени зависят от кислорода для обеспечения своего активного метаболизма, и даже незначительная его нехватка требует включения адаптационных механизмов [1]. Кислород необходим для окислительного фосфорилирования, являющегося основным источником энергии, который позволяет клеткам осуществлять все свои функции.

Молекулярный кислород является терминальным акцептором электронов в процессах продукции аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях [2–4]. Эти клеточные органеллы потребляют до 90 % кислорода, поступающего в клетки из внеклеточной жидкости путем простой диффузии [5–7].

Гравитация (1 g) активно участвует как в морфогенезе на ранних стадиях развития, так и в функционировании большинства физиологических систем, которые можно назвать гравизависимыми. Особенно это касается скелетно-мышечной системы [8]. Возникает вопрос: насколько одновременные изменения этих факторов обеспечивают адаптацию организма к новым условиям существования?

Физиологическая адаптация клетки к актуальному уровню оксигенации

Поскольку зависимость от кислорода высоко-развитых организмов абсолютна, в ходе эволюции выработалась система быстрого и хронического реагирования на изменение поступления кислорода в клетки, основанная на клеточных сенсорах [9]. Базовая система для острого ответа на гипоксию основана на функциях гетеродимерных белков, индуцируемых гипоксией факторов (HIF). При нормоксии их α -субъединицы непрерывно продуцируются и разлагаются. Во время гипоксии HIF-1 α для наиболее быстрых ответов или HIF-2 α для более отставленных реакций стабилизируются и переносятся в ядро с образованием транскрипционных комплексов HIF, которые связывают элемент ответа гипоксии (HRE) в промоторе кислород-зависимых регулируемых генов. Каждый гетеродимер HIF состоит из конститутивно экспрессированной β -субъединицы и α -субъединицы, стабильность которой зависит от уровня кислорода [10]. В условиях нормоксии HIF-1 α и HIF-2 α гидроксимируются пролилгидроксилазами (PHD), фактором Хиппеля – Линдау (VHL), убиквитинируются и разлагаются протеасомой. В условиях гипоксии этот механизм становится неактивным и белки HIF- α не разлагаются, а перемещаются в ядро с образованием транскрипционного комплекса с субъединицей HIF- β [11], который индуцирует транскрипцию генов, опосредующих клеточную адаптацию к низкому содержанию кислорода [10]. В то же время показано, что α -субъединицы HIF также могут быть стабилизированы и

проявлять свою активность в нормоксических условиях в ответ на бактериальные продукты, цитокины, медиаторы воспаления и стресс [12]. Имеются доказательства того, что HIF-1 α специфически регулируется независимо от внутриклеточной концентрации кислорода, в основном на транскрипционном, посттранскрипционном (например, с помощью микроРНК) и на трансляционном уровне. Многие регуляторы HIF-1 α при нормоксии были идентифицированы, например, IL-18, IL-6, TNF- α , LPS, ангиотензин II, тромбин, фактор роста гепатоцитов, глюкоза [13].

В последние десятилетия выявлено огромное число кислород-зависимых регулируемых генов, что подчеркивает важность этого фундаментального биологического процесса. Транскриптомные сдвиги экспрессии этих генов происходят постоянно и имеют важное значение в ключевых физиологических процессах, таких, как ангиогенез, регуляция эритропоэза [14, 15]. Следует отметить, что активация транскрипции генов, индуцируемых гипоксией, зависит от цитоскелета [16], активная перестройка которого во многих типах клеток происходит в ответ на гравитационные изменения [17]. В дополнение к регуляции транскрипции экспрессия генов может контролироваться путем удержания или высвобождения транскрибированной мРНК в ответ на различные типы клеточного стресса [18–20].

Так, J. Vogel et al. (2019), S. Tauber et al. (2018) [1, 21] обнаружили, что HIF-1 α и гипоксия-индуцируемые транскрипты по-разному регулируются при измененной гравитации, при этом HIF-1 α -зависимая экспрессия генов адаптировалась уже через 5 мин воздействия микрогравитации. Эти данные подтверждают, что уровень HIF-1 α и последующие сигнальные пути могут регулироваться измененной гравитацией.

Имеются данные, свидетельствующие о стимуляции в условиях гипоксии передачи сигналов через NF- κ B [22] и подтверждающие гипотезу о том, что белки HIF и NF- κ B являются редокс-чувствительными критическими регуляторами метаболической адаптации [23], регулируемые теми же кислородными сенсорами [24].

*Основные кислородные сенсоры в клетках.
Гетерогенность механизмов кислородной чувствительности клетки*

Современные представления о внутриклеточных кислородных сенсорах и их роли в адаптации клетки к гипоксии складывались из рассмотрения нескольких потенциальных кандидатов [25].

Митохондриальная цепь представляет собой классическую аффинную систему с высоким потреблением кислорода, поддерживающую поток электронов через константу сродства цитохром С-оксидазы ниже значений PO₂, равных 1 мм рт.

ст. [26]. Следовательно, диапазон PO₂ в ткани, охватываемый чувствительной к кислороду митохондриальной цепью, невелик. Однако после исследований цитохрома а592 он был предложен как модулятор аффинности, снижающий высокую аффинность PO₂ цитохром С-оксидазы (митохондриальный комплекс IV) примерно до 30 мм рт. ст. [27]. В целом цитохром а592 обнаруживает нелинейную связь активности с фактическим PO₂.

NAD(P)H-оксидаза с аффинностью PO₂ около 15 мм рт. ст., по-видимому, является основным донором АФК во многих клеточных системах [28]. Низкая константа Михаэлиса (K_m) оксидазы NAD(P)H подразумевает, что она может функционировать как датчик уровня кислорода, работающий в диапазоне низких и средних значений PO₂. Интересно, что NADPH-активность прекрасно контролируется гас-белками и различными факторами роста [29]. Напротив, PHD (prolyl hydroxylase domain) имеют поразительно низкое сродство к PO₂ – 178 мм рт. ст. [30], далеко за пределами обычного распределения PO₂ в тканях, что позволяет эффективно регулировать активность HIF в этих условиях. Дополнительную сложность добавляет тот факт, что снижение концентрации O₂ уменьшает активность PHD, что, как полагают, может быть частично компенсировано повышенной доступностью двухвалентного железа в условиях измененного метаболического состояния клетки. Описанное взаимодействие является довольно сложным и активность системы PHD/HIF, вероятно, будет зависеть от окислительно-восстановительного состояния клетки. Отмечают, что активность HIF может регулироваться железом- и окислительно-восстановительным способом. Было показано, что редокс-регуляторные системы, такие, как тиоредоксин или Ref-1, индуцируют функцию стабилизации и трансактивации HIF-1 α [31–34]. Возможно, что PHD таким образом может также действовать как железом- и окислительно-восстановительный датчик [35].

Следует отметить, что PO₂ может различаться в субклеточных компартментах, находясь под контролем сигнальных молекул, таких, как NO [36]. Подавление митохондриального дыхания при низком напряжении кислорода ведет к увеличению его доступности и реактивации пролилгидроксилирования субъединиц HIF- α . Изменяя «поле» внутриклеточного распределения PO₂, метаболическая окислительная активность влияет на порог чувствительности клетки к кислороду и активирует адаптивные механизмы в ответ на данный уровень PO₂ ткани. В этом контексте следует учитывать различные субклеточные локализации предполагаемых кислородных сенсорных систем (цитохром а592 – митохондрии; NADPH-оксидаза – клеточная мембрана – перинуклеарное пространство; ROS (реакция Фентона) – клеточная мембрана

– эндоплазматический ретикулум; PHD2,3 – перинуклеарное пространство – ядро; FIH (asparaginyl hydroxylase, factor-inhibiting HIF-1' (FIH-1)) – перинуклеарное пространство) [37]. Кроме того, сбалансированное соотношение между концентрацией внутриклеточного белка HIF- α и PHD оказывает решающее влияние на конечный результат гипоксического воздействия.

На основе этих представлений была выдвинута гипотеза о существовании в клетке кислородочувствительных систем с высоким или низким сродством к PO_2 , чтобы соответствовать кривой гетерогенного распределения PO_2 . Модуляция специфического сродства PO_2 или активности датчика кислорода, например интеграция в основные сигнальные пути, определяемые как негипоксические факторы [38], позволяет клетке эффективно запускать и точно настраивать различные сигнальные каскады для оптимизации клеточной функции и адаптации в широком диапазоне значений PO_2 .

Существуют множественные связи между гипоксией, изменениями метаболических путей и реакциями поддержания redox-состояния клетки. В клеточных линиях человека эти процессы демонстрируют очень сложную регуляцию [39]. Окислительный стресс вызывают и гипоксия, и реоксигенация. В период гипоксии, несмотря на более низкую метаболическую активность и преобладающую зависимость от гликолиза для производства энергии, измененный поток ионов и активность синтазы оксида азота вызывают увеличение генерации свободных радикалов. В периоды реоксигенации увеличение скорости метаболизма приводит к увеличению образования реактивных соединений кислорода и азота и сопутствующего окислительного стресса [40].

Активные формы кислорода в физиологических условиях на Земле

Термин «окислительный стресс» принят как обозначение ситуации в клетке, когда физиологический баланс между генерацией активных/реактивных форм кислорода (АФК) и способностью детоксикации этих молекул нарушен, что приводит к стрессу и повреждению клеточных компонентов. Важно, что это может указывать либо на то, что выработка АФК аномально повышена, либо на то, что существуют недостатки в антиоксидантных защитных системах. В то же время до определенной концентрации АФК служат в клетке вторичными мессенджерами, регулируя клеточные процессы, такие, как пролиферация, апоптоз, химиорезистентность и дифференцировка, с помощью различных сигнальных путей [41–43].

Группа молекул АФК включает в себя как свободные радикалы, так и их промежуточные соединения. В физиологических условиях наиболее распространенным радикалом является супероксид-анион

(O_2^-), который преимущественно продуцируется в митохондриях. Скорость его образования увеличивается как в условиях гипероксии, так и гипоксии, когда сниженная доступность кислорода в качестве конечного акцептора электронов в дыхательном комплексе IV приводит к накоплению электронов [42].

Другим источником супероксида является эндоплазматический ретикулум (ЭПР), где электроны просачиваются в процессе сворачивания белка. Это может усугубляться условиями стресса ЭПР, когда продолжающиеся в нем попытки переразвернуть неправильно свернутые белки приводят к образованию супероксида [43]. В клетке существуют и другие источники генерации супероксид-радикалов: это реакции разложения пуринов, ксантина и гипоксантина ксантиндегидрогеназой. Рассматриваются и другие факторы, включающие активацию редокс-чувствительной транскрипции, активацию протеинкиназ, открытие ионных каналов, перекисное окисление липидов, модификации белков, повреждение ДНК [42].

Антиоксиданты, способные проводить детоксикацию АФК, разделяются на ферментативные и неферментативные, в зависимости от того, через какой механизм они ингибируют окислительное воздействие реактивных форм кислорода и азота на белки, липиды, углеводы и ДНК. Самый распространенный ферментативный антиоксидант – супероксиддисмутаза (СОД), превращает супероксид в пероксид водорода (H_2O_2) как в митохондриях, так и в цитозоле клеток [44]. Перекись водорода может затем превращаться в воду с помощью каталазы, пероксиредоксинов и/или глутатионпероксидаз, поддерживающих тонкий баланс между супероксидом и H_2O_2 , поскольку дисбаланс в пользу пероксида водорода ведет к его реакциям с эндогенными переходными металлами по механизму Фентона и образованию гидроксильных (OH^*) ионов. В свою очередь, эти гидроксильные ионы являются одними из наиболее разрушительных свободных радикалов в клетках [45, 46].

В ряде работ получены доказательства того, что основным источником АФК, оказывающим решающее влияние на кислородный гомеостазис клетки, является комплекс III в цепи ферментов окислительного фосфорилирования [47–49]. Последовательность событий по вовлечению АФК, продуцируемых митохондриями, в организацию клеточного ответа на гипоксию подробно разбирается в недавнем обзоре А.Н. Вётоша [50]. Суммируя данные литературы, можно заключить, что в условиях гипоксии комплексы III дыхательных цепей митохондрий выделяют часть супероксид-анион-радикалов в межмембранное пространство [51, 52]. Затем в этом митохондриальном компартменте при участии супероксиддисмутазы радикалы

превращаются в молекулы перекиси водорода [53, 54], которые выходят в цитозоль, где модулируют активность пролилгидроксилазы-2 [47, 51, 55].

Особенности организации кислород-чувствительных механизмов под влиянием факторов космического полета (КП)

Прежде всего следует рассмотреть изменения процессов транспорта кислорода и уровня оксигенации тканей, т.е. возможные модификации функций внешнего дыхания в условиях микрогравитации.

Содержание кислорода в воздухе жилых отсеков пилотируемых космических объектов поддерживается на уровне атмосферной нормы. При разностороннем изучении функций внешнего дыхания показано, что под действием факторов продолжительного КП у космонавтов наблюдаются стабильное увеличение диффузионной способности легких за счет более равномерного распределения кровотока, относительная гиповентиляция, снижение до 10–20 %, основных объемных характеристик внешнего дыхания (жизненной емкости легких, функциональной остаточной емкости, дыхательной емкости и резервного объема выдоха), но увеличение резервного объема вдоха [56, 57]. При этом детренированность дыхательных мышц называется причиной небольшого уменьшения объема и пиковых скоростей вдоха и выдоха. То есть в легких в целом сохраняется возможность близкого к нормальному уровню газообмена, в том числе поглощения кислорода из вдыхаемого воздуха. Однако измерения насыщения артериальной крови кислородом показывают, что во время продолжительного КП у космонавтов наблюдаются альвеолярная и артериальная гиперкапния и снижение PO_2 [56, 58]. По-видимому, объяснением снижения PO_2 является эритропения, присутствие в крови незрелых форм эритроцитов с повышенным сродством к кислороду, при котором гемоглобин медленнее отдает кислород в тканях, а также снижение основных объемных характеристик внешнего дыхания. Дополнительное снижение массы гемоглобина является достаточным для подтверждения основных механизмов снижения PO_2 .

Циркуляторное звено транспорта кислорода к тканям

Уменьшение числа эритроцитов и количества гемоглобина часто наблюдалось у космонавтов во время КП. Эти феномены были обозначены как «космическая анемия». Показано, что эритроциты имеют измененную реологию и легче подвергаются гемолизу. Кроме того, изменяется композиция клеточных мембран, в частности, состав жирных кислот, что повышает их чувствительность к оксидативному стрессу с возможным повреждением [59–61]. Одну из наиболее важных опасностей для

человека во время длительных КП представляет радиационное излучение, которое, взаимодействуя с водой тела, может продуцировать гидроксильные радикалы, являющиеся высокореактивными в месте их образования, что может инициировать цепные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов [62].

Анализ эритроцитов полетной группы мышей, экспонированных в течение около 100 сут на МКС, во время эксперимента Итальянского космического агентства показал, что активность антиоксидантной защиты в них была индуцирована со значительным увеличением содержания глутатиона по сравнению с группами наземных контролей. Тем не менее эта индукция не была достаточной для предотвращения повреждений, вызванных окислительным стрессом [61].

Развитие «космической анемии», долевого увеличения в крови космонавтов необратимых форм эритроцитов (стоматоцитов, книзоцитов, сфероцитов) подтверждено многочисленными исследованиями предшествующих декад [59, 60, 63, 64].

Кислородная емкость крови практически полностью определяется количеством эритроцитов (и гемоглобина в них), а также его сродством к кислороду, а объем кислорода, растворенного в крови, составляет около 1 % всего переносимого количества. В покое кровь, проходя через тканевые капилляры большого круга, оставляет в тканях лишь 5–6 см³ кислорода (на 100 мл крови), или 25–30 % от всего доставленного гемоглобином объема [65]. Дальше, в клетки, кислород диффундирует по градиенту концентрации. Анализ всей этой цепочки событий и их изменений во время КП, а также результаты некоторых физиологических исследований во время полета и в послеполетный период, позволяют сделать предположение, что в ткани в условиях невесомости доставляется, скорее всего, меньше кислорода, чем в покое на Земле. Следовательно, хорошо документированный оксидативный стресс в клетках в условиях микрогравитации развивается при уменьшенном напряжении кислорода в интерстициальной жидкости.

Состояние эритропоэза в космическом полете

Снижение массы эритроцитов постоянно отмечается после кратковременных и длительных КП [60, 66–69]. Скорость снижения массы эритроцитов немного превышает 1 % в день, потеря составляет около 10–15 % уже после 2-недельных КП [70, 71]. Снижение массы эритроцитов является многофакторным процессом. В числе объяснений феномена фигурируют: избирательное разрушение самых молодых циркулирующих эритроцитов в процессе «неоцитолита» [71, 72]; морфофункциональные изменения эритроцитов и их мембран, в том числе усиление процессов перекисного окисления

липидов (ПОЛ) [64]. Одним из последствий разрушения эритроцитов является последующее высвобождение железа из этих клеток в депонирующий железо белок. Другая причина снижения массы эритроцитов заключается в том, что во время КП эритропоэз подавляется. Так, эффекты КП *in vitro* на пролиферацию и дифференцировку кровяных клеток были исследованы во время КП «Шаттлов» STS-63 (Discovery) и STS-69 (Endeavour). Клетки-предшественники костного мозга CD34+ культивировали в жидкой суспензионной культуре и на поддерживающих гемопоэтических стромальных клетках с использованием специальных модулей. Полетные культуры экспонировали в условиях микрогравитации в течение 8–10 дней, используя для сравнения наземный контроль. Показано, что общее количество клеток наземного контроля увеличилось в 41,0–65,5 раза, а общее число клеток полетной культуры – лишь в 10,1–17,5 раза (снижение на 57–84 %). При сравнении наземного контроля и культур, экспонированных в микрогравитации по содержанию клеток-предшественников, установлено значительное ингибирование миелоидного и эритроидного ростков. При этом экспонированные в полете культуры продемонстрировали ускоренное созревание/дифференцировку в направлении макрофагов. Эти данные указывают на то, что КП оказывает непосредственное влияние на пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников и что специфические аспекты гемопоэза *in vitro*, в частности эритропоэза, включают компоненты, чувствительные к гравитации [73].

В отличие от результатов КП, хотя масса эритроцитов уменьшалась во время постельного режима [74–76], изменения в уровне сывороточного ферритина (SF) в этих условиях наблюдаются не постоянно. Тем не менее сниженная концентрация ферритина в сыворотке была обнаружена при 60–90-суточной АНОГ [77], а также в рекордном по продолжительности 370-суточном эксперименте, выполненном с участием 10 здоровых добровольцев в Институте медико-биологических проблем РАН [76]. Эти изменения позволили предположить, что снижение массы эритроцитов в АНОГ связано, скорее, с подавлением эритропоэза, а не с активацией разрушения эритроцитов. В самом деле, с одной стороны, в АНОГ происходит статистически значимое подавление уровней эритропоэтина, гликопротеинового цитокина, который стимулирует эритропоэз в костном мозге [78, 79]. С другой стороны, в 21-суточной АНОГ не отмечалось изменений в маркерах гемолиза и концентрации фекального уробилиногена по сравнению с исходным уровнем [75]. Во время 30-суточной АНОГ значительных изменений в состоянии обмена железа или регулирующих гормональных механизмах не выявлялось

[80]. По-видимому, хотя постельный режим является ценной наземной моделью физиологических эффектов КП у человека, он не может имитировать сложность и уникальность эффектов космического полета во всех системах организма.

Особенности обмена железа в космическом полете

Современное понимание механизмов скелетной и мышечной атрофии под действием микрогравитации – это, по сути, выяснение путей трансформации физических сигналов при механической разгрузке в процессы молекулярной передачи сигналов, которые вызывают потерю кальция в костях, несущих в норме весовую нагрузку, и деградацию миофибрилл в антигравитационной мускулатуре, с последующей значительной, и зависящей от длительности КП, потерей костной и мышечной массы [81, 82]. Однако влиянию определенных изменений немеханических факторов, таких, как метаболизм железа и нарушение редокс-гомеостаза, уделяется недостаточно внимания.

Железо является микроэлементом, который играет важную роль в физиологии и биохимии человека, таких процессах, как транспорт электронов, связывание с кислородом, и является ко-фактором сотен ферментов [83]. Железо – это высокопереходный металл, который способен мощно катализировать образование АФК [84]. В эксперименте у мышей, перегруженных железом, регистрировали увеличение продукции АФК и активацию резорбции кости, что приводило к нарушению ее структуры и свойств как материала и в конечном итоге к потере кости [85]. *In vitro* избыток железа ингибировал пролиферацию, дифференцировку и активность остеобластов [86], но стимулировал дифференцировку остеокластов и активность резорбции кости, ускоряя выработку АФК [87].

Данные полетных и модельных экспериментов (наземных аналогов микрогравитации) показали увеличение уровней железа и окислительного повреждения, и эти изменения были тесно связаны с негативными последствиями космической среды на опорно-двигательный аппарат млекопитающих. Концентрация сывороточного ферритина, показатель накопления железа, увеличивалась во время/после как кратковременных, так и длительных КП [69, 88]. Повышенный уровень ферритина в сыворотке крови положительно коррелировал с увеличением маркеров окислительного стресса и снижением минеральной плотности кости (МПК) у космонавтов во время длительного КП на МКС [88]. Во время АНОГ, у добровольцев были обнаружены увеличение запасов железа и уровней маркеров окислительного стресса, что сопровождалось повреждением костей [77, 89]. В классической модели имитации эффектов микрогравитации у грызунов (вывешивание, HLU), было показано, что потеря костной ткани у мышей

была связана в том числе с перегрузкой железом. В связи с этим стоит предположить участие в данном процессе железоиндуцированной продукции АФК [90, 91], что свидетельствуют о рискованной роли перегрузки железом и окислительного повреждения в регуляции костной и мышечной массы в условиях действия факторов КП.

Ферритин, железосодержащий белок, является основным белком, депонирующим железо в организме [92]. Наблюдения в краткосрочных (недельных) и среднесрочных (на протяжении месяца) КП показывают увеличение концентрации сывороточного ферритина (SF) у космонавтов [77, 93]. Обобщенные данные, полученные в ходе длительных КП с 23 космонавтами, показали, что концентрации SF у женщин и мужчин были увеличены примерно на 220 и 70 % соответственно уже на 15-й день полета [88]. Более того, концентрация растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) уменьшалась в КП, что свидетельствует о том, что в этих условиях транспортируется меньше железа [88, 93]. Эти данные привлекли особое внимание, поскольку избыток железа в тканях может негативно сказаться на метаболизме костей и мышц, нарушить иммунную функцию и повысить чувствительность к радиационному повреждению [85, 94]. И хотя влияние условий КП на метаболизм железа было подтверждено, механизм, способствующий такому регулированию, остается неизученным. Тем не менее нам нужно понимать, откуда поступает это повышенное количество железа.

В организме человека содержится 3–5 г железа и примерно 65–75 % его общего количества связано с гемоглобином эритроцитов [95]. Следовательно, изменения в метаболизме железа тесно связаны с гематологическими изменениями в КП. В экспериментальной модели с вывешиванием лабораторных животных [96], подобно данным КП, повышенные уровни SF были также обнаружены у мышей [90]. Избыток железа в основном накапливался в гепатоцитах печени и ретикулоэндотелиальных макрофагах селезенки [97].

Железо и его производные, такие, как гем или кластеры железо-сера (Fe-S), имеют важное значение для функции ферментов, продуцирующих АФК, и включаются в них, в том числе в никотин-амид-аденин-динуклеотидфосфатгидрид (NADPH)-оксидазы, липоксигеназы (LOX), ксантиноксидазу, ферменты цитохрома P450 и субъединицы митохондриальной цепи транспорта электронов [84]. Железо также находится в активном сайте каталазы, H_2O_2 -разлагающего фермента, обнаруженного в пероксисомах.

Redox-гомеостаз в космическом полете

Нарушение redox-гомеостаза, выраженное как оксидативный стресс в клетках, тканях

организма человека и животных непосредственно в КП подтверждается множеством авторов [98–101]. Показано, что окислительно-восстановительный статус был нарушен во время и/или после КП у российских космонавтов. Маркеры окислительного повреждения, 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG) и 8-изопростагландин F2 α (8-изо-PGF2 α) в моче, измерялись во время и после КП на ОС «Мир». Изопростаны, 8-OHdG и 8-изо-PGF2 α , являются маркерами окислительного повреждения ДНК и липидов мембран соответственно. Экскреция изопростана была снижена с мочой во время полета, но возросла после полета. Уровень 8-OHdG не изменился в полете, но увеличился после полета. Эти изменения, возможно, происходили из-за снижения потребления энергии в полете [99]. Ослабленная антиоксидантная защита является возможным механизмом повышенного уровня окислительного стресса после полета. Экспрессия антиоксидантных генов, в том числе супероксиддисмутазы Mn (Mn-SOD), Cu-Zn-SOD, kelch-подобного ECH-ассоциированного белка 1 (KEAP1), глутатионпероксидазы 4 (GPX4) и регулятора ядерного фактора, связанного с эритроидным фактором 2 (NRF2), были значительно уменьшены в образцах волос у космонавтов, которые совершили 6-месячный КП на МКС [100]. Исследование состояния окислительного стресса у 12 российских космонавтов показало увеличение производства оксида азота и супероксида в гранулоцитах, повышение активности супероксиддисмутазы (SOD) и окисления глутатиона (GSH) в эритроцитах, а также значительное снижение уровней липофильных антиоксидантов в плазме/лейкоцитах после КП [101]. В исследовании 23 членов космических экипажей, участвующих в миссиях продолжительностью 50–247 сут показано, что повышение SF положительно коррелирует с маркерами окислительного стресса 8-OHdG и 8-iso-PGF2 α [88].

В полетных группах животных также выявляются изменения в показателях окислительного стресса по сравнению с наземным контролем. Благодаря анализу эритроцитов у мышей, экспонированных в длительном КП, удалось показать, что продукты перекисного окисления липидов были увеличены, а антиоксидантная защита индуцирована с увеличением содержания GSH по сравнению с наземным контролем [61]. Тем не менее усиление антиоксидантной защиты не было достаточным для предотвращения повреждений от окислительного стресса. Самок мышей C57BL/6 экспонировали в течение 13 сут на космическом корабле «Атлантис» (STS-135), а образцы кожи отбирали для генного и метаболического биохимического анализа. Данные иллюстрируют, что КП вызывает изменение биологического и метаболического гомеостаза вследствие увеличения регуляции продукции АФК, клеточных антиоксидантов и ремоделирования тканей

[102]. У мышей, экспонированных в КП в течение 13,5 сут, отмечены пониженные уровни глутатиона, что указывает на нарушения в окислительной защите. Был выполнен интегрированный анализ наборов метаболомных и транскриптомных данных от мышей, находившихся на борту космического челнока «Атлантис». Анализ обогащения метаболитов и наборов генов показал значительные изменения путей, связанных с метаболизмом глицерофосфолипидов и сфинголипидов.

У самцов мышей C57BL/6 в том же 13-суточном эксперименте на STS-135 гистологически было подтверждено окислительное повреждение сетчатки глаза [103]. У крыс кратковременный КП (6 сут) способствовал экспрессии генов редокс-ферментов, связанных с митохондриями сердца, что предполагает возможную реакцию на стресс и/или изменения энергетического обмена. Космический полет увеличил экспрессию антиоксидантных генов и маркеров окислительного повреждения в печени крыс [104]. Кроме того, после 8-суточного полета на STS-63 у самцов крыс наблюдалось снижение общего уровня GSH и активности CuZnSOD, GSH-редуктазы, GSH-сератрансферазы и каталазы в печени [105].

Два исследования, в которых образцы волосяных фолликулов, собранные после полета у членов экипажа МКС, показали снижение экспрессии многочисленных антиоксидантных генов [106], а также снижение циркулирующих антиоксидантов в сыворотке крови [107]. Другие результаты свидетельствуют об увеличении активности перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов человека [108], аномальной транскрипции генов, участвующих в метаболизме АФК, а также в антиоксидантных системах и клеточном ответе на окислительный стресс [1].

Исследователями рассматривается гипотеза, по которой окислительно-восстановительный дисбаланс, приводящий к активации протеолиза и массивному окислению белков, усугубляет атрофию мышц [109]; однако причинная роль дисбаланса не была строго документирована, а использование антиоксидантов не дало эффекта уменьшения атрофии [110–113]. Необходимо помнить, что окислительный стресс редко возникает изолированно. Любое воздействие, приводящее к окислительному стрессу, может также вызывать другие формы клеточного стресса, например, стресс эндоплазматического ретикулаума (ER), и может нарушать другие связанные сигнальные пути [41].

Окислительные посттрансляционные модификации белков, вызванные факторами космического полета

При окислительном стрессе повреждению могут подвергаться основные клеточные компоненты – ДНК, липиды, белки. Окислительные модификации

белков чаще всего трактуют как изменения, связанные с нарушением или утратой ими своих функций. В нашем недавнем исследовании [114] методами протеомики была изучена частота окислительных посттрансляционных модификаций в белках плазмы крови, полученной от российских участников полетов на МКС.

Было показано, что рост уровня окислительных модификации белков после полета был характерен для большинства из протеинов анализируемой выборки. Так, для 30 белков (из 131 с посттрансляционными модификациями) это увеличение было в 2 и более раз по отношению к существовавшему уровню до полета, и еще у 23 белков оксигенация выявлялась исключительно в образцах крови, полученной от космонавтов после полета, но не присутствовала у тех же протеинов, выявленных в фоновых образцах. В то же время уровень окисления лишь 26 белков крови после совершенного космонавтами полета оставался на том же уровне, что и перед стартом. Большинство окислительных модификаций происходило по серосодержащим аминокислотным остаткам белков. Отмечено, что 106 белков из общего списка тех, которые были выявлены с посттрансляционными модификациями, принадлежат к совокупности протеинов, функционирующих во внеклеточной жидкости (с FDR 7.33e-81). По существу, это тесно взаимодействующий комплекс высоко- и среднекопийных белков, обеспечивающих гемостаз, регуляцию каскада комплемента, метаболизма внеклеточного матрикса, липидов, активности протеаз и их ингибиторов, иммунные функции [115–121], а также контролирующей воспаление [122].

Таким образом, после КП в крови человека обнаруживается повышенное число окисленных белков внеклеточной жидкости, выполняющих в ней функции гемостаза, регуляции системы комплемента, контроля провоспалительной активности. Анализ данных свидетельствует, что рост окислительных ПТМ-белков этих групп белков выражено влияет на их функциональные свойства. Так, окислительные модификации фибриногена (в том числе по метионину) несут последствия этих модификаций не только для структуры белка, но и для способности образовывать фибрин и связанные с этим изменения в структуре фибрина, его вязкоупругие и биохимические свойства. Специфической обратной оксигенации ряда белков по остатку метионина приписывают роль сенсора редокс-состояния при сосудистых заболеваниях и тромбозах. Ряд белков с чувствительными к окислению остатками метионина, включая аполипопротеин А-I, тромбомодулин, фактор Виллебранда, после оксигенации способствуют увеличению риска развития сосудистых заболеваний и тромбозов. Окисленные фосфолипиды остаются секвестрированными в стенке

сосуда, потенцируя атеросклеротические изменения [123].

Достижения в области системной биологии обеспечивают улучшенную интерпретацию молекулярных сигнатур и сетей, которые модифицируются в клетках человека микрогравитацией и окислительным стрессом [124], подчеркивая тесную связь между окислительным фосфорилированием/дыхательным электронным транспортом, убиквитин-протеасомной системой и нейродегенеративными изменениями (такими, как, например, при болезни Альцгеймера).

Одна из гипотез содержит положение о подобии между метаболической трансформацией, индуцируемой микрогравитацией, и нормальным процессом старения [125]. Недавно несколько исследований продемонстрировали связь между повышенным окислительным стрессом и ускоренным старением гепатоцитов, выраженным как стеатоз, на фоне дисфункции митохондрий [105, 126]. Эта ассоциированная со старением митохондриальная дисфункция является регулируемым процессом, управляемым передачей сигналов через p21 и через p38 митогенактивируемую протеинкиназу (МАРК), обе из которых, как обнаружено в полетных группах животных, активируются в КП [127]. Такие изменения действительно схожи с теми, которые происходят во время старения или при патологиях, связанных с развитием метаболического синдрома.

По мнению K.R. Jonscher et al. (2016), сценарий ухудшения контроля метаболизма в клетке при старении представляется следующим. SIRT3 (NAD⁺-зависимая протеин-деацетилаза) регулирует множество путей, вовлеченных в производство энергии и АФК в клетке. Некоторые митохондриальные метаболические процессы, активируемые SIRT3, включают прямое деацетилирование ацетил-КоА-синтетазы (AceCS2), обусловленное метаболизмом ацетата, цикл TCA – через прямое деацетилирование SDH и продукцию АФК, индуцированную непосредственным ацетилированием комплексов I, II и III дыхательной цепи. Все это приводит к некомпенсированному увеличению продукции АФК, повреждающих важные компоненты клетки [128].

Направленность кислород-зависимого адаптационного процесса во время космического полета

Можно сделать вывод, что окислительный стресс в КП развивается как полиэтиологический феномен, имеющий многообразные последствия, если иметь в виду функциональное разнообразие тканей, в которых он развивается и его регуляторное влияние на их функции. В земных условиях описаны как возможность, так и механизмы развития окислительного стресса в клетках в условиях хронической тканевой гипоксии. Взаимодействие отклонений

redox-гомеостаза и многочисленных механизмов «гомеостатической O₂-чувствительной системы» [129] в условиях гравитации на Земле также известны. Это кардиореспираторные рефлексy, активация эритропоэза, ремоделирование сосудов и ангиогенез [130]. Также описаны гены, транскрипция с которых обеспечивает активацию на всех этапах синтеза гемоглобина в эритроидных клетках-предшественниках. Показано, что транскрипционные факторы семейства HIFs действуют как главные регуляторы, которые координируют активацию экспрессии большого числа генов, кодирующих белки, которые опосредуют усиление эритропоэза [131–137]. Следовательно, оказываются задействованы несколько генов, координированное считывание с которых необходимо для одного физиологического ответа – повышения активности эритропоэза и тем самым увеличения доступности кислорода для тканей/клеток.

Однако в условиях микрогравитации реализация одного из основных механизмов «гомеостатической O₂-чувствительной системы» – активации эритропоэза – не обнаруживается, более того, наблюдается угнетение эритропоэза.

Попытаемся восстановить временную последовательность известных эффектов длительного пребывания человека в космическом пространстве на околоземной орбите, относящихся к механизмам кислород-зависимой адаптации. Отметим при этом, что последовательные или развивающиеся один за другим феномены не обязательно связаны причинно-следственной связью. Скорее всего, эта связь более сложного характера. На самых ранних этапах резко снижается потребление доставляемого кровью кислорода в мышцах, которые испытывают уменьшение рабочей нагрузки. Влияние этих пертурбаций в мышечной ткани на весь организм огромно, так как мышечная ткань по относительной массе и по занимаемому месту в основном обмене организма удерживает первенство. В мышечной клетке может развиваться относительная гипероксия. Потребление O₂ митохондриями и продукция АТФ должны быть снижены, риск развития нарушений REDOX-равновесия возрастает. В эксперименте на лабораторных животных показано, что в модельных условиях в постуральных мышцах уже на 3–5-е сутки регистрируются признаки метаболического перехода с липидных на углеводные субстраты энергопродукции, что снижает продукцию макроэргов (и потребление митохондриями кислорода). Значимых изменений в объеме доставки кислорода в ткани, как и в активности эритропоэза в костном мозге, на этом этапе нет. Масса циркулирующих эритроцитов снижается очень медленно, как результат нескольких различных по своей этиологии процессов [70, 71, 76]. На самом раннем этапе самые молодые эритроциты разрушаются,

высвобождая гем (от которого затем отщепляется железо) в процессе гемолиза. За гемолиз, по-видимому, в наибольшей степени ответственна композиция мембран эритроцитов, становящихся «хрупкими» под влиянием оксидативного стресса, а высвобождающееся из гема железо его потенцирует. Высвобождаемый из гема в терминальном сосудистом русле кислород проникает в клетки тканей путем простой диффузии, т.е. по градиенту концентрации между внеклеточной средой и цитозолем. Если в клетке формируется увеличение его концентрации (вследствие неиспользования митохондриями), градиент уменьшится и меньшая часть доставленного эритроцитами кислорода из них высвободится. То есть артерио-венозная разница по кислороду снизится. Будет ли это служить сигналом для угнетения эритропоэза? Мы не нашли соответствующих данных.

На поздних этапах адаптации организма человека к условиям КП (о которых мы в большинстве случаев судим по исследованиям непосредственно после возвращения космонавтов на Землю) регистрируется обширный ансамбль признаков адаптивного, восстанавливаемого пребыванием в земных условиях, состояния кислород-зависимых механизмов. А именно функции внешнего дыхания значимо не изменены. В мышцах произошла замена волокон, эффективно использующих липиды как субстрат для продукции макроэргов, на таковые, зависящие от углеводных субстратов. Потребность клеточного метаболизма в кислороде остается низкой. Redox-состояние клеток, в том числе циркулирующих эритроцитов, характеризуется слабостью антиоксидантной защиты и АФК-зависимыми повреждениями липидов, белков и, возможно, ДНК. Увеличено число белков с посттрансляционными окислительными модификациями. Через месяцы КП гемопоэз оказывается значимо угнетенным, и медленно возвращается в нормальное состояние после окончания полета. При этом циркулирующие, в меньшем числе, чем до полета, эритроциты представлены предшественниками зрелых эритроцитов, т.е. формами, свойственными незавершенному эритропоэзу. Эти клетки неэффективно отдают кислород в терминальном сосудистом русле, так как имеют к нему повышенное сродство. Все это, суммарно, складывается в картину адаптации, направленной на системное снижение доставки кислорода в ткани (к клеткам). Очевидно, в будущем следует направленно исследовать механизмы, посредством которых уклонение от неадекватно доставляемого кислорода позволяет клеткам организма, во время его жизнедеятельности в космосе, подключить системные реакции. В конце XX в. выполнялись исследования на здоровых добровольцах с дыханием гипоксическими смесями, показавшие их протекторный эффект [138]. В то же время экспериментальные

исследования с участием космонавтов во время КП [139] показывали быстрое снижение ответа на гипоксический стимул, что свидетельствует о том, что микрогравитация снижает респираторную реакцию человека на гипоксию вслед за изменением артериального давления на уровне аорты и каротидных синусов.

Мы полагаем, что на системном уровне, для объяснения феноменов и механизмов кислород-зависимой адаптации, происходящей под действием факторов микрогравитации, должны быть рассмотрены различные гипотезы. На данном этапе изучения проблемы они адресуются отдельным компонентам гомеостатической O₂-чувствительной системы. Сейчас соответствующие данные (хемотрецепция гломусных клеток каротидных телец, механизмов подавления эритропоэза, связи их с метаболизмом костной ткани – под действием микрогравитации и радиации) фрагментарны и не обладают объяснительной силой на системном уровне. Аналогично адаптации системы обмена кальция в микрогравитации, данных, полученных в эксперименте на ОС «Мир», где была показана адаптация, комплексно, всех звеньев системы (всасывания кальция в кишечнике, обмена между внеклеточной жидкостью и депо, выведения из организма) [140], а также адаптации, также целиком, регуляторной системы глюкокортикоидов и их рецепторов, системы стероидогенеза [141] можно полагать, что кислородочувствительная система также целиком, комплексно, адаптируется к условиям жизни человека на борту космических объектов. Очевидно, что в будущем убедительные данные позволят построить представление о долгосрочной адаптации организма человека к комплексу факторов КП на системном уровне.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН, тема 65.3.

Список литературы

1. Tauber S., Christoffel S., Thiel C.S., Ullrich O. Transcriptional homeostasis of oxidative stress-related pathways in altered gravity // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Sep 18. V. 19 (9). PII: E2814. DOI: 10.3390/ijms19092814.
2. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011. V. 25. P. 287–299. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
3. Gregersen N., Bross P. Protein misfolding and cellular stress: An overview // *Methods Mol. Biol.* 2010. V. 648. P. 3–23. DOI: 10.1007/978-1-60761-756-3_1.
4. Geiszt M. NADPH oxidases: New kids on the block // *Cardiovasc. Res.* 2006. V. 71. P. 289–299. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.05.004.

5. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. Мембранная биоэнергетика. М., 2010.
Skulachev V.P., Bogachev A.V., Kasparinsky F.O. Membrane bioenergy. Moscow, 2010.
6. Santore M., McClintock D., Lee V. et al. Anoxia-induced apoptosis occurs through a mitochondria-dependent pathway in lung epithelial cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002. V. 282. P. L727–L734. DOI: 10.1152/ajplung.00281.2001.
7. Solaini G., Baracca A., Lenaz G., Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. V. 1797. P. 1171–1177. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.02.011.
8. Grigoriev A.I. Summing-up cosmonaut participation in long-term space flights // *Adv. Space Res.* 1992. V. 12 (1). P. 323–328. DOI: 10.1016/0273-1177(92)90300-m.PMID: 11536974 Review.
9. Blaber E.A., Pecauc M.J., Jonscher K.R. Spaceflight activates autophagy programs and the proteasome in mouse liver // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. P. 2062. DOI: 10.3390/ijms18102062.
10. Anselm V., Novikova S., Zgoda V. Re-adaption on Earth after spaceflights affects the mouse liver // *Proteome. Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. P. 1763. DOI: 10.3390/ijms18081763.
11. Goodwin T.J., Christofidou-Solomidou M. Oxidative stress and space biology: an organ-based // *Approach. Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 959. DOI: 10.3390/ijms19040959.
12. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology: the immune system in health and disease // *The front line of host defense.* 5th ed. N.Y., 2001.
13. Kuschel A., Simon P., Tug S. Functional regulation of HIF-1 α under normoxia – is there more than post-translational regulation? // *J. Cell Physiol.* 2012. V. 227. P. 514–524.
14. Allan E.R., Taylor P., Balce D.R. et al. NADPH oxidase modifies patterns of MHC class II restricted epitopic repertoires through redox control of antigen processing // *J. Immunol.* 2014. V. 192. 4989e5001. DOI: 10.4049/jimmunol.1302896.
15. Chen F., Li X., Aquadro E. et al. Inhibition of histone deacetylase reduces transcription of NADPH oxidases and ROS production and ameliorates pulmonary arterial hypertension // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. V. 99. P. 167–178. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.003.
16. Kim H., Jung Y., Shin B.S. et al. Redox regulation of lipopolysaccharide-mediated sulfiredoxin induction, which depends on both AP-1 and Nrf2 // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 34419–34428. DOI: 10.1074/jbc.M110.126839.
17. Morgan M.J., Liu Z.G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling // *Cell Res.* 2011. V. 21. P. 103–115. DOI: 10.1038/cr.2010.178.
18. Weigert A., von Knethen A., Fuhrmann D. et al. Redox-signals and macrophage biology // *Mol. Aspects Med.* 2018. V. 63. P. 70–87. DOI: 10.1016/j.mam.2018.01.003.
19. Forman H.J., Torres M. Signaling by the respiratory burst in macrophages // *IUBMB Life.* 2001. V. 51. P. 365–371.
20. Segal A.W., Peters T.J. Characterization of the enzyme defect in chronic granulomatous disease // *Lancet.* 1976. V. 1. P. 1363–1365. DOI: 10.1016/S0140-6736(76)93021-X.
21. Johannes V., Thiel C.S., Tauber S. et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and genes of related pathways in altered gravity // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Jan. V. 20 (2). P. 436.
22. Taylor C.T., Cummins E.P. The role of NF- κ B in hypoxia-induced gene expression // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1177. P. 178–184.
23. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors: Mediators of cancer progression and targets for cancer therapy // *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. V. 33. P. 207–214. DOI: 10.1016/j.tips.2012.01.005.
24. Riboldi E., Porta C., Morlacchi S. et al. Hypoxia-mediated regulation of macrophage functions in pathophysiology // *Int. Immunol.* 2013. V. 25. P. 67–75. DOI: 10.1093/intimm/dxs110.
25. Acker H. The oxygen sensing signal cascade under the influence of reactive oxygen species // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005. Dec 29. V. 360 (1464) P. 2201–2210.
26. Ullrich V., Schildknecht S. Sensing hypoxia by mitochondria: a unifying hypothesis involving S-nitrosation // *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Jan 10. V. 20 (2). P. 325–338. Epub 2012 Sep 11.
27. Streller T., Huckstorf C., Pfeiffer C., Acker H. Unusual cytochrome a592 with low PO₂ affinity correlates as putative oxygen sensor with rat carotid body chemoreceptor discharge // *FASEB J.* 2002. Aug. V. 16 (10). P. 1277–1279. Epub 2002 Jun 21.
28. Jones R.D., Hancock J.T., Morice A.H. NADPH oxidase: a universal oxygen sensor? // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. V. 29. P. 416–424.
29. Görlach A., Berchner-Pfannschmidt U., Wotzlaw C. et al. Reactive oxygen species modulate HIF-1 mediated PAI-1 expression: involvement of the GTPase Rac1 // *Thromb. Haemostasis.* 2003. V. 89. P. 926–935.
30. Hirsilä M., Koivunen P., Gunzler V. et al. Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 30772–30780.
31. Lando D., Pongratz I., Poellinger L., Whitelaw M.L. A redox mechanism controls differential DNA binding activities of hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α and the HIF-like factor // *J. Biol. Chem.* 2000. Feb 18. V. 275 (7). P. 4618–4627.
32. Yamashita K., Discher D.J., Hu J. et al. Molecular regulation of the endothelin-1 gene by hypoxia. Contributions of hypoxia-inducible factor-1, activator protein-1, GATA-2, AND p300/CBP // *J. Biol. Chem.* 2001. Apr 20. V. 276 (16). P. 12645–12653.
33. Ruas J.L., Poellinger L., Pereira T. Role of CBP in regulating HIF-1-mediated activation of transcription // *J. Cell Sci.* 2005. Jan 15. V. 118 (Pt 2). P. 301–311.
34. Welsh S.J., Williams R.R., Birmingham A. et al. The thioredoxin redox inhibitors 1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide and pleurotin inhibit hypoxia-induced factor 1 α and vascular endothelial growth factor formation // *Mol. Cancer Ther.* 2003. V. 2. P. 235–243.
35. Acker T., Acker H. Cellular oxygen sensing need in CNS function: physiological and pathological implications [Review] // *J. Exp. Biol.* 2004. V. 207. P. 3171–3188.

36. Berchner-Pfannschmidt U., Tug S., Kirsch M., Fandrey J. Oxygen-sensing under the influence of nitric oxide // *J. Cell Signal.* 2010. Mar. V. 22 (3). P. 349–356.
37. Berchner-Pfannschmidt U., Wotzlaw C., Merten E. et al. Visualization of the three-dimensional organization of hypoxia-inducible factor-1 alpha and interacting cofactors in subnuclear structures // *Biol. Chem.* 2004. V. 385. P. 231–237.
38. Dery M.A.C., Michaud M.D., Richard D.E. Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and non-hypoxic activators // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. V. 37. P. 535–540.
39. Siso G., Cerdán M.E. *Kluyveromyces lactis*: a suitable yeast model to study cellular defense mechanisms against hypoxia-induced oxidative stress // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2012. P. 634–674. DOI: 10.1155/2012/634674.
40. Garbarino V.R., Orr M.E., Rodriguez K.A., Buffenstein R. Mechanisms of oxidative stress resistance in the brain: Lessons learned from hypoxia tolerant extremophilic vertebrates // *Arch. Biochem. Biophys.* 2015. Jun 15. V. 576. P. 8–16. DOI: 10.1016/j.abb.2015.01.029. Epub 2015 Apr 1.
41. Steller J.G., Alberts J.R., Ronca A.E. Oxidative stress as cause, consequence, or biomarker of altered female reproduction and development in the space environment // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Nov 23. V. 19 (12). PII: E3729. DOI: 10.3390/ijms19123729.
42. Kim E.K., Jang M., Song M.J. et al. Redox-mediated mechanism of chemoresistance in cancer cells // *Antioxidants (Basel)*. 2019. Oct 10. V. 8 (10).
43. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // *Cell Signal.* 2012. May. V. 24 (5). P. 981–990.
44. Muller F.L., Song W., Liu Y. et al. Absence of CuZn superoxide dismutase leads to elevated oxidative stress and acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. V. 40. P. 1993–2004. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.036.
45. Sharpe M.A., Robb S.J., Clark J.B. Nitric oxide and Fenton/Haber-Weiss chemistry: Nitric oxide is a potent antioxidant at physiological concentrations // *J. Neurochem.* 2003. V. 87. P. 386–394. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.02001.x.
46. Balasubramanian B., Pogożelski W.K., Tullius T.D. DNA strand breaking by the hydroxyl radical is governed by the accessible surface areas of the hydrogen atoms of the DNA backbone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. V. 95. P. 9738–9743. DOI: 10.1073/pnas.95.17.9738.
47. McElroy G., Chandel N. Mitochondria control acute and chronic responses to hypoxia // *Exp. Cell Res.* 2017. V. 356. P. 217–222. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.034.
48. Bell E., Chandel N. Genetics of mitochondrial electron transport chain in regulating oxygen sensing // *Methods Enzymol.* 2007. V. 435. P. 447–461. DOI: 10.1016/S00766879(07)350234.
49. Orr A., Vargas L., Turk C. et al. Suppressors of superoxide production from mitochondrial complex III // *Nat. Chem. Biol.* 2015. V. 11. P. 834–836. DOI: 10.1038/nchembio.1910.
50. Вётош А.Н. Внутриклеточные механизмы чувствительности к кислороду // *Биохимия.* 2020. Т. 85. Вып. 1. С. 49–63.
51. Vyotosh A.N. Intra cellular mechanisms of oxygen sensitivity // *Biokhimiya.* 2020. V. 85. Is. 1. P. 49–63.
52. Hamanaka R., Chandel N. Mitochondrial reactive oxygen species regulate hypoxic signaling // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2009. V. 21. P. 894–899. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.08.005.
53. Sabharwal S., Waypa G., Marks J., Schumacker P. Peroxiredoxin5 targeted to the mitochondrial intermembrane space attenuates hypoxia-induced reactive oxygen species signaling // *Biochem. J.* 2013. V. 456. P. 337–346. DOI: 10.1042/BJ20130740.
54. Murphy M. How mitochondria produce reactive oxygen species // *Biochem. J.* 2009. V. 417. P. 1–13. DOI: 10.1042/BJ20081386.
55. Murphy M., Holmgren A., Larsson N. et al. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species // *Cell Metab.* 2011. V. 13. P. 361–366. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.03.010.
56. Bell E., Chandel N. Mitochondrial oxygen sensing: regulation of hypoxia-inducible factor by mitochondrial generated reactive oxygen species // *Essays Biochem.* 2007. V. 43. P. 17–27. DOI: 10.1042/BSE0430017.
57. Баранов В.М. Физиологический анализ возможных причин гипоксемии в невесомости // *Физиология человека.* 2011. Т. 37. № 4. С. 72–78.
58. Baranov V.M. Physiological analysis of possible causes of hypoxemia in zero gravity // *Fiziologiya cheloveka.* 2011. V. 37. № 4. P. 72–78.
59. Баранов В.М. Газоэнергообмен человека в космическом полете и модельных исследованиях. М., 1993.
60. Baranov V.M. Gas-energy exchange of a person in space flight and model research. Moscow, 1993.
61. Григорьев А.И., Баранов В.М. Кардиоваскулярная система человека в условиях космического полета // *Вестник РАМН.* 2003. Т. 12. С. 41–45.
62. Grigor'ev A.I., Baranov V.M. Human cardiovascular system under the conditions of a space flight // *Vestnik RAMN.* 2003. V. 12. P. 41–45.
63. Иванова С.М., Ярлыкова Ю.В., Лабетская О.И. Влияние факторов космического полета на периферическую красную кровь человека // *Авиакосм. и экол. мед.* 1998. Т. 32. № 1. С. 35–40.
64. Ivanova S.M., Yarlykova Yu.V., Labetskaya O.I. Influence of space flight factors on human peripheral red blood // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina* 1998. V. 32. № 1. P. 35–40.
65. Ivanova S.M., Morukov B.V., Labetskaya O.I. et al. Red blood of cosmonauts during missions aboard the International space station (ISS) // *Hum. Physiol.* 2010. V. 36. P. 877–881. DOI: 10.1134/S0362119710070236.
66. Rizzo A.M., Corsetto P.A., Montorfano G. et al. Effects of long-term space flight on erythrocytes and oxidative stress of rodents // *PLoS ONE.* 2012. V. 7. e32361. DOI: 10.1371/journal.pone.0032361.
67. Voulgaridou G.P., Anestopoulos I., Franco R. et al. DNA damage induced by endogenous aldehydes: current state of knowledge // *Mutat Res.* 2011. Jun 3. V. 711 (1–2). P. 13–27.
68. Kimsey S.J., Burns L.S., Fisher C.L. Exp. № 1115 – special hematology. Effects dynamic changes in red cell shape

in response to the space flights // Proceedings of Skylab Life Science Symp. 1974. Aug. V. 11. P. 93–118.

64. *Иванова С.М.* Система крови в условиях космических полетов и после их завершения // Орбитальная станция «Мир» / А.И. Григорьев, ред. М., 2002. Т. 2. С. 159–184.

Ivanova S.M. The blood system during and after space flights // Orbital station «Mir» / A.I. Grigoriev, ed. Moscow, 2002. V. 2. P. 159–184.

65. *Самойлов В.О.* Медицинская биофизика. СПб., 2004.

Samoilov V.O. Medical biophysics. St. Petersburg, 2004.

66. *Udden M.M., Driscoll T.B., Pickett M. et al.* Decreased production of red blood cells in human subjects exposed to microgravity // J. Lab. Clin. Med. 1995. V. 125. P. 442–449.

67. *Lane H.W., Alfrey C.P., Driscoll T.B. et al.* Control of red blood cell mass during spaceflight // J. Gravit. Physiol. 1996. V. 3. P. 87–88.

68. *Xu K., Holubec K.V., Love J.E. et al.* Abnormal erythropoiesis in microgravity // Blood. 2004. V. 104. P. 3701.

69. *De Santo N.G., Cirillo M., Kirsch K.A. et al.* Anemia and erythropoietin in space flights // Semin. Nephrol. 2005. V. 25. P. 379–387. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2005.05.006.

70. *Smith S.M.* Red blood cell and iron metabolism during space flight // Nutrition. 2002. V. 18. P. 864–866. DOI: 10.1016/S0899-9007(02)00912-7.

71. *Leach C.S., Johnson P.C.* Influence of spaceflight on erythrokinetics in man // Science. 1984. V. 225. P. 216–218. DOI: 10.1126/science.6729477.

72. *Alfrey C.P., Rice L., Udden M.M., Driscoll T.B.* Neocytolysis: Physiological down-regulator of red-cell mass // Lancet. 1997. V. 349. P. 1389–1390. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09208-2.

73. *Davis T.A., Wiesmann W., Kidwell W. et al.* Effect of spaceflight on human stem cell hematopoiesis: suppression of erythropoiesis and myelopoiesis // J. Leukoc. Biol. 1996. V. 60. P. 69–76. DOI: 10.1002/jlb.60.1.69.

74. *Dunn C.D.R., Lange R.D., Kimzey S.L. et al.* Serum erythropoietin titers during prolonged bedrest; relevance to the «anaemia» of space flight // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1984. V. 52. P. 178–182. DOI: 10.1007/BF00433389.

75. *Trudel G., Uthoff H.K., Laneville O.* Hemolysis during and after 21 days of head-down-tilt bed rest // Physiol. Rep. 2017. V. 5. e13469. DOI: 10.14814/phy2.13469.

76. *Иванова С.М.* Гематологические исследования // Годичная антиортоstaticкая гипокинезия (АНОГ) – физиологическая модель межпланетного космического полета / А.И. Григорьев, И.Б. Козловская, ред. М., 2018. С. 210–234.

Ivanova S.M. Hematological studies // Annual antiorthostatic hypokinesia (ANOG) – a physiological model of interplanetary space flight / A.I. Grigoriev, I.B. Kozlovskaya, eds. Moscow, 2018. P. 210–234.

77. *Zwart S.R., Mathews Oliver S.A., Feserman J.V. et al.* Nutritional status assessment before, during, and after long-duration head-down bed rest // Aviat. Space Environ. Med. 2009. V. 80. P. 15–22. DOI: 10.3357/ASEM.BR07.2009.

78. *Ryan B.J., Goodrich J.A., Schmidt W.F. et al.* Haemoglobin mass alterations in healthy humans following four-day head-down tilt bed rest // Exp. Physiol. 2016. V. 101. P. 628–640. DOI: 10.1113/EP085665.

79. *Gunga H.C., Kirsch K., Baartz F. et al.* Erythropoietin under real and simulated microgravity conditions in humans // J. Appl. Physiol. 1996. V. 81. P. 761–773. DOI: 10.1152/jappl.1996.81.2.761.

80. *Morgan J.L., Zwart S.R., Heer M. et al.* Bone metabolism and nutritional status during 30-day head-down-tilt bed rest // J. Appl. Physiol. 2012. V. 113. P. 1519–1529. DOI: 10.1152/jappphysiol.01064.2012.

81. *Оганов В.С., Бакулин А.В.* Минеральный обмен. Состояние костной ткани // Орбитальная станция «Мир» / А.И. Григорьев, ред. М., 2002. Т. 2. С. 137–158.

Oganov V.S., Bakulin A.V. Mineral exchange. Bone tissue condition // Orbital station «Mir» / A.I. Grigoriev, ed. Moscow, 2002. V. 2. P. 137–158.

82. *Yang J., Zhang G., Dong D., Shang P.* Effects of iron overload and oxidative damage on the musculoskeletal system in the space environment: data from spaceflights and ground-based simulation models // Int. J. Mol. Sci. 2018. Sep 3. V. 19 (9). PII: E2608. DOI: 10.3390/ijms19092608.

83. *Crielaard B.J., Lammers T., Rivella S.* Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery // Nat. Rev. Drug Discov. 2017. V. 16. P. 400–423. DOI: 10.1038/nrd.2016.248.

84. *Dixon S.J., Stockwell B.R.* The role of iron and reactive oxygen species in cell death // Nat. Chem. Biol. 2014. V. 10. P. 9–17. DOI: 10.1038/nchembio.1416.

85. *Tsay J., Yang Z., Ross F.P. et al.* Bone loss caused by iron overload in a murine model: Importance of oxidative stress // Blood. 2010. V. 116. P. 2582–2589. DOI: 10.1182/blood-2009-12-260083.

86. *Tian Q., Wu S., Dai Z. et al.* Iron overload induced death of osteoblasts in vitro: Involvement of the mitochondrial apoptotic pathway // Peer J. 2016. V. 4. e2611. DOI: 10.7717/peerj.2611.

87. *Balogh E., Tolnai E., Nagy B. et al.* Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin // Biochim. Biophys. Acta. 2016. V. 1862. P. 1640–1649. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.06.003.

88. *Zwart S.R., Morgan J.L., Smith S.M.* Iron status and its relations with oxidative damage and bone loss during long-duration space flight on the international space station // Am. J. Clin. Nutr. 2013. V. 98. P. 217–223. DOI: 10.3945/ajcn.112.056465.

89. *Dalla Libera L., Ravara B., Gobbo V. et al.* A transient antioxidant stress response accompanies the onset of disuse atrophy in human skeletal muscle // J. Appl. Physiol. 2009. V. 107. P. 549–557. DOI: 10.1152/jappphysiol.00280.2009.

90. *Yang J., Meng X., Dong D. et al.* Iron overload involved in the enhancement of unloading-induced bone loss by hypomagnetic field // Bone. 2018. V. 114. P. 235–245. DOI: 10.1016/j.bone.2018.06.012.

91. *Morikawa D., Nojiri H., Saita Y. et al.* Cytoplasmic reactive oxygen species and sod1 regulate bone mass during

- mechanical unloading // *J. Bone Miner. Res.* 2013. V. 28. P. 2368–2380. DOI: 10.1002/jbmr.1981.
92. *Arosio P., Elia L., Poli M.* Ferritin, cellular iron storage and regulation // *IUBMB Life.* 2017. V. 69. P. 414–422. DOI: 10.1002/iub.1621.
93. *Smith S.M., Zwart S.R., Block G. et al.* The nutritional status of astronauts is altered after long-term space flight aboard the International space station // *J. Nutr.* 2005. V. 135. P. 437–443. DOI: 10.1093/jn/135.3.437.
94. *Reardon T.F., Allen D.G.* Iron injections in mice increase skeletal muscle iron content, induce oxidative stress and reduce exercise performance // *Exp. Physiol.* 2009. V. 94. P. 720–730. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.046045.
95. *Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B.* A red carpet for iron metabolism // *Cell.* 2017. V. 168. P. 344–361. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
96. *Morey-Holton E.R., Globus R.K.* Hindlimb unloading rodent model: Technical aspects // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. P. 1367–1377. DOI: 10.1152/jappphysiol.00969.2001.
97. *Andrews N.C.* Disorders of iron metabolism // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. P. 1986–1995. DOI: 10.1056/NEJM199912233412607.
98. *Tahimic C.G.T., Globus R.K.* Redox signaling and its impact on skeletal and vascular responses to spaceflight // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Oct 16. V. 18 (10). P. 2153. DOI: 10.3390/ijms18102153.
99. *Stein T., Leskiw M.* Oxidant damage during and after spaceflight // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 278. P. E37–E382. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.3.E375.
100. *Indo H.P., Majima H.J., Terada M. et al.* Changes in mitochondrial homeostasis and redox status in astronauts following long stays in space // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 39015. DOI: 10.1038/srep39015.
101. *De Luca C., Deeva I., Mariani S. et al.* Monitoring antioxidant defenses and free radical production in space-flight, aviation and railway engine operators, for the prevention and treatment of oxidative stress, immunological impairment, and pre-mature cell aging // *Toxicol. Ind. Health.* 2009. V. 25. P. 259–267. DOI: 10.1177/0748233709103032.
102. *Mao X., Pecauc M., Stodiek L. et al.* Biological and metabolic response in STS-135 space-flown mouse skin // *Free Radic. Res.* 2014. V. 48. P. 890–897. DOI: 10.3109/10715762.2014.920086.
103. *Michalopoulos G.K.* Advances in liver regeneration // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. V. 8. P. 897–907. DOI: 10.1586/17474124.2014.934358.
104. *Toshima T., Shirabe K., Fukuhara T. et al.* Suppression of autophagy during liver regeneration impairs energy charge and hepatocyte senescence in mice // *Hepatol.* 2014. V. 60. P. 290–300. DOI: 10.1002/hep.27140.
104. *Diehl A.M., Chute J.* Underlying potential: Cellular and molecular determinants of adult liver repair // *J. Clin. Investig.* 2013. V. 123. P. 1858–1860. DOI: 10.1172/JCI69966.
105. *Ogrodnik M., Miwa S., Tchkonja T. et al.* Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 15691. DOI: 10.1038/ncomms15691.
106. *Terada M., Seki M., Takahashi R. et al.* Effects of a closed space environment on gene expression in hair follicles of astronauts in the International space station // *PLoS One.* 2016. Mar 30. V. 11 (3). e0150801. DOI: 10.1371/journal.pone.0150801. eCollection 2016. Erratum in: *PLoS One.* 2016;11(5):e0156190.
107. *Stein T.P.* Space flight and oxidative stress // *Nutrition.* 2002. V. 18. P. 867–871. DOI: 10.1016/S0899-9007(02)00938-3.
108. *Markin A.A., Popova I.A., Vetrova E.G. et al.* Lipid peroxidation and activity of diagnostically significant enzymes in cosmonauts after flights of various durations // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 1997. V. 31. P. 14–18.
109. *Pellegrino M.A., Desaphy J.F., Brocca L. et al.* Redox homeostasis, oxidative stress and disuse muscle atrophy // *J. Physiol.* 2011. V. 589. P. 2147–2160. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.203232.
110. *Brocca L., Pellegrino M.A., Desaphy J.F. et al.* Is oxidative stress a cause or consequence of disuse muscle atrophy in mice? A proteomic approach in hindlimb-unloaded mice // *Exp. Physiol.* 2010. V. 95. P. 331–350. DOI: 10.1113/expphysiol.2009.050245.
111. *Desaphy J.F., Pierno S., Liantonio A. et al.* Antioxidant treatment of hindlimb-unloaded mouse counteracts fiber type transition but not atrophy of disused muscles // *Pharmacol. Res.* 2010. V. 61. P. 553–563. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.01.012.
112. *Ikemoto M., Okamura Y., Kano M. et al.* A relative high dose of vitamin E does not attenuate unweighting-induced oxidative stress and ubiquitination in rat skeletal muscle // *J. Physiol. Anthropol. Appl. Hum. Sci.* 2002. V. 21. P. 257–263. DOI: 10.2114/jpa.21.257.
113. *Koesterer T.J., Dodd S.L., Powers S.* Increased antioxidant capacity does not attenuate muscle atrophy caused by unweighting // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 93. P. 1959–1965. DOI: 10.1152/jappphysiol.00511.2002.
114. *Ларина И.М., Бржозовский А.Г., Носовский А.М. и др.* Посттрансляционные окислительные модификации белков плазмы крови космонавтов после продолжительного полета. Часть I. // *Физиология человека.* 2020. (в печати).
- Larina I.M., Brzhozovsky A.G., Nosovsky A.M. et al.* Post-translational oxidative modifications of blood plasma proteins of astronauts after a long flight. Part I // *Fiziologiya cheloveka.* 2020. (in press).
115. *Liang Y., Xie S.B., Wu C.H. et al.* Coagulation cascade and complement system in systemic lupus erythematosus // *Oncotarget.* 2017. V. 9. № 19. P. 14862–14881.
116. *Velez D.R., Fortunato S.J., Thorsen P. et al.* Preterm birth in Caucasians is associated with coagulation and inflammation pathway gene variants // *PLoS One.* 2008. V. 3. № 9. e3283.
117. *Okamoto T., Suzuki K.* The role of gap junction-mediated endothelial cell-cell interaction in the crosstalk between inflammation and blood coagulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 11. P. 2254.

118. *Manook M., Kwun J., Sacks S. et al.* Innate networking: Thrombotic microangiopathy, the activation of coagulation and complement in the sensitized kidney transplant recipient // *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2018. V. 32. № 3. P. 119–126.
119. *O'Dwyer D.N., Gurczynski S.J., Moore B.B.* Pulmonary immunity and extracellular matrix interactions // *Matrix Biol.* 2018. V. 73. P. 122–134.
120. *Murphy-Ullrich J.E., Sage E.H.* Revisiting the matricellular concept // *Matrix Biol.* 2014. V. 37. P. 1–14.
121. *Miraldi E.R., Sharfi H., Friedline R.H. et al.* Molecular network analysis of phosphotyrosine and lipid metabolism in hepatic PTP1b deletion mice // *Integr. Biol. (Camb)*. 2013. V. 5. № 7. P. 940–963.
122. *Posma J.J., Grover S.P., Hisada Y. et al.* Roles of coagulation proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in mouse models of inflammatory diseases // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. V. 39. № 1. P. 13–24.
123. *Ravandi A., Leibundgut G., Hung M.Y. et al.* Release and capture of bioactive oxidized phospholipids and oxidized cholesteryl esters during percutaneous coronary and peripheral arterial interventions in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 63. № 19. P. 1961–1971.
124. *Burns J., Manda G.* Metabolic pathways of the Warburg effect in health and disease: perspectives of choice, chain or chance // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. P. 2755.
125. *Biolo G., Heer M., Narici M., Strollo F.* Microgravity as a model of ageing // *Curr. Opin. in Clin. Nutr. and Metab. Care*. 2003. Jan. V. 6 (1). P. 31–40.
126. *Meikle P.J., Summers S.A.* Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. V. 13. P. 79–91. DOI: 10.1038/nrendo.2016.169.
127. *Haigis M.C., Deng C.X., Finley L.W. et al.* SIRT3 is a mitochondrial tumor suppressor: A scientific tale that connects aberrant cellular ROS, the Warburg effect, and carcinogenesis // *Cancer Res.* 2012. V. 72. P. 2468–2472. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3633.
128. *Jonscher K.R., Alfonso-Garcia A., Suhaimi J.L. et al.* Spaceflight activates lipotoxic pathways in mouse liver // *PLoS ONE*. 2016. V. 11. e0152877.
129. *Lu H., Samanta D., Xiang L. et al.* Chemotherapy triggers HIF-1-dependent glutathione synthesis and copper chelation that induces the breast cancer stem cell phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. P. 4600–4609.
130. *Samanta D., Semenza G.L.* Maintenance of redox homeostasis by hypoxia-inducible factors // *Redox Biol.* 2017. Oct. V. 13. P. 331–335. DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.022.
131. *Berra E., Roux D., Richard D.E., Pouyssegur J.* Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) escapes O₂-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm // *Eur. Mol. Biol. Organ. Rep.* 2001. V. 2. P. 615–620.
132. *Kaelin W.G., Jr, Ratcliffe P.J.* Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway // *Mol. Cell.* 2008. V. 30. P. 393–402.
133. *Lando D., Peet D.J., Gorman J.J. et al.* FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor // *Genes Dev.* 2002. V. 16. P. 1466–1471.
134. *Dayan F., Roux D., Brahimi-Horn M.C. et al.* The oxygen sensor factor-inhibiting hypoxia-inducible factor-1 controls expression of distinct genes through the bifunctional transcriptional character of hypoxia-inducible factor-1 α // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 3688–3698.
135. *Semenza G.L., Wang G.L.* A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // *Mol. Cell. Biol.* 1992. V. 12. P. 5447–5454.
136. *Zhang H., Bosch-Marce M., Shimoda L.A. et al.* Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 10892–10903.
137. *Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V.* HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia // *Cell Metab.* 2006. V. 3. P. 177–185.
138. *Lamb L.E.* Hypoxia – an anti-deconditioning factor for manned space flight // *Aerospace Med.* 1965. V. 36 (2). P. 97–100.
139. *Prisk G.K., Elliott A.R., West J.B.* Sustained microgravity reduces the human ventilatory response to hypoxia but not to hypercapnia // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000. Apr. V. 88. V. 4. P. 1421–1430. DOI: 10.1152/jap.2000.88.4.1421.
140. *Smith S.M., Wastney M.E., O'Brien K.O. et al.* Bone markers, calcium metabolism, and calcium kinetics during extended-duration space flight on the «Mir» space station // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Feb. V. 20 (2). P. 208–218. Epub 2004 Nov 8.
141. *Vorob'ev D.V., Larina I.M.* Glucocorticoid receptors in physiological states and in extreme conditions. Review // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1990. Nov-Dec. V. 24 (6). P. 4–11.

Поступила 01.10.2020

OXYGEN-DEPENDENT ADAPTATION PROCESSES IN THE HUMAN ORGANISM IN USUAL LIVING CONDITIONS AND DURING SPACE FLIGHT

Larina I.M., Buravkova L.B., Grigoriev A.I.

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

The review examines various parties of oxygen-dependent human adaptation to microgravity belonging to different levels of the integral system organization. Particular emphasis has been placed on the cellular sensing systems of immediate and chronic reactions to altered O₂ delivery. The authors

expound the key oxygen sensors and heterogeneity of the sensing mechanisms. They also concern themselves with the role of O₂ active forms and O₂-sensing elements developing in the spaceflight environment. The first post-flight evidence of an increase in frequency of oxidation post-translational modifications in proteins suggests a hypothesis about the

direction and systemic mechanisms of oxygen-dependent adaptation of the human organism to in microgravity.

Key words: oxygen-dependent adaptation, space flight.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 5–19.

УДК 612.017.2

ГИПОКСИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ И ТРЕНИРОВКА: ИСТОРИЧЕСКИЕ, БИМЕДИЦИНСКИЕ И СПОРТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А.

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

E-mail: rybnikovaea@infran.ru

Обзор посвящен феноменам гипоксической адаптации и тренировки. В краткой форме излагаются исторические этапы изучения процессов адаптации человека к гипоксии, а также применения гипоксической тренировки в медицине и спорте. Раскрывается вклад отечественной науки в развитие данного направления, обобщаются сведения литературы по механизмам гипоксической адаптации, моделям гипоксической тренировки и их эффективности. Обзор завершается обсуждением высокопотенциала применения гипоксических тренировок в спорте высоких достижений.

Ключевые слова: гипоксия, адаптация, гипоксическая тренировка, гипокситерапия, спорт.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 20–26.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-20-26

Адаптация к гипоксии чрезвычайно широко распространена среди живых существ, по-видимому являясь одной из самых эволюционно древних форм адаптации [1]. Понятие гипоксии как недостаточного снабжения тканей и клеток кислородом или нарушения его использования первоначально связывали только с патологическими состояниями [2, 3]. Однако эти представления претерпели значительную трансформацию, когда в конце XIX в. было показано, что состояние гипоксии может встречаться и при «естественной деятельности организма» [4].

Постепенно сформировался концептуальный переход к тому, что интерес к гипоксии имеет как физиологическое значение для понимания адаптационных изменений в ответ на действие внешнего гипоксического фактора, так и клиническое значение для изучения различных патофизиологических состояний, особенно кардио- и цереброваскулярных заболеваний. При этом адаптогенный потенциал гипоксии может быть успешно использован в терапевтических стратегиях профилактики, реабилитации и лечения [5, 6].

К истории изучения вопроса

Одно из первых письменных упоминаний гипокситерапии принадлежит Гиппократу, который

рекомендовал больным переезжать жить на умеренную высоту. Путешественник Марко Поло, описывая жителей Азии, также отмечал, что при болезни они идут в горы для выздоровления [7]. Переезд в горы можно отнести к частному случаю адаптации – акклиматизации, под которой понимается индивидуальная приспособительная реакция организма при длительном пребывании в определенных природно-климатических условиях. Продолжительность периода акклиматизации зависит от высоты горной местности, температурного режима и индивидуальных особенностей организма человека и может занимать от 7 до 25 дней. Более короткие периоды гипоксии (минуты-часы), чередующиеся с периодами нормоксии, называются периодической гипоксией. Этот вид гипоксии стал чаще встречаться по мере индустриального развития и освоения Земли. Прогресс воздухоплавания, авиации и космической отрасли, освоение высокогорных территорий для хозяйственной деятельности сыграли важную роль в необходимости тщательного изучения воздействия периодической гипоксии на человека.

С 1870 по 1878 г. французский зоолог и физиолог Поль Бэр (Paul Bert, 1833–1886) провел 670 экспериментов, связанных с физиологическими последствиями измененного атмосферного давления, изучая состояние воздухоплателей при полетах на воздушных шарах на разных высотах [8]. По результатам горной экспедиции 1911 г. и исследований в барокамере Джона Скотта Хэлдена (John Scott Haldane, 1892–1964), первоначально изучавшего декомпрессионную болезнь у глубоководных ныряльщиков, были разработаны костюмы для пилотов и рекомендации по улучшению адаптации к гипоксии [9]. В 1919 г. инженер-химик Гарольд Пирс (Harold Pierce) разработал барокамеру, оборудованную холодильной установкой, что позволило исследователям изучить реакцию человека на комбинацию холода и пониженного атмосферного давления [10].

Одно из первых упоминаний отечественного применения барокамер датируется 1869 г., когда в Санкт-Петербурге А.Н. Симоновым на Васильевском острове была основана «пневматическая

лечебница». Она состояла из 2 железных барокамер на 4 человека, и одной «каменной», состоящей из двух комнат на 10 человек [11].

В СССР проблема изучения гипоксии получила широкое развитие: значительный прорыв в изучении физиологических механизмов действия гипоксии на организм животных и человека был сделан Г.Е. Владимировым [12], П.И. Егоровым [13], В.В. Стрельцовым [14], Н.Н. Сиротининым [15], Д.Е. Розенблюмом [16].

Первоначально возникший из нужд военных летчиков интерес к гипоксии перешел к медицинским и фундаментальным исследованиям: начиная с 1970-х гг., большой объем исследований был опубликован Н.А. Агаджаняном [17], В.А. Березовским [18], А.З. Колчинской [19], Л.Д. Лукьяновой [20], Т.В. Серебровской [21, 22] и многими другими исследователями. В ходе высокогорных экспедиций на Алтай, Кавказ, Памир, Тянь-Шань были изучены особенности влияния хронической гипоксии на организм местных жителей, а в 1973 г. Н.Н. Сиротининым была основана Эльбрусская медико-биологическая станция [3, 17, 18, 20], где до сих пор проводятся, в том числе и нами, интенсивные исследования влияния гипобарической гипоксии на физиологические системы организма и его резистентность [6, 23].

На данный момент в отечественной и мировой литературе накоплен большой клинический и экспериментальный материал, описывающий реакцию гипоксической адаптации и свидетельствующий, что гипоксическая тренировка показывает свою высокую эффективность в медицине. К сожалению, на отечественном уровне это в основном работы 2-й половины XX в., тогда как в настоящее время интерес к этой проблеме в России несколько угас и многие выдающиеся достижения отечественных специалистов забыты. В особенности это относится к разработанным режимам гипоксических тренировок периодической гипоксией, с доказанной эффективностью в лечении сердечно-сосудистых, метаболических, неврологических расстройств, аллергии и бронхиальной астмы, диабета и многих других распространенных заболеваний [21, 24].

Периодическая гипоксия

Периодическая гипоксия – это повторяющиеся эпизоды гипоксии, перемежающиеся с эпизодами нормоксии, гипоксии меньшей выраженности или гипероксией. Схемы периодической или интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), используемые в экспериментах, сильно различаются по продолжительности цикла, количеству гипоксических эпизодов и количеству дней тренировки. От относительно коротких (1–10 мин) эпизодов гипоксии, перемежающихся с 1–20-минутными эпизодами нормоксии за один день [25], до более длительных

ежедневных экспозиций (1–12 ч) в течение периодов от 2 до 90 дней [26].

Важным фактором является связь уровня гипоксии и режима тренировки в плане баланса эффективности и безопасности. Тренировки с умеренной гипоксией (9–16 % O₂) и низкой частотой циклов (3–15 эпизодов в сутки) чаще всего приводили к благоприятному эффекту без развития патологии, в то время как тяжелая гипоксия (2–8 % O₂) и большее количество эпизодов в день (48–2400 за сутки) приводили чаще к развитию патологических состояний [27]. Тем самым накопленные данные свидетельствуют о том, что «низкая доза» гипоксической тренировки (умеренная гипоксия, небольшое количество эпизодов) может быть простым, безопасным и эффективным методом со значительным терапевтическим потенциалом для клинической практики.

Ключевые механизмы гипоксического адаптивного ответа

Резистентность животных и человека к гипоксии определяется генетическими и фенотипическими свойствами организма. Кислородный гомеостаз обеспечивается сопряженным функционированием органов внешнего дыхания, кровообращения, гемопоза, тканевым дыханием, а универсальным показателем содержания кислорода в тканях служит его парциальное давление [2, 18, 19].

Адаптационные реакции при физиологической и экзогенной гипоксии однотипны и имеют много общего с компенсаторно-приспособительными механизмами при заболеваниях, сопровождающихся в конечном итоге тканевой гипоксией, т.е. реакции адаптации к гипоксии являются неспецифическими до определенного момента. Неспецифический стрессорный ответ на гипоксию сопровождается повышением уровня глюкокортикоидов, что приводит к активации глюконеогенеза в печени и скелетных мышцах. По мере формирования системного структурного следа нарушения гомеостаза, составляющие стимул стресс-реакции, исчезают, а сама стресс-реакция, сыграв свою роль в становлении адаптации, проходит [2].

Классические специфические системные механизмы адаптации к гипоксии включают в себя изменения вентиляции легких [21, 28], изменения работы сердечно-сосудистой системы, которые усиливают доставку кислорода к нуждающимся тканям, и изменения на тканевом уровне, которые позволяют более эффективно использовать кислород для метаболических процессов [2].

Регуляция адаптивного гипоксического ответа на клеточном уровне во многом обусловлена активацией чувствительного к гипоксии транскрипционного фактора – гипоксия-индуцибельного фактора 1 (HIF-1) [29]. HIF-1 является гетеродимером HIF-1α и HIF-1β. Уровень кислорода дозозависимо

регулирует уровень HIF-1 α , с постепенным увеличением его уровня при содержании кислорода в воздухе от 20 до 5 % и особенно выраженным увеличением ниже 5 % O₂ [30]. Для HIF-1 идентифицировано более 60 прямых генов-мишеней, которые охватывают эритропоэз, ангиогенез, транспортеры глюкозы и т.д. Динамика уровня HIF-1 α характеризуется быстрыми изменениями как его увеличения, так и спада: например, признаки распада HIF-1 α после реоксигенации легочной ткани появляются меньше чем через 1 мин [31]. Подобная быстрая динамика позволяет своевременно адаптивно реагировать на эпизоды кратковременной гипоксии, что особенно важно в случае периодической гипоксии, а HIF-1, по-видимому, является критически важным фактором в иницировании и обращении вспять адаптивных реакций на периодическую гипоксию.

Однако существуют некоторые важные различия в адаптивной реакции на длительную гипоксию и воздействие периодической гипоксии. Одним из них является их дифференцированное влияние на двухфазный респираторный ответ [32]. В отличие от длительной гипоксии, которая значительно снижает начальное увеличение вентиляции и увеличивает величину спада вентиляции, периодическая гипоксия не приводит к вторичному снижению вентиляции как у людей [33], так и у экспериментальных животных [25]. Это может быть связано со специфической способностью периодической гипоксии изменять дыхательную активность нейронов: она приводит к длительному увеличению нормоксической вентиляции [25] за счет индукции серотонинергически-зависимого длительного облегчения дыхательной деятельности [34], в то время как длительная гипоксия подобного не вызывает [35]. Наконец, различия адаптивного ответа на периодическую гипоксию могут также определяться генетическими различиями: было показано, что периодическая гипоксия увеличивает реакцию кровяного давления на гипоксию, размер сердца и уровень мРНК предсердного натрийуретического гормона у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR), но не у нормотензивной линии Wistar – Kyoto [36].

Применение гипоксической тренировки в медицине и спорте

Повторяющиеся эпизоды гипоксии, являясь мощным стрессорным фактором, вызывают достоверные кумулятивные изменения в физиологических реакциях организма. Помимо улучшения выживания при тяжелой гипоксии [37] интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) может повышать общую неспецифическую резистентность организма [2, 5, 28].

В основе перекрестной адаптации лежит явление, когда адаптация к одному стрессору обеспечивает устойчивость к другому [2, 6], приводя к

возникновению молекулярного следа в экспрессии белков и работе антиоксидантных систем. Например, показано, что периодическая гипоксическая тренировка оказывает выраженный антиаритмический эффект при острой ишемии миокарда у животных [2] и предупреждает экспериментальный атеросклероз у кроликов [38]. Кардиопротективный эффект ИГТ коррелирует со способностью периодической гипоксии повышать коронарный кровоток и ангиогенез, а также увеличивать экспрессию антиоксидантных ферментов [39].

Интервальная гипоксическая тренировка получила широкое признание в сфере гражданской и спортивной медицины [40]. Помимо заболеваний, напрямую связанных с гипоксией (болезни легких, сердечно-сосудистой системы) [3], ИГТ имеет доказанную эффективность при применении в терапии заболеваний ЦНС и ЖКТ, в дерматологии, гематологии, сахарном диабете [3, 22]. Нормобарическая периодическая гипоксическая тренировка обладает тимоаналептическим эффектом, однако не приводит к достоверному улучшению при тревожно-депрессивных состояниях [41].

Также гипоксические тренировки могут быть успешно использованы в качестве стратегии повышения результатов у спортсменов, особенно циклических видов спорта, требующих большой выносливости [3, 19, 40]. Летние Олимпийские игры 1968 г. были проведены в Мехико, расположенном на высоте более 2 км над уровнем моря. Для решения проблем гипоксической адаптации спортсменов сборной СССР были предложены обязательные тренировочные сборы в горных условиях [4], а гипоксические тренировки становятся обязательным элементом подготовки спортсменов высшей квалификации в СССР.

Многочисленные отечественные исследования показали высокую эффективность гипоксических тренировок: 10–30 сеансов ИГТ (300–420 мин гипоксии) соответствуют по эффекту месячному пребыванию в среднегорье [42]. Пять недель ИГТ у спортсменов улучшали максимальное потребление кислорода на 3,4 мл/мин·кг, вместе с 6%-ным улучшением результатов бега на дистанции разной длительности и 5%-ного предельного времени работы на велоэргометре: подобный результат у мужчин спортсменов обычно достигается за период более 9 мес интенсивных тренировок [43]. Применение ИГТ у альпинистов приводило к увеличению физической работоспособности и выносливости в кардиореспираторном тесте с нагрузкой и по оценке вариабельности сердечного ритма [44], а у гребцов к 6,8%-ному увеличению содержания гемоглобина и 5,1%-ному количеству эритроцитов [45].

Однако, к сожалению, в последние годы инициативу отечественных исследований по данному вопросу перехватили зарубежные коллеги.

Предварительная гипоксическая тренировка национальной сборной Великобритании по биатлону перед Олимпийскими играми 2002 г. в Солт-Лейк-Сити позволила им, минуя акклиматизацию, приступить к соревнованиям с оптимальными физиологическими показателями: у них наблюдалось уменьшение артериального давления и частоты сердечных сокращений в покое, увеличен гемоглобин, а также был нормализован уровень молочной кислоты в крови при субмаксимальных упражнениях [46].

Существуют 3 основные модели высотных тренировок спортсменов: высотное проживание + высотная тренировка; проживание «в низине» + высотная тренировка; высотное проживание + тренировка «в низине», причем высотная тренировка или проживание, как и нормобария, могут быть смоделированы при помощи барокамеры, дыхании газовыми смесями и их сочетанием с высокогорьем [47].

Показано, что применение стратегии «жить на высоте» и «тренироваться в низине» способствует улучшению гематологических и вентиляционных показателей спортсменов, а также увеличивает синтез эритропоэтина [48].

При обратном виде тренировки, когда спортивные нагрузки выполняются в условиях гипоксии, работоспособность спортсменов может не изменяться или, напротив, существенно снижаться [49], хотя первоначально предполагалось, что выполнение тренировки в подобных гипоксических условиях, сопровождающееся особенно выраженным снижением парциального давления кислорода в мышечной ткани, будет моделировать более тяжелую тренировку и, следовательно, большую величину тренировочной реакции.

Проживание и тренировка на высоте способствуют суммированию увеличенного от акклиматизации объема эритроцитов с дополнительным тренировочным воздействием из-за гипоксии тканей при нагрузке. Высокий уровень эритроцитов у спортсменов в подобной модели хорошо документирован и коррелирует с общими тренировочными показателями спортсменов высокой квалификации [50].

Большое число зарубежных публикаций по вопросам гипоксической тренировки спортсменов в последние несколько лет подтверждает возрастающую актуальность данной проблемы на мировом уровне и общепризнанный высокий практический потенциал применения гипоксических тренировок в спорте высоких достижений. С другой стороны, недостаточное внимание отечественной спортивной медицины к использованию гипоксических тренировок с целью повышения спортивных результатов и улучшения здоровья спортсменов является, на наш взгляд, одним из факторов, приводящим к снижению конкурентоспособности российского спорта на международной арене. Можно считать

доказанным фактом, что квалифицированное применение различных режимов гипоксических тренировок, без применения допинговых препаратов, повышает устойчивость организма спортсменов к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, стимулируя неспецифические и специфические физиологические механизмы адаптации. В результате повышается интенсивность и эффективность тренировочного процесса, что способствует значительному улучшению спортивных результатов без риска возникновения негативных последствий для здоровья спортсменов.

Выводы

В многолетних исследованиях доказано, что применение гипоксических тренировок значительно повышает устойчивость организма к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, активируя механизмы перекрестной адаптации. Несмотря на приоритет отечественных исследователей, высокий практический потенциал данного феномена реализуется в настоящее время в нашей стране лишь в малой степени. Очевидно, что следует уделить больше внимания внедрению разных видов гипоксических тренировок в тренировочный процесс спортсменов разных категорий, что, несомненно, будет способствовать улучшению спортивных результатов. Наряду с этим гипоксические тренировки зарекомендовали себя как перспективный немедикаментозный подход к лечению и реабилитации пациентов с широким спектром заболеваний, а также для профилактики и тренировки у здоровых людей.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 19-015-00336.

Список литературы

1. Bickler P.E., Buck L.T. Hypoxia tolerance in reptiles, amphibians, and fishes: life with variable oxygen availability // *Ann. Rev. Physiol.* 2007. V. 69. P. 145–170.
2. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М., 1989.
Meerson F.Z., Tverdokhlib V.P., Boyev V.M. et al. Adaptation to periodic hypoxia in therapy and prevention. Moscow, 1989.
3. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб., 2003.
Goranchuk V.V., Sapova N.I., Ivanov A.O. Hypoxytherapy. St. Petersburg, 2003.
4. Николаева А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Витебск, 2015.
Nikolaeva A.G. Using adaptation to hypoxia in medicine and sport. Vitsebsk, 2015.

5. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург, 2001.
- Strelkov R.B., Chizhov A.Y. Intermittent normobaric hypoxia in the prevention, treatment and rehabilitation. Yekaterinburg, 2001.
6. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Ч. 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсibilизация // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 3–13.
- Zenko M.Y., Rybnikova E.A. Cross adaptation: from F.Z. Meerson to our days. P. 1. Adaptation, cross adaptation and cross-sensitization // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2019. V. 50. № 4. P. 3–13.
7. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в ороте-рапию Киев, 2000.
- Berezovsky V.A., Levashov M.I. Introduction to orotherapy. Kiev, 2000.
8. Bert P. La pression barométrique: recherches de physiologie expérimentale. Paris, 1878.
9. Haldane J.S., Kellas A.M., Kennaway E.L. Experiments on acclimatization to reduced atmospheric pressure // J. Physiol. 1919. V. 53. P. 181–206.
10. Jenkins D.R. Dressing for altitude: US aviation pressure suits, Wiley post to space shuttle. Washington, NASA SP. 2012.
11. Смолин В.В., Соколов Г.М., Павлов Б.Н. Водолазные спуски и их медицинское обеспечение. М., 2001.
- Smolin V.V., Sokolov G.M., Pavlov B.N. Diving and its medical support. Moscow, 2001.
12. Владимиров Г.Е., Галвяло М.Я., Горюхина Т.А. и др. Использование пребывания в высокогорном климате для целей высотной тренировки летчика // Кислородное голодание и борьба с ним. 1939. С. 43–104.
- Vladimirov G.E., Galvyalo M.Y., Goryukhina T.A. et al. Use of the stay in a mountain climate for the high-altitude pilot training purposes // Hypoxia and fight against it. 1939. P. 43–104.
13. Егоров П.И. Влияние высотных полетов на организм летчика. М., 1937.
- Egorov P.I. Effect of high altitude flight on a pilot's body systems. Moscow, 1937.
14. Стрельцов В.В. Влияние пониженного барометрического давления на организм // Вопросы авиационной медицины. 1939. Т. 5–6. № 1. С. 60–81.
- Streltsov V.V. The influence of low barometric pressure on the organism // Voprosy aviatsionnoy meditsiny. 1939. V. 5–6. № 1. P. 60–81.
15. Сиротинин Н.Н. Влияние акклиматизации к высокогорному климату на адаптацию к пониженному атмосферному давлению в условиях барокамеры // Арх. патол. анатомии и патол. физиол. 1940. Т. 6. № 1–2. С. 35–42.
- Sirotnin N.N. Effect of acclimatization to high mountain climate on adaptation to decreased atmospheric pressure using a decompression chamber // Arkh. pat. anat. pat. fiziol. 1940. V. 6. № 1–2. P. 35–42.
16. Розенблюм Д.Е. Некоторые выводы из наблюдения над действием разреженной атмосферы на организм // Воен.-мед. журн. 1948. № 1. С. 36.
- Rozenblyum D.E. Some conclusions from the observation of the effect of a low atmosphere pressure on the body // Voенno-meditsinskiy zhurnal. 1948. № 1. P. 36.
17. Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М. Горы и резистентность организма. М., 1970.
- Agadzhanyan N.A., Mirrakhimov M.M. Mountains and organism resistance. Moscow, 1970.
18. Березовский В.А., Левашов М.И. Повышение резервных возможностей человека путем тренировки прерывистой нормобарической гипоксией // Авиакосм. и экол. мед. 2000. Т. 34. № 2. С. 39–43.
- Berezovsky V.A., Levashov M.I. The build-up of human reserve potential by exposure to intermittent normobaric hypoxia // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2000. V. 34. № 2. P. 39–43.
19. Колчинская А.З., Абазова З.Х., Кумыков В.К. и др. Основные вехи развития науки о гипоксии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2002. № 2. С. 52–54.
- Kolchinskaya A.Z., Abazova Z.H., Kumykov V.K. et al. The basic milestones of development of a science about hypoxia // Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2002. № 2. P. 52–54.
20. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997. Т. 124. № 9. С. 244–254.
- Lukyanova L.D. Bioenergetic hypoxia: concept, mechanisms and methods of correction // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 1997. V. 124. № 9. P. 244–254.
21. Серебровская Т.В., Карaban И.Н., Кolesnikova Е.Е. et al. Human hypoxic ventilatory response with blood dopamine content under intermittent hypoxic training // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1999. V. 77. P. 967–973.
22. Serebrovskaya T.V., Portnychenko A.G., Portnichenko V.I. et al. Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in prediabetes patients // Eur. J. of Appl. Physiol. 2019. V. 119. № 3. P. 813–823.
23. Rybnikova E.A., Baranova K.A., Gluschenko T.S. et al. Role of HIF-1 in neuronal mechanisms of adaptation to psychoemotional and hypoxic stress // Int. J. of Physiol. and Pathophysiol. 2015. V. 6. № 1. P. 1–11.
24. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М., 1988.
- Karash Yu.M., Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. Normobaric hypoxia in treatment, prevention and rehabilitation. Moscow, 1988.
25. Cao K.Y., Zwillich C.W., Berthon-Jones M. et al. Increased normoxic ventilation induced by repetitive hypoxia in conscious dogs // J. Appl. Physiol. 1992. V. 73. P. 2083–2088.
26. Rodriguez F.A., Casas H., Casas M. et al. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves

- aerobic capacity // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999. V. 31. P. 264–268.
27. *Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S.* Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose // *Am. J. of Physiol.-Regulatory, Integrative and Comparative Physiol.* 2014. V. 307. № 10. P. R1181–R1197.
28. *Рагозин О.Н., Пашченко И.Г., Балькин М.В.* Нормобарическая гипоксия в хронотерапии бронхиальной астмы. Ульяновск, 2001.
- Ragozin O.N., Pashchenko I.G., Balykin M.V.* Normobaric hypoxia in chronotherapy of bronchial asthma. Ul'yanovsk, 2001.
29. *Semenza G.L.* HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // *J. Appl. Physiol.* 2000. V. 88. P. 1474–1480.
30. *Jiang B.H., Semenza G.L., Bauer C. et al.* Hypoxia-inducible factor-1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1996. V. 271. P. C1172–C1180.
31. *Yu A.Y., Frid M.G., Shimoda L.A. et al.* Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1998. V. 275. P. L818–L826.
32. *Easton P.A., Slykerman L.J., Anthonisen N.R.* Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults // *J. Appl. Physiol.* 1986. V. 61. P. 906–911.
33. *Nieuwenhuis D., Sarton E., Teppema L. et al.* Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses // *Anesthesiol.* 2000. V. 92. P. 46–54.
34. *Turner D.L., Mitchell G.S.* Long-term facilitation of ventilation following repeated hypoxic episodes in awake goats // *J. Physiol.* 1997. V. 499. P. 543–550.
35. *Dwinell M.R., Janssen P.L., Bisgard G.E.* Lack of long-term facilitation of ventilation after exposure to hypoxia in goats // *Respir. Physiol.* 1997. V. 108. P. 1–9.
36. *Kraiczi H., Magga J., Sun X.Y. et al.* Hypoxic pressor response, cardiac size, and natriuretic peptides are modified by long-term intermittent hypoxia // *J. Appl. Physiol.* 1999. V. 87. P. 2025–2031.
37. *Mayfield K.P., Hong E.J., Carney K.M. et al.* Potential adaptations to acute hypoxia: Hct, stress proteins, and set point for temperature regulation // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 1994. V. 266. P. R1615–R1622.
38. *Китаев М.И., Айтбаев К.А., Лямцев В.Т.* Влияние гипоксической гипоксии на развитие атеросклероза у кроликов // *Авиакосм. и экол. мед.* 1999. Т. 33. № 5. С. 54–57.
- Kitaev M.I., Aitbaev K.A., Lyamtsev V.T.* Effect of hypoxic hypoxia on development of atherosclerosis in rabbits // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 1999. V. 33. P. 54–57.
39. *Zhuang J., Zhou Z.* Protective effects of intermittent hypoxic adaptation on myocardium and its mechanisms // *Biol. Sig. Recep.* 1999. V. 8. P. 316–322.
40. Волков Н.И. Интервальная тренировка в спорте М., 2000.
- Volkov N.I.* Interval training in sports. Moscow, 2000.
40. *Атаманов А.А., Буйков В.А.* Гипобаротерапия тревожных расстройств при неврозах и психосоматических заболеваниях. Челябинск, 1999.
- Atamanov A.A., Buikov V.A.* Hypobarotherapy of anxious disorders at neuroses and psychosomatic diseases. Chelyabinsk, 1999.
42. *Коган О.Г., Найдин Б.Л.* Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии. М., 1988.
- Kogan O.G., Naydin B.L.* Medical rehabilitation in neurology and neurosurgery. Moscow, 1988.
43. *Дардури У.* Интервальная гипоксическая тренировка при подготовке футболистов высокой квалификации: Автореф. канд. диссерт. М., 1997.
- Dardouri U.* Interval hypoxic training in the preparation of players of high qualification: Avtoreferat kandidatskoy dissertatsii. Moscow, 1997.
44. *Ганапольский В.П., Авдюшенко С.А., Гринчук С.С. и др.* Влияние гипоксических тренировок и фармакоррекции на физическую работоспособность и автономную регуляцию у альпинистов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. Т. 53. № 5. С. 77–84.
- Ganapolsky V.P., Avdyushenko S.A., Grinchuk S.S. et al.* Influence of the hypoxic trainings and pharmacocorrection on the physical working capacity and the autonomous regulation in climbers // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2019. V. 53. № 5. P. 77–84.
45. *Hamlin M.J., Hellemans J.* Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on haematological, physiological, and performance parameters in multi-sport athletes // *J. Sports Sci.* 2007. V. 25. № 4. P. 431–441.
46. *Whyte P.G., Lane A., Pedlar C. et al.* Intermittent hypoxic training in process of pre-acclimation among GB biathlon team preparing for the 2002 Olympic Games // 12th Commonwealth International Sport Conference. Abst. of reports. 2002. P. 19–23.
47. *Adhikari S., Sreeman R., Saraswat S. et al.* Does 'live high-train low' hypoxic training really improves endurance capacity of long distance runners? // *Eur. Respiratory J.* 2017. V. 50. Suppl. 61. P. PA2269.
48. *Knaupp W., Khilnani S., Sherwood J. et al.* Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 73. P. 837–840.
49. *Truijens M.J., Toussaint H.M., Dow J. et al.* Effect of high-intensity hypoxic training on sea-level swimming performances // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 94. P. 733–43.
50. *Jacobs R.A., Rasmussen P., Siebenmann C. et al.* Determinants of time trial performance and maximal incremental exercise in highly trained endurance athletes // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. P. 1422–1430.

Поступила 04.08.2020

**HYPOXIC ADAPTATION AND TRAINING:
HISTORIC, BIOMEDICAL AND SPORT
ASPECTS**

Zenko M.Yu., Rybnikova E.A.

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

The review outlines the milestones in studying the processes of human adaptation to hypoxia, and hypoxic

training applications in medicine and sports. Contribution of the Russian science to these investigations is disclosed and literary data on the mechanisms of hypoxic adaptation, models and effectiveness of hypoxic training are summarized. The paper is concluded by discussion of hypoxic training potential in high achievements sports.

Key words: hypoxia, adaptation, hypoxic training, hypoxic therapy, sport.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 20–26.

УДК 613.13;612.766;612.017.2

МЕДИЦИНСКИЕ ПРОБЛЕМЫ АДАПТАЦИИ К ТРАНСМЕРИДИАННЫМ ПЕРЕЛЕТАМ

Кику П.Ф.¹, Нагирная Л.Н.², Богданова В.Д.¹

¹Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, г. Владивосток

²Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток

E-mail: lme@list.ru

Статья посвящена анализу медицинских проблем адаптации человека к быстрой смене часовых поясов. Основное внимание уделено десинхронозу, формам его проявления и влиянию на спортивную деятельность. Показано, что эффекты трансмеридианных перелетов зависят от многих факторов. Обсуждаются пути и способы облегчения адаптации к изменениям свето-темновой обстановки, связанным с трансмеридианными перелетами.

Ключевые слова: трансмеридианные перелеты, адаптация, циркадианные ритмы, десинхроноз, профилактика, лечение.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 27–32.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-27-32

Отличительной чертой современной жизни является повышенная мобильность населения. С каждым годом все больше людей совершает трансмеридианные перелеты, перемещаясь в другие часовые пояса и/или в другие климатические зоны. Процесс адаптации к новым условиям продолжается тем дольше, чем сильнее эти новые условия отличаются от привычных, в частности, чем больше разница во времени между пунктом отправления и местом прибытия. Процесс адаптации в таких ситуациях связан с циркадианным (околосуточным) ритмом. Жители планеты Земля имеют внутренний механизм приспособления к ее вращению вокруг собственной оси. Таким механизмом служит циркадианный ритм, которому подчинены все жизненные функции нашего организма [1]. Период циркадианных ритмов, отражающий периодичность суточного вращения Земли, в процессе биологической эволюции закрепился в генетическом аппарате и передается по наследству, из поколения в поколение, т.е. имеет эндогенное происхождение. Положение фаз циркадианных ритмов контролируется внешними (природными) периодическими факторами, главным образом сменой света и темноты.

Циркадианные биологические ритмы несут на себе печать индивидуальности, в связи с чем было сформулировано понятие индивидуального биоритмологического статуса [2]. Основными чертами

индивидуального биоритмологического статуса являются подвижность циркадианных ритмов (характеризующая способность к быстрой перестройке вслед за сдвигом фаз ритма сна – бодрствования) и их константность (повторяемость количественных характеристик параметров этих ритмов от суток к суткам). Чем точнее воспроизводятся эти характеристики в каждом суточном цикле, тем константнее ритм, и наоборот. К числу особенностей индивидуального биоритмологического статуса можно отнести также принадлежность к одному из трех хронотипов: утреннему («жаворонки»), дневному («голуби») и вечернему («совы»).

У человека ведущим циркадианным ритмом является ритм сна – бодрствования, обе составляющие которого взаимозависимы и в совокупности формируют двуединый биологический цикл функционирования организма. Чередование в суточном цикле высокой и низкой активности обеспечивает организму работоспособность в дневное и отдых в ночное время. Установлено [3], что интенсивность большинства процессов нарастает днем и снижается ночью. В светлое время суток у здорового человека по сравнению с ночными часами повышаются температура тела, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), тонус и наполнение кровеносных сосудов, частота дыхания, легочная вентиляция, содержание в крови гормонов, ферментов и большинства других биохимических показателей. Ночью температура тела самая низкая, особенно между 1-м ч и 5-м ч, что способствует снижению скорости протекания биохимических процессов. В течение дневного времени физиологические функции могут иметь непродолжительные спады, не достигающие ночной глубины. Так, мышечная сила, минимальная в 2–5 ч, повышается к утру, а затем немного снижается в 12–14 ч с последующим отчетливым подъемом в период с 14 до 17 ч.

Однако отдельные функциональные показатели демонстрируют суточную динамику, обратную вышеописанной. Например, уровень антидиуретического гормона выше всего ночью, благодаря чему в ночное время почки вырабатывают меньше мочи.

Ночью повышается концентрация натрия в слюне, растет парциальное давление углекислоты в альвеолярном воздухе и в крови, параллельно снижается чувствительность дыхательного центра к углекислоте, благодаря чему возросший уровень $p\text{CO}_2$ крови не сопровождается увеличением частоты и глубины дыхания [3].

Периодические процессы необходимы для достижения идеального состояния, к которому стремятся все биологические системы – максимальной эффективности при минимальном потреблении энергии [1]. Именно поэтому суточные колебания интенсивности жизненных процессов, отмеченные теми особенностями, которые свойственны здоровому организму, служат гарантиями его биологической надежности. Пусковую роль в механизме приспособления этих колебаний к смене дня и ночи играют сигналы от фоторецепторов сетчатки, поступающие по ретиногипоталамическому тракту в супрахиазматические ядра гипоталамуса, а оттуда – к эпифизу, где с наступлением темноты активируется выработка «гормона сна» – мелатонина, синтез которого в дневное время под действием света подавляется [4]. В супрахиазматических ядрах находятся рецепторы мелатонина, что указывает на возможность действия экзогенного мелатонина в качестве фактора, влияющего на ход биологических часов. Мелатонин также оказывает непосредственное влияние на терморегуляцию, что способствует возникновению симптомов сонливости.

Циркадианная ритмичность организма реагирует на трансмеридианные перелеты. В первые дни после перелета во многих случаях сокращается длительность ночного сна, днем наблюдается сонливость, теряется аппетит, появляется раздражительность, падает физическая и умственная работоспособность [5]. После смены часовых поясов 78 % респондентов испытывают бессонницу, 27 % – головные боли. Это связано с двумя явлениями: 1 – показания биологических часов не согласуются с колебаниями естественного освещения (биологические часы показывают день, в то время как за окном темно, и наоборот); 2 – нарушается взаимная синхронизация циркадианных ритмов организма, возникает болезнь десинхронизации – десинхроноз (состояние, именуемое также «синдромом jet lag»).

После однократного перелета описанные выше проявления явного (острого) десинхроноза через некоторое время исчезают. Но при многократных повторных перелетах десинхроноз часто приобретает хроническое течение, появляются стойкие нарушения сна, невротические расстройства, страдает пищеварительная система (с возможным развитием язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или желудка), ухудшается концентрация внимания, человек быстро утомляется, и все это может отрицательно влиять на результаты профессиональной деятельности [1, 5].

Следует подчеркнуть, что трансмеридианный перелет далеко не единственно возможная причина десинхроноза. Показано, что десинхроноз сопровождается воздействием всевозможных стрессоров и потому является обязательным компонентом стресс-синдрома [1]. В Арктике и Антарктике причиной развития хронического десинхроноза может стать достаточно длительное пребывание в условиях полярного дня и полярной ночи [6].

Особую значимость проблема хронического десинхроноза приобретает у всех, кому по роду работы приходится часто совершать трансмеридианные перелеты: у летчиков, спортсменов, дипломатов, бизнесменов, артистов, сотрудников МЧС и лиц, работающих по вахтовому методу.

Предполагают, что у предрасположенных людей как острый, так и хронический десинхроноз может играть роль триггера, провоцирующего обострение скрыто протекающего заболевания или развитие первичных нарушений здоровья, в том числе раковых заболеваний [7]. Более того, ученые допускают, что десинхроноз способствует выявлению психозов и даже шизофрении [8]. На 2–3-й неделе пребывания в новом часовом поясе учащаются случаи респираторных вирусных заболеваний, дерматозов, обострений очагов хронической инфекции.

Длительность адаптации к новым условиям зависит, помимо прочего, от особенностей индивидуального биоритмологического статуса человека – одни люди адаптируются быстрее, другие медленнее. Можно полагать, что «жаворонки», для которых характерны ранний отход ко сну и раннее пробуждение, плохо адаптируются к перелетам на запад, в то время как их антиподам – «совам» труднее приспособиться к перелетам на восток. Поэтому у некоторых людей процесс адаптации может принимать затяжной характер. Отмечено также, что продолжительность десинхроноза после трансмеридианного перелета во многом определяется уровнем самодисциплины: чем пунктуальнее соблюдается новый распорядок жизни, тем быстрее удастся приспособиться к нему и тем короче окажется период десинхроноза [5].

Но в любом случае на завершающем этапе адаптации к новому часовому поясу десинхроноз переходит из явной формы в скрытую, при этом первоначальная симптоматика, наблюдаемая в остром периоде, исчезает, но взаимная десинхронизация циркадианных ритмов организма на тканевом, клеточном, молекулярном уровнях сохраняется. В этой стадии, несмотря на внешнее благополучие – нормализацию сна, восстановление аппетита, возвращение хорошего самочувствия и исходной профессиональной продуктивности, – эффективная работа организма обеспечивается ценой избыточного напряжения, необходимого для мобилизации функциональных резервов, которые в обычных условиях остаются нетронутыми [5].

Десинхронизирующие эффекты трансмеридианных перелетов имеют прямое отношение к спортивной практике. По данным С.Н. Ежова [7], продолжительность острого десинхроноза после пересечения 7-часовых поясов составляет в среднем 1–1,5 нед, а окончательное завершение периода адаптации наступает не раньше, чем через 1–1,5 мес. В исследованиях этого автора показана зависимость скорости адаптации от возраста: судя по «индексу общефизической готовности», группы спортсменов 14–16 лет усваивали новый ритм быстрее (к 4–5-м суткам), чем группы 20–26 лет (к 7–13-м суткам).

Сохранение высокого уровня спортивной формы после таких перелетов является важной задачей врачей и тренеров сборных команд [8]. В этой связи заметим, что, оценивая продолжительность адаптации по особенностям суточных кривых, необходимо ориентироваться не столько на фазу максимума, совпадающую с периодом бодрствования и подверженную активирующему влиянию физических нагрузок и других внешних факторов, сколько на фазу минимума, совпадающую с периодом сна и отражающую «внутренние» особенности состояния организма. В результате минимумы оказываются более инертными и в ходе биоритмологических перестроек достигают нужных значений позже, чем максимумы [9, 10].

По мнению Ф.А. Иорданской [3], наблюдаемое у спортсменов после трансмеридианных перелетов ухудшение заживления ран, нагноение потертостей, простудные заболевания являются признаками снижения иммунитета. Повышенный травматизм можно связать с нарушением координации движений и функций зрительного анализатора. В исследованиях этого автора в связи с десинхронозом работоспособность спортсменов снижалась на 8–20 %. Во время тренировок мышцы рук и ног казались спортсменам «ватными», тяжелыми; нарушались координация и точность движений; сила мышц падала; отмечалась более выраженная, чем обычно, пульсовая реакция на привычные тренировочные упражнения; замедлялся процесс восстановления частоты пульса в промежутке отдыха между упражнениями. Электрокардиографические исследования свидетельствовали о том, что после перелета возможны изменения электрокардиограммы, свидетельствующие о нарушении процесса реполяризации миокарда, миграции водителя ритма, экстрасистолии. Для изменений реографических показателей были характерны снижение ударного выброса крови, ухудшение кровенаполнения периферических кровеносных сосудов, повышение их тонуса. Уменьшалось содержание гемоглобина в крови, развивался лимфоцитарный лейкоцитоз, вместе с тем содержание нейтрофилов в крови уменьшалось. Активность гормональных систем (в частности, показатели симпатoadреналовой системы)

повышалась при перелете на запад и снижалась при перелете на восток. Адекватная реакция гормональных систем на нагрузки обычно сохранялась.

Следует отметить, что скорость адаптации к новому часовому поясу зависит от географического направления перемещения: после перелета на восток период явного десинхроноза длится примерно на 2 сут больше, чем после перелета на запад [5]. При этом, судя по некоторым данным [11], признаки десинхроноза появляются после пересечения 2 и более часовых поясов.

Таким образом, десинхроноз является если не строго обязательным (по данным большинства исследователей, при небольших однократных смещениях времени в пределах 1–2 ч он не развивается), то, во всяком случае, частым спутником трансмеридианных перелетов, потому что трансмеридианные перелеты чаще всего совершаются с выраженными временными сдвигами. Сроки окончательной перестройки всей системы суточных ритмов сильно варьируются в зависимости от многих обстоятельств.

Большое практическое значение имеет вопрос о способах купирования или, по крайней мере, смягчения негативных эффектов десинхроноза. В работе Р.В. Бузунова и Е.В. Царевой [12] представлен детальный обзор литературных источников, содержащих рекомендации по облегчению адаптации к трансмеридианным перелетам. С этой целью рассматривается эффективность применения экзогенного мелатонина (в настоящее время в эту группу препаратов входят мелаксен, циркадин, велсон, меларена, меларитм и др.). Можно ожидать, что прием мелатонина будет особенно полезен при перелетах на восток, потому что после таких перелетов ночь наступает раньше обычного, когда организм еще не готов ко сну и заснуть в это время очень трудно. Заметим, однако, что некоторые исследователи [13, 14] в свое время не нашли убедительных доказательств эффективности приема мелатонина для смягчения синдрома jet lag.

Обсуждая возможность широкого и фактически неконтролируемого использования мелатонина при перелетах с пересечением часовых поясов, нужно иметь в виду отрицательные побочные эффекты, зафиксированные в процессе клинического использования соответствующих препаратов. В их числе головная боль, озноб, головокружения, падение аппетита [15], диарея, скотома и мигрень [16], аутоиммунный гепатит, оптическая нейропатия, судороги, кожная сыпь [17], ночные кошмары, расстройства сна [18]. Такие явления встречаются редко и в основном при длительном лечении высокими дозами. Тем не менее надо признать, что мелатонин не безвреден для здоровья.

В последнее время все большую актуальность приобретают исследования агонистов мелатониновых рецепторов, как более перспективных

лекарственных субстанций для устранения симптомов jet lag. К их числу относятся рамелтеон (розерем), агомелатин (вальдоксан) и тасимелтеон, который, единственный из всех представителей этого ряда, одобрен для лечения нарушений ритма сон – бодрствование [19, 20].

По свидетельству Р.В. Бузунова и Е.В. Царевой [12], в целях налаживания сна после трансмеридианных перелетов рекомендуется использовать снотворные препараты (гипнотики). В связи с возможными побочными эффектами и противопоказаниями, которыми обладают снотворные, в том числе принадлежащие к третьему поколению (залеплон, золпидем, зопиклон), лучше вообще не прибегать к их использованию ни во время полета, ни после прибытия на новое место. Прежде всего, нужно попытаться нормализовать сон с помощью растительных препаратов, таких, как пустырник и валериана [21]. Сюда относится, в частности, современный препарат «Персен ночь» (смесь экстрактов валерианы, мяты перечной). Для облегчения засыпания и нормализации сна можно использовать препарат глицин, действующим веществом которого является аминокислота – естественный метаболит организма, обладающий антиоксидантными и седативными свойствами [22].

Для уменьшения дневной сонливости иногда советуют принимать кофеин или кофеинсодержащие напитки. Они, конечно, способствуют повышению бодрости, что полезно по утрам, но крайне нежелательно по вечерам. Поэтому употребление кофе или кофеина рекомендуется осуществлять только в первой половине дня. Но надо иметь в виду, что даже при соблюдении такого условия не исключена возможность отрицательного влияния принятого стимулятора на качество и количество сна.

На вопрос о применении стимуляторов психической активности, таких, как модафинил или армодафинил, ответ однозначный – в нашей стране они относятся к наркотическим средствам и запрещены к продаже.

Поддержанию бодрости способствуют физическая активность и творческая деятельность. Недаром спортсменам, прибывающим в новый часовой пояс, приспособиться к местному времени помогает физическая нагрузка, объем которой следует наращивать постепенно.

Для облегчения адаптации к новому часовому поясу рекомендуется использовать кратковременные вспышки яркого (до 10 000 люкс) света. Результаты многочисленных исследований [23–28] дают основания ожидать, что после перелета на восток световой импульс позволит быстро разогнать утреннюю сонливость, а после перелета на запад поможет избежать трудно преодолимой вечерней сонливости и совместить момент отхода ко сну с наступлением темноты.

Рассматривая проблему облегчения адаптации к трансмеридианным перелетам и руководствуясь общим соображением, согласно которому чем выше уровень неспецифической резистентности организма, тем легче сопротивляться различным вредным воздействиям, исследователи иногда обращаются к биологически активным веществам, принадлежащим к разряду адаптогенов, рекомендуя их использование в связи с быстрыми перемещениями в новые часовые пояса. Считается, что адаптогены позволяют снимать физическое и умственное напряжение, улучшают внимание и память, помогают бороться с усталостью, улучшают сон и повышают иммунитет. К числу адаптогенов растительного происхождения принадлежат родиола розовая (золотой корень), женьшень, китайский лимонник, левзея сафлоровидная (маралий корень), элеутерококк. Адаптогены животного происхождения включают прополис (продукт пчеловодства), рантарин – экстракт пантов (неокостеневших рогов) северного оленя, цыгапан (порошок рогов северного оленя), пантокрин (экстракт пантов благородного оленя; в нашей стране водится крупная разновидность благородного оленя – алтайский марал).

Отрицать позитивное влияние адаптогенов на процесс адаптации к трансмеридианным перелетам нет никаких оснований. Смягчение явлений десинхроноза возможно правильным подбором различных восстановительных режимов с применением не только медикаментозных, но и других схем профилактических мероприятий, в том числе биологически активных веществ. Но для подтверждения такого влияния нужны экспериментальные исследования с широким набором адаптогенов различного происхождения, результаты которых могли бы помочь миллионам людей во всем мире эффективнее справляться с десинхронозом, сопутствующим перелетам в отдаленные часовые пояса.

Выводы

1. Ключевой медицинской проблемой трансмеридианных перелетов является десинхроноз (синдром jet lag), патогенетической основой которого служит взаимное рассогласование циркадианных ритмических процессов организма.

2. Следствием десинхроноза является снижение биологической надежности организма и в ряде случаев обострение уже существующих и возникновение новых патологических процессов.

3. В числе рекомендаций по смягчению негативных эффектов десинхроноза традиционно упоминаются фармакологические средства оптимизации сна и активации бодрствования, кратковременное воздействие импульсов яркого света, физическая активность, а также прием растительных и животных адаптогенов.

Список литературы

1. Алякринский Б.С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе. М., 1983.
Alyakrinsky B.S. Biological rhythms and the organization of human life in space. Moscow, 1983.
2. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М., 1986.
Stepanova S.I. Biorhythmological aspects of the adaptation problem. Moscow, 1986.
3. Иорданская Ф.А. Особенности временной адаптации при перелетах на восток и запад, средства коррекции и профилактики десинхроноза // Теория и практика физической культуры. 2000. № 3. С. 16–20.
Iordanskaya F.A. Possibilities of temporary adaptation during flights to the east and to the west, means of desynchronization correction and prevention // Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2000. № 3. P. 16–20.
4. Агулова Л.П. Хронобиология: Учеб. пособие. Томск, 2013.
Agulova L.P. Chronobiology: a tutorial. Tomsk, 2013.
5. Алякринский Б.С., Степанова С.И. По закону ритма. М., 1985.
Alyakrinsky B.S., Stepanova S.I. According to the rhythm law. Moscow, 1985.
6. Уховский Д.М., Богословский М.М., Мурзина Е.В. и др. Исследование эффективности четырехмерной изоляции в профилактике и лечении полярного десинхроноза // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 2. С. 58–65.
Uhovsky D.M., Bogoslovsky M.M., Murzina E.V. et al. Research on the effectiveness of four-dimensional isolation in the prevention and treatment of polar desynchronization // Mediko-biologicheskie i social'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2016. № 2. P. 58–65.
7. Ежов С.Н. Десинхронизирующие эффекты трансмеридианных перелетов (на модели спортивной деятельности): Дис. ... докт. мед. наук. Владивосток, 2004.
Ezhov S.N. Desynchronizing effects of transmeridian flights (on the model of sports activity): Dissertatsiya ... doktora meditsinskikh nauk. Vladivostok, 2004.
8. Felkai P., Kurimay T. Patients with mental problems – the most defenseless travellers // J. of Travel Med. 2017. V. 24. Is. 5. P. 5–10.
9. Апокин В., Повзун А. Биоритмологическая характеристика изменения адаптационных возможностей организма пловцов высокой квалификации при длительных перелетах с востока на запад // Наука в олимпийском спорте. 2015. № 1. С. 52–58.
Apokin V., Povzun A. Biorhythmological characteristics of the body adaptive capabilities changes by highly qualified swimmers during long east-west flights // Nauka v olimpiyskom sporte. 2015. № 1. P. 52–58.
10. Степанова С.И. Актуальные проблемы космической биоритмологии. М., 1977.
Stepanova S.I. Actual problems of space biorhythmology. Moscow, 1977.
11. Лицов А.Н. Исследование ритмов сна и бодрствования у экипажей космических кораблей «Союз-3–9» до, во время и после выполнения космического полета // Известия АН СССР. Серия биол. 1972. № 6. С. 836–845.
Litsov A.N. Research of sleep-wake rhythms by the «Soyuz-3–9» crews before, during and after space flights // Izvestiya AN SSSR. Seriya biologicheskaya. 1972. № 6. P. 836–845.
12. Бузунов Р.В., Царева Е.В. Циркадианные расстройства сна у жителей мегаполиса // Тер. Архив. 2013. № 10. С. 79–82.
Buzunov R.V., Tsareva E.V. Circadian sleep disorders in metropolitan residents // Terapevticheskiy arkhiv. 2013. № 10. P. 79–82.
13. Czeisler Ch.F. Commentary: evidence for melatonin as a circadian phase-shifting agent // J. of Biol. Rhythms. 1997. V. 12. № 6. P. 618–623.
14. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis // Brit. Med. J. 2006. V. 332. № 7538. P. 385–388.
15. Babineau S., Goodwin Ch. Medications for insomnia treatment of children // Am. Family Physician. 2008. V. 77. № 3. P. 358–359.
16. Goldman A. Melatonin: a review // Brit. J. of Clin. Pharmacol. 1995. Vol. 19. Febr. P. 258–260.
17. Morera A.L., Henry M., de La Varga M. Safety in melatonin use // Actas Esp. Psiquiatr. 2001. V. 29. № 5. P. 334–337.
18. Guardiola-Lemaitre B. Toxicology of melatonin // J. of Biol. Rhythms. 1997. V. 12. № 6. P. 697–706.
19. Williams W.P. (Trey) III, McLin D.E. III, Dressman M.A. et al. Comparative review of approved melatonin agonists for the treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders // Pharmacotherapy: The J. of Human Pharmacol. and Drug Therapy. 2016. V. 36. № 9. P. 1028–1041.
20. Середа А.П., Пирушкин В.П., Оганнисян М.Г. Десинхроноз (джетлаг, синдром смены часовых поясов). Современные и перспективные методы лечения // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. Т. 6. № 3. С. 13–21.
Sereda A.P., Pirushkin V.P., Ogannisyan M.G. Desynchronization (jet lag syndrome). Modern and prospective treatment methods // Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2016. V. 6. № 3. P. 13–21.
21. Романов А.И., Решетняк В.К. Сон и его нарушения / С.П. Миронов, ред. М., 2003.
Romanov A.I., Reshetnyak V.K. Sleep and its disorders / S.P. Mironov, ed. Moscow, 2003.
22. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина // Врач. 2015. № 12. С. 14–17.
Potupchik T., Veselova O., Evert L. et al. Pharmacological effects spectrum of glycine // Vrach. 2015. № 12. P. 14–17.

23. Honma K., Honma S. Circadian rhythm: its appearance and disappearance in association with a bright light pulse // *Experientia*. 1988. V. 44. № 11–12. P. 981–983.

24. Czeisler C.A., Kronauer R.E., Allan J.S. et al. Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker // *Sci*. 1989. V. 244. Is. 4910. P. 1328–1333.

25. Minors D.S., Waterhouse J.M., Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light // *Neurosci. Letters*. 1991. V. 133. Is. 1. P. 36–40.

26. Jewett M.E., Kronauer R.E., Czeisler C.A. Phase-amplitude resetting of the human circadian pacemaker via bright light: a further analysis // *J. of Biol. Rhythms*. 1994. V. 9. № 3–4. P. 295–314.

27. Van Cauter E., Sturis J., Byrne M.M. et al. Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers // *The Am. J. of Physiol.-Endocrinol. and Metabolism*. 1994. V. 266. Is. 6 (Part 1). P. E953–E963.

28. Khalsa S.B., Jewett M.E., Cajochen C. et al. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects // *The J. of Physiol*. 2003. V. 549 (Part 3). P. 945–952.

MEDICAL PROBLEMS OF ADAPTATION TO TRANSMERIDIAN FLIGHTS

Kiku P.F.¹, Naguirnaya L.N.², Bogdanova V.D.¹

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok

²Pacific State Medical University, Vladivostok

The paper contains analysis of the medical problems of human adaptation to fast time zone changes such as symptoms of desynchronization and impacts on sporting activity, factors modulating the effects of transmeridian flights, as well as methods and means to facilitate adaptation to rapid light/dark cycle shifting.

Key words: transmeridian flight, adaptation, circadian rhythm, desynchronization, prevention, treatment.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 27–32.

Поступила 14.07.2020

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 619.6:613.639

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПЕРЕГРУЗОК ЭКИПАЖЕМ МКС ПРИ ПОСАДКЕ ПО БАЛЛИСТИЧЕСКОМУ РЕЖИМУ В УСЛОВИЯХ НЕШТАТНОГО ЗАПУСКА КОСМИЧЕСКОГО КОРАБЛЯ «СОЮЗ»

Глебова Т.М.¹, Колотева М.И.¹, Орлов О.И.¹, Овчинин А.Н.², Васин А.В.², Коновалова И.В.², Сальников А.В.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 обл.

E-mail: btm@imbp.ru

Проведена оценка переносимости перегрузок «грудь – спина» (+Gx) с максимальной величиной 6,7 ед. экипажем космического аппарата из 2 человек при посадке по режиму баллистического спуска (БС) в условиях нештатного запуска космического корабля (КК) «Союз». Переносимость перегрузок членом экипажа 1 (ЧЭ1) при прохождении плотных слоев атмосферы в режиме БС на основании анализа субъективных ощущений и данных объективной физиологической информации оценена как «хорошая»: физиологические реакции организма на воздействие перегрузок носили умеренный характер, критических признаков, ограничивающих переносимость перегрузок, не отмечено. Переносимость перегрузок членом экипажа 2 (ЧЭ2) оценивали только на основании анализа объективной физиологической информации, которая позволила считать ее хорошей. Член экипажа 1 высоко оценил опыт, приобретенный во время подготовки к полету, в том числе опыт вращений на центрифуге (ЦФ), что позволило ему действовать профессионально в нештатной ситуации. Переносимость перегрузок с максимальной величиной 6,7 ед. в условиях аварийного запуска КК «Союз» экипажем МКС оценивается как «хорошая».

Ключевые слова: космический полет, аварийный запуск, баллистический спуск, перегрузки «грудь – спина» (+Gx).

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 33–37.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-33-37

Безопасность космического полета (КП) – первый и главный приоритет для специалистов всех уровней, принимающих участие в его обеспечении. Однако нештатные ситуации, возникающие по технической причине, – нередкое явление во время КП, при этом их последствия могут быть самыми разнообразными: от быстро устранимых проблем до серьезных аварий или катастроф.

Наиболее опасными с точки зрения развития нештатных ситуаций могут считаться этапы выведения космического корабля (КК) на орбиту и спуска его с орбиты на Землю, так как в обоих случаях изменяется величина перегрузок, действующих на космонавтов, как правило, в сторону их увеличения.

При возникновении аварийных ситуаций на участке выведения КК на орбиту перегрузки порядка 8 ед. возникают при включении двигательной установки системы аварийного спасения (САС). Значительные перегрузки возможны при возникновении аварийных ситуаций на 350–450-й секунде полета при выведении КК на орбиту: из-за крутых траекторий спуска перегрузки достигают 20–25 ед. Для их уменьшения может применяться управляемый спуск с аэродинамическим качеством (перегрузка снижается до 15–18 ед.) [1].

В истории отечественной пилотируемой космонавтики было несколько нештатных ситуаций во время запуска КК на орбиту. 5 апреля 1975 г. был произведен запуск КК «Союз» с космонавтами В. Лазаревым и О. Макаровым на борту. Из-за аварии во время включения 3-й ступени ракеты корабль на орбиту не вышел: на 289-й секунде полета одновременно с выключением двигателя 2-й ступени системой управления ракетой-носителем (РН) «Союз-У» была выдана ложная (на несколько секунд раньше расчетного времени) команда на раскрытие поперечного стыка хвостового отсека 3-й ступени, причем только на 3 из 6 замков. Стык полураскрылся, по мере набора тяги двигателя 3-й ступени оставшиеся замки ломались, и на 291-й секунде стык раскрылся полностью. На 295-й секунде полета была сформирована команда «Авария РН». В соответствии с логикой системы управления было выполнено отделение корабля от 3-й ступени, затем произошло отделение отсеков (бытового и приборно-агрегатного) от спускаемого аппарата

(СА) с экипажем, и СА устремился к Земле. При спуске космонавты испытали максимальную перегрузку в 21,3 ед. (при том, что расчетная перегрузка в аварийных режимах полета не должна превышать 15 ед.). Произошло это вследствие того, что система управления спуском из-за вращения 3-й ступени РН получила смещение относительно вертикальной плоскости, и СА летел не с положительным, а с отрицательным аэродинамическим качеством. «Союз» совершил суборбитальный полет, приземлившись на горном склоне в безлюдном районе Алтая. Полет длился 21 мин 27 с, корабль поднялся на высоту 192 км, горизонтальная дальность полета составила 1574 км [2].

Еще одна авария на старте произошла спустя 8 лет, 26 сентября 1983 г. Подготовка к запуску шла по плану, однако во время заключительных предпусковых операций примерно за 1 мин 48 с до расчетного времени старта на РН «Союз-У» неожиданно загорелся один из элементов в системе подачи топлива в газогенераторы турбонасосных агрегатов и пожар распространился на ракетные блоки. Запустившийся двигатель САС увел головной блок от аварийного РН. В соответствии с логикой работы САС спускаемый аппарат отделился от головного блока на высоте 1 км и приземлился в 3,7 км от старта. Продолжительность полета с момента срабатывания САС составила 5 мин 13 с [2].

В новейшей истории отечественной пилотируемой космонавтики аварийная ситуация во время старта произошла 11 октября 2018 г. при запуске РН «Союз-ФГ» с КК «Союз». При выведении из-за нештатного отделения бокового блока «Д» 1-й ступени от центрального блока «А» 2-й ступени носитель потерял стабилизацию. В результате на 122-й секунде полета на высоте 46 км система управления «Союза-ФГ» сформировала команду на аварийное выключение двигательной установки 2-й ступени. Одновременно с этим сработала САС, которая отделила головной блок, включающий бытовой отсек (БО) и СА «Союза» под головным обтекателем и увела его от аварийной ракеты. Затем СА с экипажем отделился от БО; при баллистическом спуске (БС) экипаж испытал максимальную перегрузку величиной 6,7 ед. Примерно через 20 мин после запуска СА на парашюте приземлился в 402 км от стартового комплекса [3].

Стоит отметить, что в мировой истории освоения космического пространства авария, произошедшая 28 января 1986 г. при выведении КК на орбиту, стала единственной катастрофой за всю историю освоения космоса, закончившейся гибелью экипажа. Космический челнок «Челленджер» взорвался через 73 с после старта из-за повреждения уплотнительного кольца правого твердотопливного ускорителя. Это привело к разрушению челнока, взрыву и гибели 7 астронавтов, находившихся на борту [2].

САС корабля «Союз» была разработана в ОКБ-1 (ныне – РКК «Энергия» им. С.П. Королева) в 60-х годах и за полвека прошла несколько модернизаций, что обеспечило высокую надежность и безопасность корабля для членов экипажей [3].

Нештатные ситуации при запуске КК «Союз» – редкое явление в истории пилотируемой космонавтики, поэтому переносимость перегрузок, возникающих в этих условиях, с точки зрения субъективных оценок самих членов экипажа и объективной физиологической информации, полученной на этапе спуска, представляет особый интерес для исследователей.

Цель данной работы: оценка переносимости перегрузок экипажем МКС при посадке по режиму БС в условиях нештатного запуска КК «Союз».

Методика

Проанализированы данные по переносимости перегрузок направления «грудь – спина» (+Gx) экипажем МКС на этапе спуска на Землю при аварийном старте КК «Союз».

Во время старта в КК «Союз» член экипажа 1 (ЧЭ1) и ЧЭ2 находились в индивидуально профилированных ложементов с углом наклона спинки кресла 78–80° к вектору перегрузки; противоперегрузочный костюм не использовался.

Максимальное значение перегрузок при прохождении плотных слоев атмосферы по режиму БС на этапе возвращения на Землю составило 6,7 ед.

Величины ударных перегрузок при вводе тормозного и основного парашютов были равны 6,8 и 3,5 ед. соответственно, при перецепке основного парашюта на симметричную подвеску – 4,5 ед., при включении двигателя мягкой посадки (ДМП) и касании земли – 8,3 ед. Продолжительность суборбитального полета экипажа составила 19 мин 40 с [4].

Переносимость перегрузок ЧЭ1 оценивали на основе анализа субъективных ощущений при собеседовании, а также анализа данных объективной физиологической информации – изменений электрокардиограммы (ЭКГ): длительности интервалов PQ и QRS, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также частоты дыхания (ЧД), получаемой с помощью штатной аппаратуры медицинского контроля.

Результаты и обсуждение

Данные объективной физиологической информации ЧЭ1 и ЧЭ2 представлены в таблице.

За 2 мин до старта ЧЭ1 чувствовал себя удовлетворительно, испытывал волнение, связанное с предстоящим стартом. В этот период его ЧСС составляла 104 уд/мин, ЧД – 12 циклов/мин, на ЭКГ длительность интервала PQ составляла 0,19 с, комплекса QRS – 0,08 с (в пределах нормы), нарушений сердечного ритма отмечено не было.

Физиологические показатели ЧЭ1 и ЧЭ2 на начальном этапе выведения КК «Союз» на орбиту и при посадке по режиму БС

Показатели	Члены экипажа	Участок выведения		Участок спуска				
		За 2 мин до старта	Старт	Спуск (длительно действующие перегрузки), 6,7 ед.	Ввод парашютов, 6,8 и 3,5 ед.	Перецепка, 4,5 ед.	Полет на парашюте	Касание земли (ударные перегрузки) 8,3 ед.
ЧСС, ударов/мин	ЧЭ1	104	115	–	143	135	142	145
	ЧЭ2	68	83	–	102	93	103	104
ЧД, циклов/мин	ЧЭ1	12	18	22	34	24	24	24
	ЧЭ2	26	31	–	40	29	29	27
Нарушения сердечного ритма	ЧЭ1	Нет						
	ЧЭ2	Нет						
Интервал PQ, с	ЧЭ1	0,19	0,2	–	0,12	0,12	0,12	0,12
	ЧЭ2	0,13	0,13	–	–	0,13	0,14	0,12
Комплекс QRS, с	ЧЭ1	0,08	0,08	–	0,08	0,08	0,08	0,08
	ЧЭ2	0,08	0,08	–	–	0,08	0,08	0,08

Примечание. «—» – показатели не удалось рассчитать из-за плохого качества записи.

В момент старта ЧСС ЧЭ1 увеличилась до 115 уд/мин, ЧД – до 18 циклов/мин, продолжительность интервала PQ составила 0,2 с, комплекса QRS – на уровне значений предыдущего этапа.

На 118-й секунде полета произошло выключение двигательных установок боковых блоков 1-й ступени и отделение от центрального блока 2-й ступени. Со слов ЧЭ1, «...после того как «отстрелилась» первая ступень, сразу пошла тряска, вибрация и аварийная сигнализация. Сразу стало понятно, что что-то идет не так. Когда все проходит штатно, в момент отделения первой ступени на картинке (телекамеры) можно видеть некоторые потряхивания и вибрации. Но мы почувствовали, что эти вибрации продолжались. Потом сразу же сработала аварийная сигнализация. Стало понятно, что [штатный] полет дальше продолжаться не может, что впереди нас ждет баллистический спуск» [4].

На 122-й секунде запустились двигатели САС, благодаря чему головной блок, состоящий из БО и СА корабля под обтекателем, был отделен по поперечному аварийному стыку (приборно-агрегатный отсек КК «Союз» с частями обтекателя остался на РН) и за 1,5–2 с уведен от аварийного носителя на безопасное расстояние. На 159-й секунде произошло отделение СА от БО, и СА был выведен из-под обтекателя.

На 315-й секунде зафиксировано погружение СА в плотные слои атмосферы. Со слов ЧЭ1, перегрузка (с максимальным значением 6,7 ед.) «... нарастала быстро и так же быстро уменьшалась». ЧЭ1 ощущал смещение мягких тканей лица, давление перегрузки на грудь, из-за чего репортаж вел

с трудом. Зрительных расстройств и затруднений дыхания не было, защитного напряжения мышц нижних конечностей и передней брюшной стенки не устанавливал. Физиологические показатели ЧЭ1 при действии перегрузки величиной 6,7 ед. не удалось рассчитать из-за плохого качества записи. По этой же причине не удалось оценить выраженность физиологических реакций организма членов экипажа при действии перегрузок в условиях КП по сравнению с наземными исследованиями на центрифуге (ЦФ) по аналогичному режиму. Важно отметить, что в период подготовки к КП переносимость перегрузок при вращении на ЦФ по графикам выведения и БС (с максимальной величиной 8 ед.) у ЧЭ1 и ЧЭ2 была хорошей.

На 382-й секунде полета была отстрелена крышка парашютного контейнера, вышел и раскрылся тормозной парашют, на 399-й — основной парашют. На 559-й секунде был отстрелен лобовой теплозащитный экран; спустя 3 с осуществлена перецепка основного парашюта на симметричную подвеску [4].

Следует отметить, что при спуске на Землю после КП перецепка парашюта на симметричную подвеску часто сопровождается возникновением вестибуловегетативных расстройств у членов экипажа, что связано с раскачиванием и закруткой СА на стропах парашюта [5, 6]. Однако, поскольку парашютирование совершалось без предыдущего пребывания в невесомости, в условиях нормальной жизнедеятельности, дискомфорта ощущений ЧЭ1 не испытывал. По данным объективной физиологической информации, ЧСС у него в это период

колебалась в пределах 135–143 уд/мин, ЧД – от 34 до 24 циклов/мин. На ЭКГ длительность интервала PQ составляла 0,12 с, комплекса QRS – 0,08 с (в пределах нормы), нарушений сердечного ритма зарегистрировано не было.

На 1180-й секунде от начала полета сработали ДМП. Действие ударных перегрузок приземления величиной 8,3 ед. ЧЭ1 описал как «скользящий» удар со стороны днища СА; его самочувствие при этом было удовлетворительным. Сохранялись тахикардия (145 уд/мин) и тахипноэ (24 цикла/мин).

После приземления, со слов ЧЭ1, СА еще некоторое время катился по земле, в результате чего после его остановки члены экипажа расположились висящими на ремнях вниз головой. Хотя такое положение было некомфортным, экипаж принял решение не эвакуироваться самостоятельно, а дожидаться появления спасателей, радиосвязь с которыми поддерживалась непрерывно, и эвакуироваться с их помощью.

После эвакуации из СА ЧЭ1 отметил, что перегрузки по режиму БС на его самочувствии негативно не отразились, чувствовал себя хорошо, дискомфортных ощущений не испытывал.

Полученные данные по субъективным ощущениям ЧЭ1 и физиологической информации свидетельствуют о хорошей переносимости перегрузок ЧЭ1 при БС в условиях аварийного старта КК «Союз».

Как следует из приведенной таблицы, за 2 мин до старта ЧСС ЧЭ2 составляла 68 уд/мин, ЧД – 26 циклов/мин. На ЭКГ длительность интервала PQ составляла 0,13 с, комплекса QRS – 0,08 с (в пределах нормы). Нарушения сердечного ритма отсутствовали.

В момент старта ЧСС ЧЭ2 увеличилась до 83 уд/мин, ЧД – до 31 цикла/мин; продолжительность интервала PQ и комплекса QRS оставалась в тех же пределах, что и на предыдущем этапе, нарушений сердечного ритма зарегистрировано не было.

При действии перегрузок во время спуска по баллистической траектории с максимальной величиной 6,7 ед. физиологические показатели ЧЭ2 не удалось рассчитать из-за плохого качества записи.

На этапе парашютирования ЧСС ЧЭ2 колебалась в пределах от 93 до 103 уд/мин, ЧД – от 29 до 40 циклов/мин. На ЭКГ длительность интервала PQ и комплекса QRS оставалась в пределах нормы (0,13–0,14 и 0,08 с соответственно).

При касании земли величина ЧСС ЧЭ2 составляла 104 уд/мин, ЧД – 27 циклов/мин, на ЭКГ длительность интервала PQ составила 0,12 с, продолжительность QRS – 0,08 с; нарушений сердечного ритма не зарегистрировано.

Представленные физиологические данные о состоянии ЧЭ2 свидетельствуют о хорошей переносимости перегрузок при БС в условиях аварийного запуска КК «Союз».

Стоит добавить, что по результатам ранее проведенных исследований на участке штатного выведения КК «Союз» на орбиту переносимость перегрузок членами экипажа МКС по субъективным оценкам имеет ряд особенностей: при первом КП испытывают вполне закономерные чувства волнения и тревоги, ощущают давление перегрузки на тело, вибрацию корабля. При повторном КП члены экипажа описывают те же ощущения, но отмечают, что чувство тревоги и волнения меньше, а уверенности в себе и технике больше. Физиологические реакции членов экипажа на воздействие перегрузок штатных режимов на участке выведения на орбиту в полетах на КК «Союз» носят, как правило, умеренный характер, критических симптомов, ограничивающих переносимость перегрузок на этом участке полета, не наблюдается, что свидетельствует в целом о хорошей переносимости ими перегрузок [7].

Следует отметить, что космонавты в течение нескольких лет – от момента поступления в отряд космонавтов до осуществления КП – проходят тренировки на ЦФ с воздействием перегрузок направления «грудь – спина» (+Gx) величиной до 4 и 8 ед., что имеет положительное значение для их психофизиологической подготовки с целью повышения переносимости перегрузок в КП. ЧЭ1 в беседе после полета высоко оценил опыт, приобретенный во время подготовки, отметив, что полученные навыки позволили ему правильно действовать в аварийной ситуации, и положительно отозвался об опыте вращения на ЦФ, отметив, что вращения на центрифуге полезны в плане навыков поведения при перегрузках. Кроме того, по словам ЧЭ1, «... это была одна из самых серьезных нештатных ситуаций в моей жизни. Но помог тот опыт, который я приобрел, будучи летчиком, те знания, навыки, которые мы приобрели, находясь в ЦПК. Не зря же подготовка космонавтов очень разнообразная. В нее включено очень много различных видов подготовки: летная, парашютная и водолазная, выживания в различных климатогеографических зонах. То есть все эти виды подготовок направлены как раз на то, чтобы в сложной ситуации космонавт не замыкался, а мог трезво оценивать ситуацию, мог комментировать свои действия – то, что он делал, и то, что будет делать. Все это, я думаю, в сумме, и позволило мне не растеряться в данной нештатной ситуации» [4].

«Это был отличный пример работы САС, – сказал в интервью ЧЭ2. – Ее не использовали на «Союзе» 35 лет, но она по-прежнему в полной готовности на случай аварии. Я очень благодарен тем людям, которые разрабатывали эту систему» [4].

Несмотря на нештатную ситуацию во время выведения КК «Союз» на орбиту и спуск на Землю по траектории БС, переносимость перегрузок величиной до 6,7 ед. у ЧЭ1 и ЧЭ2 оценена как хорошая.

Выводы

Переносимость перегрузок с максимальной величиной 6,7 ед. в условиях аварийного запуска КК «Союз» ЧЭ1 и ЧЭ2 соответствует хорошей. Физиологические реакции организма на воздействие перегрузок носили умеренный характер, критических признаков, ограничивающих переносимость перегрузок, не отмечено.

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 0130-2014-0006, темы 65.1 (№ Государственной регистрации 01201370667).

Список литературы

1. Береговой Г.Т., Ярополов В.И., Баранецкий И.И. и др. Справочник по безопасности космических полетов. М., 1989.

Beregovoi G.T., Yaropolov V.I., Baranetskiy I.I. et al. Space flight safety handbook. Moscow, 1989.

2. Мировая пилотируемая космонавтика. М., 2005.

World manned cosmonautics. Moscow, 2005.

3. Красильников А. Аварийный запуск «Союза МС-10», или автоматика спасла «Бурлаков» // Новости космонавтики. 2018. № 12. С. 6.

Krasil'nikov A. Emergency launch of «Soyuz MS-10» or automatic equipment saved «haulers» // Novosti kosmonavtiki. 2018. № 12. P. 6.

4. Красильников А. «Быстро мы прилетели...» // Новости космонавтики. 2018. № 12. С. 8–15.

Krasil'nikov A. «We flew in fast...» // Novosti kosmonavtiki. 2018. № 12. P. 8–15.

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

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

6. Котовская А.Р., Колотева М.И., Глебова Т.М. Переносимость перегрузок российским космонавтом и американским астронавтом на участке спуска космического корабля «Союз» с орбиты на Землю в 340-суточном космическом полете на Международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2018. Т. 52. № 5. С. 13–18.

Kotovskaya A.R., Koloteva M.I., Glebova T.M. Tolerance of G-loads by the Russian cosmonaut and NASA astronaut during the «Soyuz» space vehicle de-orbit after the 340-day mission to the International space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2018. V. 52. № 5. P. 13–18.

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

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

Поступила 24.03.2020

G-TOLERANCE OF THE ISS CREW DURING THE BALLISTIC LANDING AFTER OFF-NOMINAL LAUNCH OF SPACE VEHICLE SOYUZ

Glebova T.M.¹, Koloteva M.I.¹, Orlov O.I.¹, Ovchinin A.N.¹, Vasin A.V.², Konovalova I.V.², Salnikov A.V.¹

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

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

Tolerance of the chest-to-back accelerations (+Gx) at the peak value of 6.7 g was evaluated in two Soyuz crew members after the ballistic landing following the off-nominal launch. G-tolerance of CM-1 was evaluated as good based on analysis of reported subjective sensations and results of objective physiological investigations. CM-2 tolerance was also evaluated as good though using the available results of objective investigations only. CM-1 appreciated highly the ground-based emergency training, including centrifuge sessions.

Key words: space flight, off-nominal launch, ballistic landing, chest-to-back accelerations (+Gx).

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 33–37.

УДК 613.693+617.7-073.178

ИЗМЕНЕНИЕ ГИДРОДИНАМИКИ ГЛАЗА КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА КОСМИЧЕСКОГО НЕЙРООКУЛЯРНОГО СИНДРОМА (SANS)

Манько О.М., Смолеевский А.Е., Томиловская Е.С.

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

E-mail: olgamanko@list.ru

Изучение механизмов адаптации зрительного анализатора к условиям дальнего космического полета сегодня является одной из важнейших задач космической медицины. Вопрос патогенеза отека зрительного нерва – основного симптома космического нейроокулярного синдрома (SANS) – остается открытым. Среди гипотез триггерного механизма развития SANS рассматривается изменение градиента давления в зоне решетчатой склеральной пластинки мембраны, которое обусловлено колебаниями как внутричерепного давления, так и внутриглазного давления в условиях невесомости.

Данная работа является продолжением исследования глазной гидродинамики в условиях моделируемой 5-суточной микрогравитации. В статье приводятся результаты исследования внутриглазного гидробаланса после 21-суточной «сухой» иммерсии.

В исследовании принимали участие 8 мужчин-добровольцев в возрасте от 24 до 35 лет. Результаты электронной тонографии глаза и суточной динамики внутриглазного давления оценивались в корреляции с динамикой водного баланса.

Были зарегистрированы изменения показателей тонографии глаза после 21-суточного иммерсионного воздействия. В 80 % случаев отмечался дисбаланс показателей глазной гидродинамики. Клинически значимое изменение показателей электронной тонографии глаза регистрировалось в 25 % случаев.

Полученные результаты позволили впервые оценить степень выраженности и характер ауторегуляции глазной гидродинамики в условиях компенсаторной гипогидратации организма, обусловленной моделируемой 21-суточной гравитационной разгрузкой.

Ключевые слова: внутриглазная гидродинамика, водный баланс, гидродинамический гомеостаз глаза, космический нейроокулярный синдром (SANS), суточные колебания внутриглазного давления, «сухая» иммерсия, электронная тонография глаза.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 38–45.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-38-45

Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) – космический нейроокулярный синдром – установленный риск длительного космического

полета. SANS включает в себя ряд глазных симптомов, среди которых превалирует отек зрительного нерва. Патогенез SANS остается до конца не изученным. Одной из причин возникновения синдрома SANS рассматривается гипотеза нарушения градиента давления в зоне решетчатой мембраны (место выхода зрительного нерва из склеральной оболочки глаза), которое обусловлено колебаниями как внутричерепного давления, так и глазного давления в условиях невесомости [1, 2].

В условиях земной гравитации между внутриглазным и ретробульбарным давлением существует разница в среднем в 10 мм рт. ст. [3]. Эта разница получила название «градиент давления в области решетчатой мембраны склеры». Давление в ретробульбарном пространстве ассоциируется с давлением спинномозговой жидкости.

Градиент давления обеспечивает нейротрофический процесс зрительной сенсорной системы. Он создает аксоплазматический ток и перемещение ликвора в пространствах его оболочек от орбитальной до интракраниальной части (Morgan W. et al., 1995).

Снижение или повышение внутриглазного давления (ВГД) влияет на трофический гомеостаз внутренних сред глаза и отражается на морфометрическом состоянии диска зрительного нерва [4] вследствие изменения градиента давления решетчатой мембраны (Курышева Н.И., 2015).

Длительное повышение ВГД является пусковым механизмом глаукомы с характерной атрофией зрительного нерва [3, 5]. Снижение ВГД, например, при закрытой травме (контузии) глаза, непроникающих травмах (контузиях) глаза часто вызывает отек диска зрительного нерва [6].

Состояние ВГД и составляющих его параметров оценивается методиками электронной тонографии глаза, контактной и бесконтактной тонометрии. Тонометрия отражает значение P или P₀ (истинное ВГД) в мм рт. ст. Электронная тонография глаза позволяет оценить гидродинамику глаза по показателям скорости образования (F) и скорости оттока (C) внутриглазной жидкости.

В ходе космических научных исследований (Ocular Health, Fluid shifts) оценивали значение ВГД

по значению P_0 (истинное ВГД). Использовался тонометр Топо-реп. В первые часы космического полета (КП) регистрировалось повышение ВГД в среднем на 25 % [7]. В последующие дни КП наблюдалось незначительное снижение ВГД в среднем на 1–3 мм рт. ст. от фонового предполетного значения [1, 8, 9].

В модельных исследованиях («Антиортостатическая гипокинезия», «Bed rest») ВГД оценивали по значению P при помощи контактной аппланационной тонометрии методом Маклакова. Были зарегистрированы колебания внутриглазного тонуса в первые часы антиортостатического воздействия (Валях М.А. и др., 2015, 2017).

В ходе эксперимента с 5-суточной «сухой» иммерсией была проведена электронная тонография глаза до и после воздействия. Выявленная динамика ВГД (P_0) была статистически незначимой [10].

Суточный ритм колебания ВГД зависит от циклической активности образования внутриглазной жидкости. Суточная цикличность ВГД здорового глаза впервые была проанализирована отечественным офтальмологом А.И. Масленниковым (1904–1905). Определены типы нормальных и патологических суточных кривых ВГД. У людей молодого возраста суточный ритм ВГД значительно выражен (Song et al., 2014). Чаще встречается «утренний» тип суточного ритма, характеризующийся высокими значениями ВГД в утренние часы и их плавным снижением к вечеру (Mansouri et al., 2012; Huang et al., 2018). При этом, амплитуда суточных колебаний ВГД (Δ ВГД), как правило, не превышает 5 мм рт. ст. [11, 12].

Отмечено точное совпадение суточных колебаний ВГД с суточным ритмом секреции глюкокортикоидов. Суточный ритм секреции кортизола совпадает с соответствующим ритмом активности гипоталамуса, оказывающего прямое влияние на секреторную активность цилиарного тела. Было отмечено, что суточные колебания офтальмотонуса отсутствуют у больных с поражением коры надпочечников. При поражении гипоталамо-гипофизарной области головного мозга амплитуда суточных колебаний ВГД резко увеличивается [11].

Суточный ритм ВГД можно рассматривать как биомаркер гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, характеризующий уровень адаптации этих систем к экстремальной среде. До настоящего исследования устойчивость суточного ритма ВГД в условиях космического полета и в модельных экспериментах не изучалась.

Количественные характеристики продукции и оттока внутриглазной жидкости впервые исследовались только в условиях моделируемой невесомости – в ходе пятисуточной «сухой» иммерсии. Использовался метод электронной тонографии глаза [10].

Результаты электронной тонографии в 60 % случаев показали изменение гидродинамики глаза

в первые сутки после завершения иммерсионного воздействия. Степень снижения скорости продукции внутриглазной жидкости от фонового значения варьировала от 40 % до патологически низкого – 54 %. Значение трофического коэффициента (ТК) ухудшилось в 60 % случаев (12 глаз), из них в 50 % случаев (6 глаз) изменения ТК были клинически значимыми. К 7-м суткам после завершения «сухой» иммерсии значения электронной тонографии вернулись к исходному уровню фона [10].

Полученные результаты продемонстрировали существенные отклонения гидродинамики глаза в условиях адаптационной гипогидратации организма, что позволило предположить значимую роль центральной гормональной регуляции кислотно-щелочного состояния в механизмах гомеостаза внутриглазного гидробаланса и определило целесообразность продолжения исследования.

Изучение механизмов адаптации гидродинамики глаза как составной части трансмембранного градиента давления зрительного нерва к условиям невесомости позволит, на наш взгляд, приблизиться к решению вопроса патогенеза и профилактики синдрома SANS.

Методика

Исследования проводились в 2018–2019 гг. на стендовой базе «Сухая» иммерсия», входящей в состав УНУ «Медико-технический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения». Программа исследований была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН / Физиологической секцией Российского комитета по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО (протокол № 483 от 03.08.2018 г.).

В исследовании приняли участие 8 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 23 до 35 лет, прошедших врачебно-экспертную комиссию. Каждый доброволец провел 21 сут в условиях моделируемой микрогравитации – «сухой» иммерсии.

Всем участникам было проведено полное стандартное офтальмологическое обследование, включающее оценку остроты зрения, внутриглазного давления, состояние оптических сред глаза и сетчатки. Полученные данные соответствовали возрастной клинической норме.

Водный баланс (ВБ) оценивали по показателям суточного количества потребленной жидкости «П» и суточного диуреза «Д», исходя из среднестатистической нормы, по которой диурез составляет 80 % от объема потребленной жидкости (ВБ = 0,8 П).

Тонометрию проводили с использованием тонометра Icare ic-100 (Финляндия) в соответствии

с международным стандартом качества ISO 13485. Принцип работы данного тонометра основан на рикошетной технологии – индукционном методе оценки упругости роговицы. Одноразовый микродатчик тонометра со скоростью большей, чем роговичный рефлекс, ударяется о роговицу, благодаря чему достигается высокая точность измерения. На дисплее тонометра отражается средний результат ВГД (P_o) из 6 последовательных измерений.

Фоновые измерения суточного колебания ВГД проводили однократно за 3–5 сут до начала эксперимента, при положении добровольца сидя. Суточную тонометрию проводили на 5, 10, 15 и 20-е сутки «сухой» иммерсии, в одни и те же часы: утром с 8.30 до 9.00, вечером с 17.30 до 18.00 ч, при вертикальном положении головы добровольца, находящегося в иммерсионной ванне.

Электронную тонографию глаза проводили с помощью электронного тонографа ТНЦ-100 (Россия) по стандартной методике продленной тонометрии [10, 13]. Исследование проводили однократно до начала «сухой» иммерсии и дважды после ее завершения (на 1-е и 7-е сутки периода восстановления).

Внутриглазной гидродинамический баланс оценивали по параметрам: C ($\text{мм}^3/\text{мин}/\text{мм}$) – коэффициент легкости оттока, который показывает количество жидкости, оттекающей от глаза за 1 мин; F ($\text{мм}^3/\text{мин}$) – коэффициент скорости продукции камерной влаги (количество водянистой влаги, которая поступает в глаз за 1 мин); коэффициент Беккера ($\text{КБ} = P_o/C$) – отношение истинного ВГД к коэффициенту легкости оттока (коэффициент отражает баланс между продукцией и оттоком камерной влаги); трофический коэффициент ($\text{ТК} = P_o/F$) – отношение истинного ВГД к коэффициенту скорости образования внутриглазной жидкости [1].

Границами возрастной нормы для коэффициентов внутриглазной гидродинамики считали клинические нормы [2]: $P_o = 17,7\text{--}20,2$ мм рт. ст.; $C = 0,22\text{--}0,33$ $\text{мм}^3/\text{мин}/\text{мм}$; $F = 1,9\text{--}3,6$ $\text{мм}^3/\text{мин}$; $\text{КБ} = 63\text{--}100$; ТК – до 10 [13].

У всех добровольцев фоновые значения электронной тонографии соответствовали норме.

Обобщение и анализ полученных данных проводились методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения Statistica 6.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2. Динамика водного баланса добровольцев в начале 21-суточной «сухой» иммерсии полностью

соответствовала изменениям, выявленным ранее, в ходе аналогичного 5-суточного исследования [10]. Эти изменения проявлялись в преобладании выделения над потреблением жидкости (отрицательном водном балансе) и статистически значимо отличались от фоновых значений в 1-е сутки «сухой» иммерсии. В дальнейшем баланс между потреблением и выделением жидкости имел тенденцию к нормализации, но оставался отрицательным вплоть до окончания эксперимента (рис. 1).

Отрицательный водный баланс сопровождался статистически значимым снижением ВГД в условиях «сухой» иммерсии на всем протяжении экспериментального воздействия. Наибольшим изменениям подверглось утреннее ВГД, которое было снижено (по отношению к фону) на всем протяжении исследования (рис. 2) и практически сравнялось с вечерним ВГД. При этом вечернее ВГД не отличалось от исходного уровня ($p > 0,1$, парный Т-критерий Вилкоксона). Такая динамика утреннего и вечернего ВГД привела к статистически значимому «сглаживанию» (уплощению) суточного ритма внутриглазного давления (рис. 3).

Снижение ВГД в условиях «сухой» иммерсии было обусловлено уменьшением продукции внутриглазной жидкости. На это указывает статистически значимое изменение коэффициента F (рис. 4, А), сочетающееся со снижением коэффициента C (рис. 4, Б). Несмотря на то что отток внутриглазной жидкости также статистически значимо снизился (об этом свидетельствует динамика

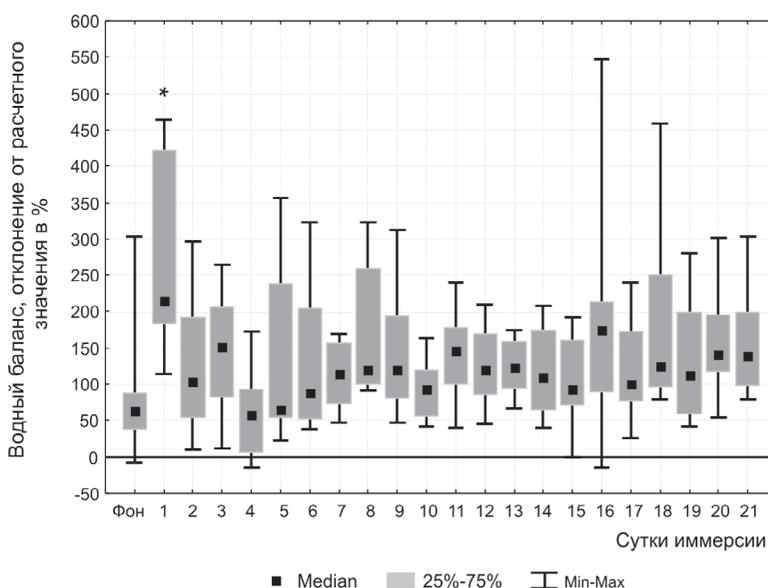


Рис. 1. Динамика ВБ в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии. Нулевая линия показывает выделение, равное 80 % от потребленной жидкости (расчетная норма); * – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p < 0,05$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 8$)

Динамика водного баланса в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии

Обследуемый	Показатель	Сутки исследования																						
		-1-е	1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е	7-е	8-е	9-е	10-е	11-е	12-е	13-е	14-е	15-е	16-е	17-е	18-е	19-е	20-е	21-е	
1	П	1000	600	750	400	400	600	700	800	800	650	800	800	1000	800	800	800	800	600	600	800	800	600	1000
	Д	735	2710	845	900	875	750	775	945	1220	1570	1150	1565	1475	1750	900	1570	1505	1630	1510	1120	1250	1525	
2	П	2100	900	500	500	1250	500	500	475	400	500	700	760	500	500	400	540	700	880	965	370	970	850	
	Д	2205	3850	1230	1320	850	1825	1100	1020	1350	1150	800	1050	1150	895	900	1265	1260	1450	2950	1125	1200	1620	
3	П	650	990	850	1300	1100	900	580	890	600	1090	1210	1050	1050	1100	650	1200	1050	720	1350	800	800	1050	
	Д	2100	2500	2700	2340	1150	3255	700	1650	1025	1700	1610	2850	2105	1900	1213	950	2625	725	1935	1925	1805	1740	
4	П	2440	2000	1600	1570	2275	1600	2400	1600	1600	1450	1700	1500	1900	2900	875	1500	2500	2190	1950	1155	2300	1850	
	Д	3900	3430	2135	3475	3475	1950	3575	3455	2890	1700	2830	2975	2830	3850	2150	2270	1720	3380	3075	2180	4100	4230	
5	П	1210	960	700	1040	600	1060	600	950	1170	1450	1430	1000	1100	1100	2010	1300	800	1380	1000	1280	600	1200	
	Д	1700	2410	1540	1390	935	1910	2030	1870	1820	1940	2525	1830	1830	1530	2750	1915	1800	1990	2540	1930	1930	2315	
6	П	625	600	800	640	680	850	1120	1100	600	660	640	940	1095	940	600	790	300	900	900	1200	820	600	
	Д	750	2445	700	1020	585	1160	1385	1360	1800	2180	1350	1050	1275	2060	1285	1750	1555	1260	1420	1360	1390	1940	
7	П	1350	750	1100	600	1480	2000	1000	1150	950	1200	1790	1300	1250	1250	1910	1290	1490	1000	1320	1200	1350	900	
	Д	1900	1800	1540	1750	2180	2575	2670	1775	2600	1950	3120	2780	3100	2435	2425	2035	3190	2075	2260	2850	3350	2260	
8	П	1510	1000	1300	1040	1700	2000	1400	1500	1700	1700	1200	1260	1800	1600	1500	1400	1700	1300	680	1600	1800	1700	
	Д	1750	2140	2430	925	1450	1950	2120	2350	2790	3215	1400	2910	3350	2875	2235	1770	2080	2975	3040	1850	3200	2425	

Примечание. П – потребление жидкости, мл/сут; Д – суточный диурез, мл/сут; «-1 сутки» – фоновые значения показателей.

коэффициента С), это не позволило адаптационно-регуляторным механизмам организма компенсировать возникшее сглаживание суточной динамики ВГД.

Продукция внутриглазной жидкости (значение коэффициента F) снизилась у 7 из 8 добровольцев (14 глаз) (см. табл. 2). Из них значения коэффициента F ниже допустимого уровня (1,5 мм³/мин) наблюдались у 4 человек (7 глаз). Выраженный дисбаланс гидродинамики регистрировался у 2 добровольцев, у которых наряду с отрицательной динамикой F отмечалось снижение скорости оттока внутриглазной жидкости до клинически значимого уровня (коэффициент С ниже 0,2 мм³/мин/мм).

Трофический коэффициент после экспериментального воздействия статистически значимо вырос (рис. 5), что отражает ухудшение состояния метаболизма внутренней среды глаза. Негативная динамика значения ТК наблюдалась у 7 добровольцев (14 глаз) из 8. Клинически значимое изменение ТК (более 10 ед.) регистрировалось у 6 добровольцев (9 глаз) (см. табл. 2).

Таким образом, после 21-суточного иммерсионного воздействия было зарегистрировано изменение гидробаланса глаза. В 80 % случаев отмечался дисбаланс показателей глазной гидродинамики. У 6 добровольцев (75 %) регистрировалось снижение продукции внутриглазной жидкости (F). Клинически значимое изменение показателей электронной тонографии глаза регистрировалось в 25 % случаев.

У 3 добровольцев из 8 отмечалась корреляция между динамикой суточной кривой ВГД и состоянием гидродинамики глаза. Выявленная у этих добровольцев инверсия суточного ритма (изменение формы суточной кривой с ниспадающей («утренней») на возрастающую («обратную»)) сочеталось с выраженным дисбалансом показателей тонографии глаза (см. табл. 2). Наблюдалось снижение скорости продукции внутриглазной жидкости

Таблица 2

Показатели тонографии глаза

Глаз	Показатели тонографии																	
	С, мм ³ /мин/мм				F, мм ³ /мин				КБ, усл. ед.				ТК, усл. ед.				Ро, мм рт. ст.	
	До		После		До		После		До		После		До		После		До	После
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
1	0,22	0,26	0,26	1,61	1,19	79	56	10,50	12,70	17,00	15,20							
2	0,26	0,21	0,21	1,53	1,23	60	76	10,60	12,7	16,32	15,70							
3	0,25	0,2	0,2	3,92	2,88	102	122	6,5	8	25,50	23,5							
4	0,27	0,16	0,16	1,97	1,17	64	128	8,7	14,3	17,20	16,8							
5	0,24	0,17	0,17	2,53	1,51	86	111	8,1	12,3	20,60	18,5							
6	0,22	0,17	0,17	1,61	1,51	79	111	10,7	12,6	17,20	19,1							
7	0,33	0,27	0,27	2,41	1,97	52	64	7,22	8,6	17,40	17,0							
8	0,38	0,21	0,21	2,23	1,23	42	76	7	13	15,70	15,8							
9	0,35	0,27	0,27	5,03	3,83	70	101	5,00	6,20	23,50	23,7							
10	0,49	0,2	0,2	6,07	2,88	46	122	3,60	8,30	22,00	24							
11	0,3	0,25	0,25	1,42	0,84	47	53	10,3	15,3	14,70	12,9							
12	0,26	0,52	0,52	1,53	1,16	61	24	10,7	10,3	16,40	12,0							
13	0,31	0,38	0,38	1,42	2,23	47	42	10,2	7,2	14,60	16,2							
14	0,36	0,38	0,38	1,21	2,23	37	42	10,9	8,6	13,20	16,3							
15	0,38	0,25	0,25	2,23	0,84	42	53	7,2	15,5	16,10	13							
16	0,32	0,25	0,25	1,88	0,84	50	53	8,2	15	15,50	12,7							

(F) до клинически значимых значений – F = 1,51–1,23 мм³/мин. Скорость оттока внутриглазной жидкости (С) была снижена до патологически низкого значения – 0,17 мм³/мин/мм.

Изменение характера суточной кривой ВГД в условиях «сухой» иммерсии, вероятно, отражает влияние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на ауторегуляцию гидродинамики глаза в условиях гипогидратации организма [2].

Адаптационные эффекты регуляции водно-солевого обмена человека в условиях невесомости были изучены в условиях космического полета и наземных модельных экспериментах [14, 15]. Известно, что в условиях невесомости происходит перераспределение жидких сред в организме человека, что, в свою очередь, приводит к развитию компенсаторного изменения водно-солевого баланса, обусловленного проявлением депрессорных разгрузочных рефлексов. В основе депрессорных рефлексов лежит эфферентный ответ гипоталамуса, который проявляется торможением высвобождения аргинина и вазопрессина, увеличением скорости клубочковой фильтрации, повышением диуреза, подавлением спонтанной и индуцированной ангиотензином II жажды. Установлено, что уже к 1-м суткам и на протяжении всего срока действия микрогравитации наблюдается изменение ВБ в сторону гипогидратации. Отрицательный ВБ в среднем составляет 600–1500 мл/сут [14, 15].

Изменения водного баланса, характерные для КП, были выявлены в рамках данного исследования у 100 % добровольцев, что подтверждает адекватность выбранной экспериментальной модели для изучения механизмов влияния невесомости на внутриглазную гидродинамику (см. табл. 1). Результаты эксперимента, в свою очередь, позволяют предположить, что в условиях КП отрицательный ВБ приводит к изменениям ВГД, сопоставимым с теми, которые были выявлены в условиях 3-недельной «сухой» иммерсии. Так же можно предположить, что при большой продолжительности полета (существенно превышающей 21 сут) изменения внутриглазной гидродинамики будут носить более стойкий характер.

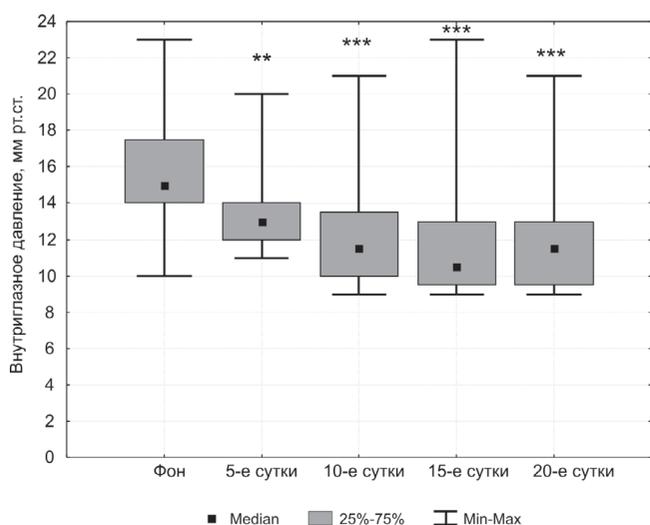


Рис. 2. Влияние 21-суточной «сухой» иммерсии на утреннее ВГД.

** – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p \leq 0,01$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 16$); *** – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p \leq 0,001$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 16$)

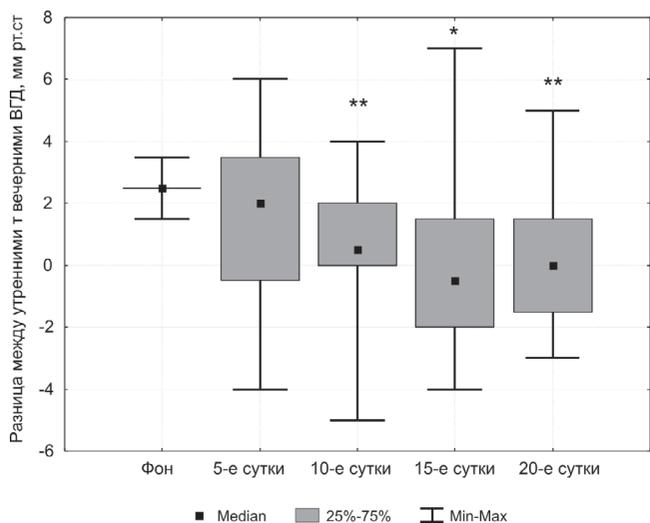
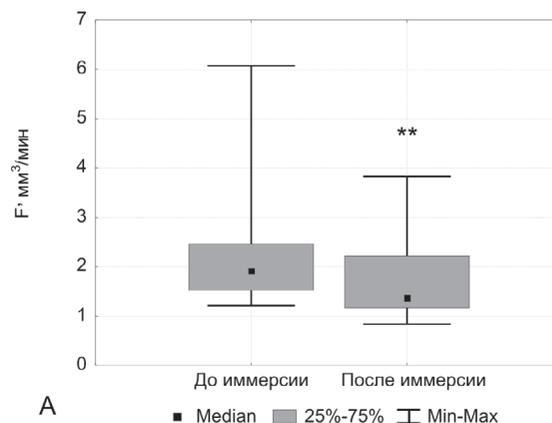


Рис. 3. Сглаживание суточного ритма ВГД в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии.

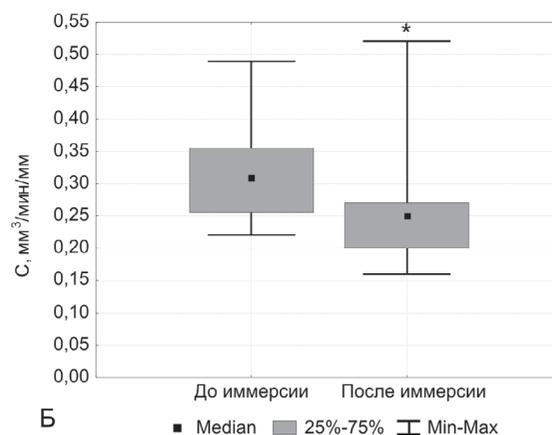
* – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p < 0,05$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 16$); ** – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p < 0,01$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 16$)

Выводы

1. При гипогидратации организма, развивающейся в условиях «сухой» иммерсии у 75 %



А



Б

Рис. 4. Влияние 21-суточной «сухой» иммерсии на продукцию и отток внутриглазной жидкости.

А – коэффициент F до и после 21-суточной «сухой» иммерсии; Б – коэффициент C до и после 21-суточной «сухой» иммерсии; * – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p < 0,05$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 16$); ** – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p < 0,01$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 16$)

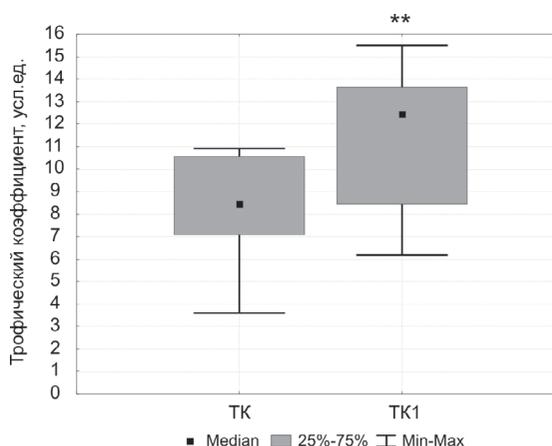


Рис. 5. Трофический коэффициент до и после 21-суточной «сухой» иммерсии.

** – статистически значимые различия по сравнению с фоновым значением ($p < 0,01$, парный Т-критерий Вилкоксона, $n = 16$)

добровольцев, наблюдалось изменение гидробаланса глаза и суточной динамики ВГД.

2. Нарушение ауторегуляции гидродинамического гомеостаза глаза, отмеченное у половины добровольцев, и характеризовавшееся инверсией суточной кривой ВГД с «нормальной» на «патологическую» и выраженным дисбалансом гидродинамики глаза, может являться маркером адаптационной устойчивости гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к условиям микрогравитации.

3. Снижение ВГД, скорости продукции и оттока внутриглазной жидкости, сопровождающееся изменением трофического гомеостаза глаза, в условиях искусственной микрогравитации может рассматриваться как негативные, провоцирующие факторы в патогенезе космического нейроокулярного синдрома (SANS).

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований РАН: тема № 63.1 «Изучение механизмов функционирования сенсорных и двигательных систем в условиях измененной гравитационной среды и формирование концепции профилактики гипогравитационных нарушений в сверхдлительных космических полетах»; тема № 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. Marthy G., Marchbars R.S. et al. Increased intracranial pressure in human during simulated microgravity // *Physiologist*. 1992. V. 35. P. 184–185.
2. Morgan W.H., Yu D.Y., Balaratnasingam C. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma pathophysiology: the dark side of the optic disc // *J. Glaucoma*. 2008. V. 17. P. 408–413.
3. Волков В.В. О вероятных механизмах нарушения зрительных функций при глаукоме. Актуальные проблемы офтальмологии // *Научные труды, посвященные 100-летию М.И. Авербаха*. М., 1974. С. 45–54.
4. Volkov V.V. About the probable mechanisms of visual impairment in glaucoma. Actual problems of ophthalmology // *Nauchnye trudy, posvyashchennye 100-letiyu M.I. Averbakha*. Moscow, 1974. P. 45–54.
5. Куроедов А.В., Городничий В.В., Цалкина Е.Б. и др. О корреляционных взаимоотношениях между колебаниями ВГД и морфометрической структурой зрительного нерва // *Офтальмология*. 2006. № 1. С. 43–48.
6. Kuroedov A.V., Gorodnichiy V.V., Tsalkina E.B. et al. About the correlation relationship between IOP fluctuations and the morphometric structure of the optic nerve // *Oftal'mologiya*. 2006. № 1. P. 43–48.
7. Watanabe A., Kinouchi H., Horikoshi T. et al. Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nervesheath // *J. Neurosurg*. 2008. V. 109. P. 255–258.
8. Конджария М.В. Патология зрительного нерва при постконтузионном гипотоническом синдроме: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
9. Kondzhariya M.V. Pathology of the optic nerve in post-contusion hypotonic syndrome: Dissertatsiya ... kandidata meditsinskikh nauk. Moscow, 2004.
10. Draeger J., Schwartz R., Groenhoff S. et al. Self-tonometry under microgravity conditions // *Clin. Investig*. 1993. V. 71. P. 700–703.
11. Van Ombergen A., Jillings S., Jeurissen B. et al. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight. [Электронный ресурс]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. V. 116. № 21. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.1820354116>.
12. Mader T.H., Gibson G.R. et al. Intraocular pressure and retinal vascular changes during transient exposure to microgravity // *Am. J. Ophthalmol*. 1993. V. 115. № 3. P. 347–350.
13. Манько О.М., Смолеевский А.Е., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. Влияние пятисуточной «сухой» иммерсии на состояние гидродинамики глаза // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. № 5. С. 22–26.
14. Man'ko O.M., Smoleevskiy A.E., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. Influence of five-day «dry» immersion on the state of the hydrodynamics of the eye // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2019. № 5. P. 22–26.
15. Масленников А.И. О суточных колебаниях внутриглазного давления. М, 1905.
16. Maslennikov A.I. About daily fluctuations in intraocular pressure. Moscow, 1905.
17. Burgoyne C.F. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma // *Exp. Eye Res*. 2011. V. 93. P. 120–132.
18. Игнатьева С.Г., Шилкин Г.А., Ярцева Н.С., Бабошина Н.Н. Динамика внутриглазной жидкости и гомеостаз глаза // *Клиническая офтальмология*. 2010. № 3. С. 74–76.
19. Ignat'eva S.G., Shilkin G.A., Yartseva N.S., Baboshina N.N. Intraocular fluid dynamics and eye homeostasis // *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2010. № 3. P. 74–76.
20. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и космический полет // *Проблемы космической медицины*. М., 1973.
21. Gzenko O.G., Grigoriev A.I., Natochin Ju.V. Water-salt homeostasis and space flight // *Space medicine problems*. Moscow, 1973.
22. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Механизмы формирования гомеостаза при длительном пребывании в условиях микрогравитации // *Авиакосм. и экол. мед.* 1998. № 6. С. 20–26.
23. Grigoriev A.I., Egorov A.D. Mechanisms of homeostasis formation during prolonged exposure to microgravity // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 1998. № 6. P. 20–26.

Поступила 25.08.2020

CHANGE IN EYE HYDRODYNAMICS AS A PATHOGENESIS FACTOR OF THE SPACE-FLIGHT ASSOCIATED NEURO-OCULAR SYNDROME (SANS)

Man'ko O.M., Smoleevsky A.E., Tomilovskaya E.S.

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

Studies of the mechanisms of visual analyzer adaptation in remote space missions are of paramount importance in the domain of space medicine. Pathogenesis of ocular nerve edema, the fundamental symptom of space-flight associated neuro-ocular syndrome (SANS), remains unclear. One of the hypothesized SANS trigger is a change of the pressure gradient in the sclera lattice coat of the membrane due to fluctuations of both the intracranial and intraocular pressures in the absence of gravity.

This work extended the previous studies of ocular hydrodynamics during 5-day simulation of the microgravity body effects by dry immersion.

We present the results of intraocular hydrobalance analysis after 21-d DI with participation of 8 male subjects at the age of 24 to 35 years. Data of electron tonography and diurnal intraocular pressure measurements were correlated with the fluid balance dynamics.

Ocular hydrodynamics disbalance was registered in 80 % of the subjects. Tonography revealed clinically significant changes in 25 % of the subjects.

These results enabled determination of the degree and character of ocular hydrodynamics autoregulation in the condition of compensatory body hypohydration.

Key words: intraocular hydrodynamics, fluid balance, hydrodynamic homeostasis of the eye, space-flight associated neuro-ocular syndrome (SANS), diurnal fluctuations of the intraocular pressure, dry immersion, electron tonography of the eye.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 38–45.

УДК 612.13,612.14.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА БАРОРЕФЛЕКТОРНУЮ СИНХРОНИЗАЦИЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ ПАССИВНОЙ ОРТОПРОБЕ

Орлова Е.А.¹, Тарасова О.С.^{1,2}, Сонькин В.Д.³, Боровик А.С.¹

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

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³Институт возрастной физиологии РАО, Москва

E-mail: asbor@mail.ru

Изучали связанные с возрастом изменения фазовой синхронизации спонтанных колебаний артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в частотном диапазоне барорефлекторных волн (около 0,1 Гц). В экспериментах с проведением пассивной ортопробы принимали участие 66 человек в возрасте от 20 до 52 лет, во время тестирования непрерывно регистрировали АД (фотокомпенсационный метод), ЭКГ (для вычисления ЧСС) и частоту дыхания. Для количественной оценки связи колебаний АД и ЧСС использовали индекс фазовой синхронизации (ИФС). У людей старше 40 лет выявлено увеличение фазовой синхронизации АД и ЧСС при горизонтальном положении тела по сравнению с испытуемыми в возрасте 20–24 лет. Вместе с тем прирост ИФС АД и ЧСС в ответ на ортостатический стресс в возрасте после 40 лет уменьшался, что может отражать снижение барорефлекторной активности с возрастом.

Ключевые слова: возрастные изменения, АД, ЧСС, индекс фазовой синхронизации, пассивная ортопроба.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 46–50.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-46-50

Важнейшим механизмом, координирующим изменения в сердечно-сосудистой системе при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное (ортостаз), является барорефлекс [1, 2]. Показано, что в зрелом возрасте у человека повышается вероятность развития ортостатической гипотензии (вплоть до обморочного состояния) вследствие недостаточно эффективной компенсации изменений венозного возврата и сердечного выброса [3]. При 24-часовой регистрации артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пожилых пациентов обнаружено, что вариабельность сердечного ритма значительно снижена, а вариабельность АД значительно увеличена по сравнению с молодыми людьми [4]. Это означает, что у пожилых людей барорефлекс менее эффективно компенсирует перепады АД. В связи с этим возрастные изменения барорефлекторной

активности являются предметом интенсивных исследований с использованием различных методических подходов.

В 60-х годах прошлого века был разработан метод оценки чувствительности барорефлекса, основанный на определении изменений ЧСС при увеличении АД, вызванного введением вазоактивных веществ [5]. Было показано, что снижение ЧСС при «фармакологическом» увеличении АД снижается с возрастом [6–8]. Подтверждение этих данных было получено с использованием пробы Вальсальвы [9] и метода корреляции коротких последовательностей АД и ЧСС [4]. С использованием спектрального анализа показано, что у пожилых людей снижена мощность обусловленных работой барорефлекса колебаний сердечного ритма – на частоте около 0,1 Гц [10–12], а также уменьшен α -коэффициент, отражающий соотношение амплитуд барорефлекторных колебаний ЧСС и АД [13].

Следует подчеркнуть, что рассмотренные выше методические подходы позволяют оценивать амплитудные характеристики колебаний АД и ЧСС у людей разного возраста, тогда как возрастные изменения фазовой сопряженности колебаний этих показателей до настоящего времени не исследованы. Поэтому целью данной работы являлось изучение сопряженности спонтанных колебаний АД и ЧСС в частотном диапазоне барорефлекторных волн у испытуемых в возрасте от 20 до 52 лет, которые для исследования влияния возрастного фактора были распределены на 5 групп. Для количественной оценки «силы» взаимовлияния АД и ЧСС был использован относительно новый для сердечно-сосудистой физиологии метод оценки барорефлекторной активности, основанный на вычислении индекса фазовой синхронизации (ИФС) [14]. Такой подход показал свою информативность в наших предыдущих исследованиях для оценки функционирования барорефлекса у людей с нарушениями ортостатической устойчивости [15].

Методика

Характеристика испытуемых. Протокол исследования был разработан в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрен Комитетом по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (№ 483 от 03.08.2018 г.). В экспериментах принимали участие практически здоровые добровольцы в возрасте от 20 до 52 лет (всего 66 человек) преимущественно мужского пола. Испытуемые были разделены на 5 возрастных групп: от 20 до 24 лет ($n = 28$), от 25 до 29 лет ($n = 10$), от 30 до 34 лет ($n = 13$), от 35 до 40 лет ($n = 8$) и от 40 до 52 лет ($n = 7$).

Проведение пассивной ортостатической пробы. За несколько дней до основного эксперимента проводили ознакомительное занятие, во время которого испытуемых информировали о цели эксперимента и порядке проведения ортопробы. Также в этот день проводили регистрацию дыхательных движений с целью определить частоту дыхания, которая была бы как можно выше частоты барорефлекторных волн ($\sim 0,1$ Гц, что соответствует 6 циклам в минуту), оставаясь комфортной для данного испытуемого. Подобранные значения частоты дыхания находились в диапазоне от 12,5 до 14 дыхательных циклов в минуту.

Во время основного эксперимента испытуемый сначала находился на поворотном столе в горизонтальном положении: в течение 5–10 мин подсоединяли измерительные датчики и электроды, затем начинали регистрацию показателей, которая длилась от 12 до 15 мин. После этого ортостол поворачивали на 60° и через 1 мин после поворота проводили регистрацию показателей в положении ортостаза (также в течение 12–15 мин). В положении ортостаза ноги испытуемого опирались на специальную подставку. Во время измерений ритм дыхания испытуемых задавался голосовыми командами с компьютера с частотой, определенной на предварительном занятии.

Во время проведения теста непрерывно измеряли:

- АД в артериях пальца руки фотокомпенсационным методом с использованием прибора Finometer (Finapres Medical Systems, Нидерланды);

- ЭКГ с использованием прибора «Пневмокард-А» (МКС, Россия), расположение ЭКГ-электродов соответствовало II стандартному отведению;

- частоту дыхания с помощью назального термисторного датчика, соединенного с прибором «Пневмокард» (МКС, Россия).

Аналоговые сигналы с приборов оцифровывали с помощью аналогово-цифрового преобразователя E14-140 (L-Card, Россия), частота оцифровки

составляла 1000 Гц. Регистрацию оцифрованных сигналов проводили с использованием программы PowerGraph 3.3 («ДИСофт», Россия).

Математический анализ экспериментальных данных. Для оценки барорефлекторной активности применяли подход, основанный на построении частотной зависимости ИФС АД и ЧСС. Обработку экспериментальных данных и вычисление спектров ИФС проводили с помощью специальных программ, работающих в среде программирования MATLAB (Math Works Inc., США).

Для каждого сердечного цикла вычисляли среднее за цикл АД (СрАД) и длительность RR-интервала, по которой вычисляли «мгновенное» значение ЧСС. Далее полученные временные ряды СрАД и ЧСС с помощью линейной интерполяции преобразовывали в ряды равноотстоящих по шкале времени значений (частота 4 Гц). С помощью цифровой фильтрации из этих рядов выделяли узкополосные составляющие, средняя частота каждой из которых (f) лежала в частотном диапазоне от 0,02 до 0,8 Гц. Каждую из частотных составляющих СрАД и ЧСС с помощью преобразования Гильберта представляли в форме аналитического сигнала, по которому определяли их фазы $P_{C_{AD}}(f,t)$ и $P_{C_{CC}}(f,t)$. Затем для каждой частоты строили гистограмму распределения нормированной разности фаз:

$$dP(f,t) = (P_{C_{CC}}(f,t) - P_{C_{AD}}(f,t))/2\pi \text{ mod}$$

По полученным гистограммам вычисляли ИФС с использованием энтропии Шеннона распределения $dP(f)$. По вычисленным значениям строили спектр ИФС – зависимость ИФС от частоты. Подробное описание методики обработки показателей гемодинамики и вычисления ИФС приведено в нашей статье [16].

Статистический анализ данных. Статистический анализ данных проводили в GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США). Данные приведены как среднее \pm стандартное отклонение. Для оценки влияния возраста на исследуемые показатели использовали критерий Краскелла – Уоллиса с поправкой Данна (сравнение каждой из возрастных групп с группой 20–24 лет). Для оценки изменения показателей гемодинамики при ортостазе использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели, характеризующие группы испытуемых, представлены в таблице. В каждой из возрастных групп преобладали лица мужского пола, самая старшая группа целиком состояла из мужчин. Группы добровольцев не различались по росту и массе тела, что может быть важным для анализа

Характеристики групп испытуемых и показатели гемодинамики при горизонтальном положении тела и при ортостазе

Показатели	Группы испытуемых (диапазон возраста), лет				
	20–24 (n = 28)	25–29 (n = 10)	30–34 (n = 13)	35–39 (n = 8)	>40 (n = 7)
Возраст, лет	22,3 ± 1,1	26,2 ± 1,2	31,6 ± 1,5	36,6 ± 1,4	47,9 ± 3,2
М/Ж	24/4	8/2	10/3	5/3	7/0
Рост, см	179,1 ± 7,9	179,7 ± 8,8	173,9 ± 8,3	174,8 ± 10,9	175,7 ± 7,2
Масса тела, кг	71,3 ± 9,5	71,7 ± 11,6	72,0 ± 12,7	80,4 ± 19,4	76,6 ± 10,1
СрАД_Г, мм рт. ст.	88,8 ± 6,3	88,8 ± 8,9	93,1 ± 9,4	93,2 ± 6,1	96,3 ± 6,5
СрАД_О, мм рт. ст.	90,6 ± 8,9 [#]	90,3 ± 7,3	90,8 ± 10,0	101,0 ± 10,0 [#]	95,4 ± 12,9
ЧСС_Г, уд/мин	60,8 ± 8,8	59,5 ± 6,5	66,9 ± 10,5	63,6 ± 7,1	66,1 ± 5,6
ЧСС_О, уд/мин	78,9 ± 10,6 [#]	77,3 ± 9,9 [#]	86,5 ± 12,7 [#]	81,9 ± 10,5 [#]	79,5 ± 8,6 [#]

Примечание. СрАД_Г и ЧСС_Г – среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений при горизонтальном положении тела; СрАД_О и ЧСС_О – значения этих показателей в положении ортостаза; [#] – p < 0,05 по сравнению со значением данного показателя при горизонтальном положении тела.

результатов ортопробы, поскольку перераспределение жидкости в теле испытуемого зависит от его антропометрических характеристик. Показатели СрАД и ЧСС как в положении лежа, так и при ортостазе, с возрастом не изменялись (см. табл.).

На рис. 1 приведены спектры ИФС при горизонтальном положении тела и ортостазе для самой младшей (возраст от 20 до 24 лет) и самой старшей (возраст от 40 до 52 лет) из исследованных групп испытуемых. На спектрах обеих возрастных групп видны 2 выраженных пика: пик на частоте барорефлекторных волн (около 0,1 Гц) и пик, отражающий фазовую синхронизацию АД и ЧСС на частоте дыхания (около 0,25 Гц) (см. рис. 1). В наших предыдущих исследованиях показано, что переход в состояние ортостаза сопровождается у молодых здоровых людей повышением фазовой синхронизации АД и ЧСС в области барорефлекторных волн [14]. Такие изменения соответствуют увеличению амплитуды барорефлекторного пика на спектре ИФС (см. рис. 1, А), а также среднего значения ИФС в частотном диапазоне от 0,07 до 0,13 Гц у большинства исследованных групп (рис. 2, В). Однако у старшей группы (возраст от 40 до 52 лет) такого увеличения не обнаружено (см. рис. 1, Б, 2, В).

Более детальное исследование показало, что такое уменьшение

прироста ИФС при переходе в состояние ортостаза связано с повышением его значения при горизонтальном положении тела: в старшей группе оно выше, чем в молодом возрасте (см. рис. 2, А), тогда как значения ИФС при ортостазе между группами не различаются (см. рис. 2, Б). В итоге прирост ИФС в частотном диапазоне от 0,07 до 0,13 Гц при переходе в положение ортостаза не различался между первыми 4 группами (в диапазоне возраста от 20 до 39 лет), но был значительно снижен в самой старшей группе (старше 40 лет) (см. рис. 2, В). Следует отметить, что описанные выше различия не были связаны с различиями полового состава групп испытуемых: после исключения из младшей группы

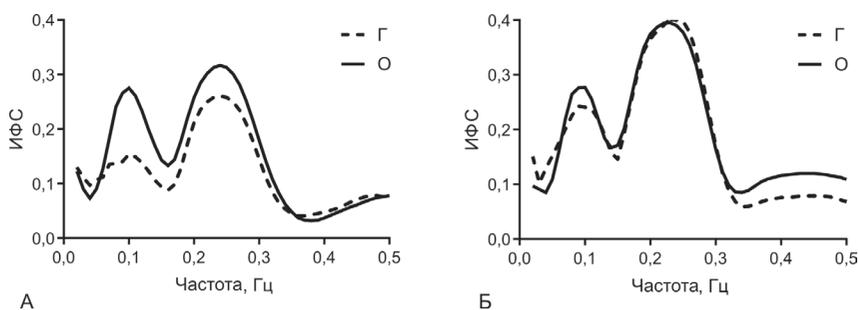


Рис. 1. Спектры индекса фазовой синхронизации (ИФС) СрАД и ЧСС при горизонтальном положении тела (Г) и при ортостазе (60°, О) для 2 возрастных групп испытуемых.

А – от 20 до 24 лет; Б – от 40 до 52 лет. На каждом из рисунков приведены спектры, усредненные по группе испытуемых

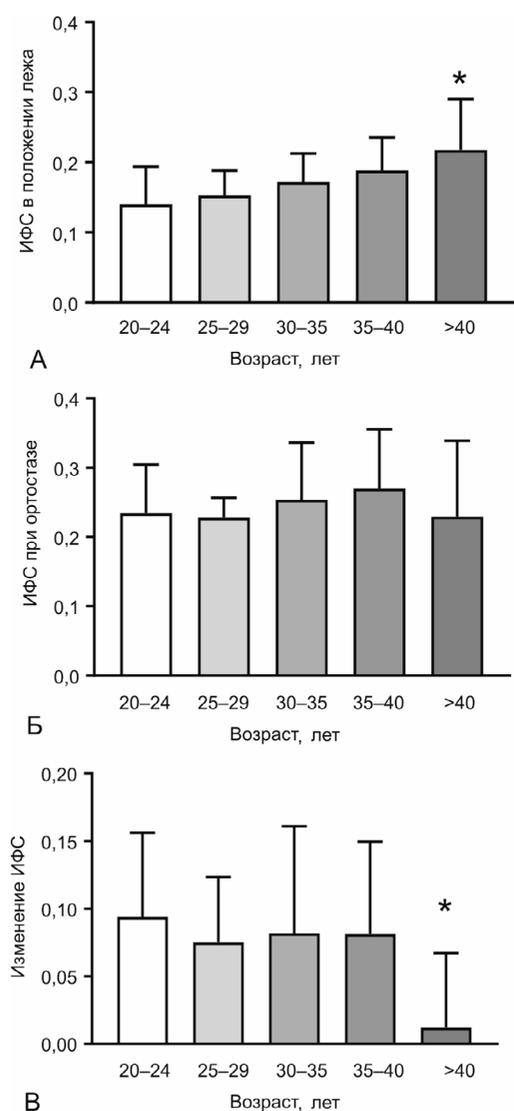


Рис. 2. Значения индекса фазовой синхронизации (ИФС) СрАД и ЧСС, усредненные в частотном диапазоне от 0,07 до 0,13 Гц у 5 возрастных групп испытуемых при горизонтальном положении тела (А) и в состоянии ортостаза (Б), а также изменение ИФС в ответ на ортостаз (В). Количество испытуемых в каждой группе приведено в таблице; * – $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой 20–24 лет

женщин значения ИФС в исследуемом частотном диапазоне при горизонтальном положении тела у испытуемых в возрасте 20–24 лет и 40–52 лет составили $0,15 \pm 0,05$ и $0,22 \pm 0,07$ соответственно, а изменение ИФС в ответ на ортостаз – $0,10 \pm 0,06$ и $0,012 \pm 0,055$ соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона).

Менее выраженное усиление фазовой синхронизации АД и ЧСС при ортостазе в группе старше 40 лет («2-й средний возраст») по сравнению с молодыми испытуемыми может быть связано с морфологическими и функциональными изменениями

нервного аппарата сердца. Известно, что после 25–30 лет у человека происходит уменьшение плотности симпатической иннервации сердца [17]. Парасимпатический компонент сердечной регуляции сохраняется дольше, но также снижается с возрастом [10–12]. Следует отметить, что фазовая синхронизация АД и ЧСС в области барорефлекторных волн зависит в первую очередь от модуляции сердечного ритма парасимпатическими влияниями [16]. Показано, что более выраженное падение АД у пожилых людей при переходе из положения лежа в ортостатическое положение связано с замедленной реакцией сердца на изменение парасимпатического влияния [18]. Следовательно, нарушение способности к быстрому увеличению ЧСС может служить причиной менее эффективной регуляции АД при ортостазе в старшем возрасте [19, 20].

Таким образом, снижение эффективности барорефлекторной регуляции сердечного ритма в старшем возрасте выражается в ослаблении регуляторных сдвигов не только амплитудных характеристик колебаний АД и ЧСС [4, 6], но и фазовой синхронизации этих показателей гемодинамики. Вместе с тем временные периоды описанных изменений могут не совпадать и динамика развития этих изменений может быть сложной. С одной стороны, как показали наши исследования, барорефлекторная синхронизация колебаний АД и ЧСС в состоянии покоя с возрастом растет. С другой стороны, адаптивное усиление фазовой синхронизации АД и ЧСС при функциональной нагрузке (ортостатическом стрессе) с возрастом уменьшается. Механизмы таких изменений требуют дальнейшего исследования.

Выводы

1. У людей старше 40 лет происходит увеличение фазовой синхронизации АД и ЧСС при горизонтальном положении тела.
2. Повышение ИФС при ортостатическом стрессе с возрастом становится менее выраженным, что отражает снижение вклада кардиохронотропного компонента барорефлекса в поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза и может повышать вероятность развития ортостатической неустойчивости в старшем возрасте.

Исследование выполнено по программе фундаментальных научных исследований (тема 64.1) и поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 20-015-00536).

Список литературы

1. Smit A.A.J., Timmers H.J.L.M., Wieling W.W. et al. Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial

blood pressure in humans // *Circ.* 2002. V. 105. № 11. P. 1329–1335.

2. *Convertino V.A.* Neurohumoral mechanisms associated with orthostasis: Reaffirmation of the significant contribution of the heart rate response // *Front. Physiol.* 2014. V. 5. P. 1–9.

3. *Mol A.R., Reijnierse E.M., Bui Hoang P.T.S. et al.* Orthostatic hypotension and physical functioning in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Res. Rev.* 2018. V. 48. P. 122–144.

4. *Parati G., Frattola A., Rienzo M. Di. et al.* Effects of aging on 24-h dynamic baroreceptor of heart rate in ambulant subjects // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 268. P. H1606–H1612.

5. *Smyth H.S., Sleight P., Pickering G.W.* Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity // *Circ. Res.* 1969. V. 24. P. 109–121.

6. *Jones P.P., Christou D.D., Jordan J., Seals D.R.* Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men // *Circ.* 2003. V. 107. № 13. P. 1770–1774.

7. *Rudas L., Crossman A.A., Morillo C.A. et al.* Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine // *Am. J. Physiol. – Hear. Circ. Physiol.* 1999. V. 276. № 5. P. H1691–H1698.

8. *Laitinen T., Hartikainen J., Vanninen E. et al.* Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 84. № 2. P. 576–583.

9. *Monahan K.D., Dinunno F.A., Tanaka H. et al.* Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy men // *J. Physiol.* 2000. V. 529. № 1. P. 263–271.

10. *Wieling W.* Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and derivation of normal ranges for tests of autonomic function // *Br. Heart J.* 1987. V. 57. № 1. P. 109–110.

11. *Schwartz J.B., Gibb W.J., Tran T.* Aging effects on heart rate variation // *J. Gerontol.* 1991. V. 46. № 3. P. 99–106.

12. *Швалев В.Н., Тарский Н.А.* Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы // *Кардиология.* 2001. № 2. С. 10–14.

Shvalev V.N., Tarskiy N.A. The phenomenon of early age-related involution of the sympathetic division of the autonomic nervous system // *Kardiologiya.* 2001. № 2. P. 10–14.

13. *Tank J., Baevski R.M., Fender A. et al.* Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity // *Am. J. Hypertens.* 2000. V. 13. № 3. P. 268–275.

14. *Borovik A.S., Kuznetsov S.Y., Vinogradova O.L.* Phase synchronization of arterial pressure and heart rate as a measure of baroreflex activity // *IEEE Xplore Digital Library.* 2014. P. 217–218. DOI:10.1109/ESGCO.2014.6847597.

15. *Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S. et al.* Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. May. P. 1–10.

16. *Negulyaev V.O., Tarasova O.S., Tarasova N.V. et al.* Phase synchronization of baroreflex oscillations of blood

pressure and pulse interval in rats: the effects of cardiac autonomic blockade and gradual blood loss // *Physiol. Meas.* IOP Publishing. 2019. V. 40. № 5. P. 1–11.

17. *Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г.* Морфологические основы иннервации сердца. М., 1992.

Shvalev V.N., Sosunov A.A., Guski G. Morphological bases of innervation of the heart. Moscow, 1992.

18. *James M.A., Potter J.F.* Orthostatic blood pressure changes and arterial baroreflex sensitivity in elderly subjects // *Age Ageing.* 1999. V. 28. № 6. P. 522–530.

19. *Shi X., Wray D.W., Formes K.J. et al.* Orthostatic hypotension in aging humans // *Am. J. Physiol. – Hear. Circ. Physiol.* 2000. V. 279. № 4 (48-4). P. 1548–1554.

20. *Wray D.W., Formes K.J., Weiss M.S. et al.* Vagal cardiac function and arterial blood pressure stability // *Am. J. Physiol. – Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 281. № 5 (50-5). P. 1870–1880.

Поступила 16.07.2020

INFLUENCE OF THE AGE ON BAROREFLEX SYNCHRONIZATION OF ARTERIAL PRESSURE AND HEART RATE DURING THE PASSIVE STANDING TEST

Orlova E.A.¹, Tarasova O.S.^{1,2}, Son'kin V.D.³, Borovik A.S.¹

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

²Lomonosov Moscow State University

³Institute of Developmental Physiology of the Russian Academy of Education, Moscow

Age-related changes in phase synchronization of spontaneous blood pressure (BP) and heart rate (HR) fluctuations within the baroreflex wave range (about 0.1 Hz) were studied in 66 subjects aged 20 to 52 years. Measurements performed during the head-up tilt test included continuous BP monitoring using the volume-compensation method, ECG recording for ensuing HR calculation, and breathing rate recording. The phase synchronization index (PSI) was used for evaluation of BP-HR coupling. In supine position, phase synchronization in the subjects over 40 years was higher as compared with their counterparts at the age of 20 to 24 years. Along with that, less pronounced PSI increase in people over 40 in response to the tilt test suggests a decline of the baroreflex activity with aging.

Key words: age-related changes, BP, HR, phase synchronization index, head-up tilt test.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 46–50.

УДК 616.24-002.153

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КИСЛОРОДНО-ГЕЛИЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Мануйлов В.М.¹, Суворов А.В.², Куркин С.В.¹, Оленев Ю.О.¹, Павлов Н.Б.⁴,
Логунов А.Т.³, Аникеев Д.А.², Орлов О.И.²

¹Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова, г. Пушкино, Московская обл.

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

³Специализированное конструкторское бюро ЭО при Институте медико-биологических проблем РАН, Москва

⁴Поликлиника № 2 ФКЦ ВМТ ФМБА России, Москва

E-mail: suvalex@imbpr.ru

В данной статье обобщен опыт ведения пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, проходящих лечение в одном из отделений реанимации многопрофильного стационара, с применением подогретой кислородно-гелиевой смеси и без нее. Показано, что использование подогретой кислородно-гелиевой смеси в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, является эффективным.

Проведен сравнительный анализ клинических проявлений заболевания и результатов лабораторных исследований в основной и контрольной группах пациентов, позволивший с высокой степенью достоверности говорить об улучшении оксигенации крови, нормализации ее кислотно-основного баланса и положительной динамике основных параметров, что в конечном итоге повышает эффективность и сокращает сроки лечения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, ассоциированная пневмонией, COVID-19, гипоксия, лечение дыхательной недостаточности, кислородно-гелиевые смеси, ингаляции гелиокса.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 51–58.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-51-58

Современное поколение врачей и жителей планеты Земля стали свидетелями пандемии COVID-19 – новой коронавирусной инфекции. Пандемия в самом разгаре, и нам пока неясны все возможные варианты течения заболевания. С учетом того, что ранее мы не имели дело с подобной инфекцией, приходится иногда методом проб и ошибок апробировать лечебно-профилактические мероприятия в процессе повседневной клинической деятельности.

Коронавирусы представляют семейство из 40 вирусов, 7 из которых вызывают различные патологические изменения у человека. Другая часть вирусов из семейства коронавирусов обычно поражала животных, но затем, в процессе эволюции они стали поражать людей. Предположительно первичные инфицирования человека новой коронавирусной

инфекцией произошли на оптовом рынке животных и морепродуктов в городе Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики (КНР) [1].

В конце 2019 г. китайские ученые выступили с заявлением о появлении в г. Ухань новой коронавирусной инфекции, поражающей преимущественно органы дыхания людей и характеризующейся развитием у части пациентов выраженной дыхательной недостаточности. Уже 11 февраля 2020 г. исследовательская группа Международного комитета ВОЗ опубликовала официальное заявление, где обозначила причину тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусом 2 (SARS-CoV-2).

Изучение генома вируса выявило рекомбинацию между коронавирусом летучей мыши и другим вирусом, вероятнее всего, вирусом змеи или другого пресмыкающегося. По мнению китайских специалистов, летучие мыши заразили пресмыкающихся своим вирусом, в результате чего появился новый вирус. С большой вероятностью можно предполагать, что «хозяевами» являются южно-китайский многополосный крайт и китайская кобра [2].

Обобщение данных, полученных в КНР, позволило сделать заключение, что 80 % госпитализаций были связаны с поражением легких. При этом наибольшая смертность была зарегистрирована среди людей старше 85 лет (около 30 %). Более 80 % смертельных исходов были связаны с поражением легких, протекающих с гипоксемией вследствие острого респираторного дистресс-синдрома. Подвержены тяжелой форме заболевания оказались люди с высоким риском заражения: медицинские работники; путешественники; пожилые люди, имеющие коморбидный фон в виде сопутствующих заболеваний, как правило, сердечно-сосудистых, онкологических, сахарного диабета и хронических заболеваний легких [3].

Основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Возможна также и передача

контактным путем через пищевые продукты и контаминированные предметы. Имеются данные, что период инкубации для вируса SARS-CoV-2 в среднем составляет 5,2 дня, а диапазон инкубационного периода длится от 4 до 14 дней. Китайские медики выявили закономерность, заключающуюся в том, что эпидемия удваивалась примерно каждые 7 дней, а базовое репродуктивное число составляло 2,2, т.е. каждый пациент заражает примерно 2,2 пациента. Существующая в доступных источниках информация указывает на то, что примерно 10–12 % случаев протекало в легкой форме, а 15–20 % тяжелых случаев становились летальными. Пациенты с легкими заболеваниями выздоравливали в течение 2 недель, а для пациентов с тяжелым течением требовалось от 3 до 6 недель [2]. Большая часть летальных исходов в клиниках КНР, Италии и Испании отмечены через 2–6 недель после появления первых симптомов заболеваемости. Имеются данные, что пациенты с заболеванием, протекающим в бессимптомной форме, в течение 2–8 дней от начала заболевания способны передавать инфекцию.

После проникновения вируса в организм через слизистые оболочки носа, глаз, ротоглотки, пищевода, желудка и тонкого кишечника наблюдается его проникновение через клеточные барьеры с использованием транспортных механизмов, имеющих сходство с вирусом иммунодефицита человека, включая проникновение через эпителиальные барьеры путем перемещения моноцитами-макрофагами, что актуально при рассмотрении патогенеза повреждения легкого при развитии системного воспаления. В связи с этим организм человека для вируса можно рассматривать как одинаковую по проницаемости среду, где вирус может распространяться вне зависимости от пути проникновения. Вирус «впрыскивает» свою ДНК в клетку, начинает размножаться и проникать в альвеолы. SARS-CoV-2 способен поражать альвеолоциты 2-го типа (имеющие наибольшее количество рецепторов АПФ2), вызывая нарушения синтеза сурфактанта, лизоцима, интерферона, и нейтрализовать оксиданты, а также нарушать транспорт воды и ионов. Альвеолоциты-2 занимают лишь 1/20 поверхности альвеол, однако они определяют баланс воздушности и гидратации ткани легкого, являясь наиболее метаболически активными клетками, что и является привлекательным для репродукции вируса [1]. Именно они в конечном итоге оказываются наиболее уязвимы в развитии инфекционного поражения, имеющего сходство с описанным ранее респираторным дистресс-синдромом [4]. В отличие от других патогенов коронавируса, являющихся причиной сезонных ОРВИ, SARS-CoV-2 реплицируется в верхних дыхательных путях без клинических проявлений в первые дни. Через несколько суток течения латентного периода в альвеолоцитах 2-го типа начинаются нарушения метаболических процессов.

Согласно результатам исследования по лечению COVID-19 в Китае, полученным Уханьской медицинской группой экспертов, клиническая картина инфицированных COVID-19 позволяет определить наиболее распространенные симптомы. Так, у заболевших наблюдались: лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$) – 98 % случаев; сухой кашель, иногда с выделением небольшого количества мокроты – 76 %; одышка с ЧД >22 в мин – 55 %; резкая слабость с миалгией – 44 %; головные боли, мокрота и диарея наблюдались менее чем у 30 % заболевших [5]. При развитии поражения легких все пациенты имели рентгенопозитивную пневмонию с характерной рентгенологической картиной в виде «матового стекла». Острый респираторный дистресс-синдром развивался у 1/3 пациентов.

В зависимости от интенсивности развития заболеваемости выделяется несколько сценариев. Так, медленное развитие заболевания сопровождается чувством нехватки воздуха и одышкой. Быстрое развитие сопровождается жалобами на ощущение нехватки воздуха, беспокойством, акроцианозом, одышкой и ЧД до 30 в мин, умеренным повышением АД, сатурацией крови кислородом ниже 90 % и напряжением кислорода в артериальной крови до 70 мм рт. ст. При тяжелом развитии наблюдали профузный пот, цианоз, одышку с ЧД до 40 в мин, тахикардию, артериальную гипертензию, снижение сатурации ниже 80 % и напряжения кислорода в артериальной крови до 60 мм рт. ст. При развившейся гипоксической коме сознание отсутствует, появляются судороги, кожные покровы синюшные, с мраморным рисунком, АД падает. Желудочно-кишечные симптомы были ведущей жалобой у менее чем половины пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Было отмечено, что у пациентов с диспепсическими симптомами и диареей инкубационный период увеличивался до 9 дней, при этом респираторные симптомы отсутствовали более чем у половины пациентов [2].

Исследователями и практикующими врачами установлено, что наиболее частым признаком поражения легких COVID-19 является гипоксия. По мнению отечественных и американских ученых, причиной гипоксии при заражении вирусом SARS-CoV-2 является не только поражение легочных альвеол, но еще и клеток крови человека. Проникая благодаря неструктурным белкам *orf1ab*, *ORF10*, *ORF3* через клеточную мембрану эритроцита вирус вытесняет из порфиринового ядра бета-цепи молекулы гемоглобина атом двухвалентного железа. Происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцита [5]. Перечисленные механизмы способствуют возникновению гипоксии и гипоксемии. У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, насыщение крови кислородом снижается, что увеличивает в том числе и очаги воспаления в легких. Железо оседает в интерстициальной ткани легких, катализируя окислительные процессы.

Подтверждением этому является повышение у пациентов уровня ферритина и лактатдегидрогеназы, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Внутрисосудистый гемолиз, по мнению некоторых ученых, стимулирует внутрисосудистое свертывание крови. Одним из маркеров данного процесса является повышение содержания D-димера и продуктов деградации фибриногена. Кроме того, максимальный уровень D-димера, в сочетании с клиникой дыхательной недостаточности был отмечен у больных с летальным исходом [6]. При компьютерно-томографической ангиографии легочной артерии у этих пациентов были выявлены признаки острой тромбоэмболии мелких ветвей. Оценка состояния сердца, почек, печени центральной нервной системы у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом COVID-19, была неспецифична и соответствовала гипоксическим изменениям, характерным для развития дыхательной недостаточности [5].

Одним из эффективных способов компенсации гипоксии, вызванной поражением легочной ткани коронавирусом, является ингаляция кислородом [3]. Показанием к кислородной терапии являются признаки развивающейся гипоксемии, сопровождающиеся снижением сатурации (SpO_2), напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) и повышение содержания в ней углекислого газа ($PaCO_2$). Реакция на оксигенотерапию является решающим фактором в оценке течения острой дыхательной недостаточности у больного с пневмонией, вызванной COVID-19. Различают 3 вида подобной реакции. Первый – это прогрессирующее улучшение. Такое течение обычно наблюдается у больных с легкой или умеренной гипоксией. При устранении гипоксемии ее клинические симптомы исчезают, напряжение углекислоты прогрессивно снижается. Второй вид реакции является наиболее частым, оксигенация при нем способствует некоторому снижению гипоксемии, но и сопровождается небольшим повышением $PaCO_2$ до достижения равновесия на новом уровне. Третьим видом реакции на кислородотерапию является быстрое прогрессирование гиперкапнии, например, при выраженном угнетении дыхательного центра. Следовательно, применение кислородной терапии требует надлежащего контроля за концентрацией CO_2 в альвеолярном газе или $PaCO_2$. Восстановление доставки кислорода к тканям является актуальной проблемой современной медицины критических состояний. Фактор регуляции и стабилизации газообмена приобретает одно из ведущих значений при полиорганной недостаточности, развивающейся у пациентов с поражением легких при новой коронавирусной инфекции. При вирусном повреждении легких компенсаторные механизмы организма не способны справиться с экстремальными нагрузками, в результате чего наступает гиповентиляция, тахипноэ, снижение

объемной скорости кровотока и гипоксия. При этой патологии организм часто теряет способность в полном объеме снабжать ткани кислородом, что способствует нарушению энергетического обмена в клетках. Вследствие усиления окислительных процессов на фоне кислородного дефицита возрастает потребность в кислороде, а это, в свою очередь, ухудшает газообмен. Восстановление газообмена кислородно-воздушной смесью и даже чистым кислородом на фоне использования различных способов вентиляции легких не всегда представляется успешным мероприятием [1, 2]. Последнее в том числе связано со сложностью патофизиологических механизмов и многогранностью нарушений гомеостаза при гипоксии, вызванной COVID-19.

В 90-е годы сотрудниками Института медико-биологических проблем во главе с Б.Н. Павловым было предложено использовать подогретые кислородно-гелиевые смеси в комплексной терапии пневмонии и бронхообструктивной болезни [7], первые клинические испытания аппарата «Геофарм» (ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН») были выполнены в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, в НИИ пульмонологии ФМБА и ЦНИИ туберкулеза. Дальнейшее развитие технологии гелиевых ингаляций подогретыми кислородно-гелиевыми смесями было связано с аппаратами серии «Ингалит» (ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН») и с разработкой методики их применения совместно с Российским национальным медицинским университетом им. Н.И. Пирогова МЗ России и с Центральной клинической больницей РАН [8, 9].

В настоящее время «Ингалит» и ряд других аппаратов используются для лечения пациентов с COVID-19, например, в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», во НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского [10] и в Главном военном клиническом госпитале им. Бурденко МО РФ, апробируется методика в ряде медицинских университетов и медицинских центров [11]. По мнению академика РАН А.Г. Чучалина, высказанному в лекции «Пневмония-2020» 14.03.2020 г. и в ряде других выступлений, оценка методов респираторной терапии при тяжелой пневмонии показывает высокую эффективность применения технологии подогретых искусственных дыхательных смесей на основе кислорода и гелия [10] как на этапе начальной дыхательной недостаточности, так и при переходе и снятии пациентов с ИВЛ.

Гелий – инертный одноатомный газ без цвета, запаха, вкуса. Смесь гелия с кислородом в пропорции 70 % на 30 % или 60 % на 40 % называется гелиокс. Гелий влияет на вентиляционную функцию легких, снижает сопротивление дыханию и, способствуя регрессии обструктивных нарушений, уменьшает выраженность гиперинфляции легких. Большое значение имеет высокая диффузионная способность гелия [7], позволяющая повысить диффузионную способность альвеолокапиллярной

мембраны и легких в целом [12]. Улучшение вентиляции и газообмена снижает нагрузку на дыхательную мускулатуру, что положительно сказывается на купировании синдрома утомления дыхательных мышц и способствует снижению ощущений нехватки воздуха. Весьма важно, что гелиокс не обладает общей и специфической токсичностью, мутагенностью, эмбриотоксичностью, тератогенностью, канцерогенностью, не вызывает аллергии, не нарушает репродуктивную функцию. Несмотря на относительно давнее применение гелиокса в медицине, которое было начато еще в 30-х годах прошлого столетия, и его широкое применение при водолазных погружениях на большие глубины [13, 14], сохраняется потребность в дополнительных исследованиях, направленных на изучение влияния разогретой кислородно-гелиевой смеси на бронхиальную проходимость, дренажную функцию бронхов, на тепловой режим организма и на сочетанное применение гелиевых ингаляций с различными лекарственными препаратами [10, 15, 16].

Методика

В разгар пандемии в Московской областной больнице им. проф. В.Н. Розанова начали применять ингаляции разогретой кислородно-гелиевой смесью (гелиокс) с помощью отечественного аппарата «Ингалит-В2-01». Этот аппарат был разработан и изготовлен одним из подразделений ИМБП, что подтверждено патентами РФ 2072241 и 2232013 от 20.09.1995 г. и 4.06.2001 г. Оборудование включает в себя стойку с блоком управления, регулирующим подачу смеси, ее температуру и длительность ингаляции, лицевую маску и воздухопровод с нагревательным элементом, разогревающим газовую смесь до 100° С, а также баллон с кислородно-гелиевой смесью. Заранее подготовленную газовую смесь для ингаляций использовали в концентрации 70 % гелия и 30 % кислорода.

Данное исследование основывается на ретроспективном анализе историй болезни выписанных из клиники пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, и находившихся в отделении интенсивной терапии Центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Всего было проанализировано 59 историй болезни, критериями включения в исследование явилось наличие у пациентов среднетяжелого или тяжелого состояния, при самостоятельном дыхании, поражения легочной ткани (рентгенологические признаки КТ – 2, 3, 4), сопровождающиеся гипертермией тела, одышкой в покое, артериальной и периферической гипоксемией, гиперфибринемией и повышенными острофазовыми воспалительными реакциями в сыворотке крови, требующими проведения неотложной или экстренной медицинской помощи. Статистическую

обработку данных проводили с использованием непараметрических и параметрических методов в программе Statistica for Windows 10 версии. При описании количественных признаков использовали вычисления средних значений и средних квадратичных отклонений. Динамику показателей в процессе лечения внутри одной группы оценивали по критерию Вилкоксона, различия между группами определяли при помощи U-критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Обследование включало в себя этиологическую диагностику COVID-19, проводимую при поступлении в лаборатории «Вектор» Роспотребнадзора г. Мытищи Московской области методами полимеразной цепной реакции. Кроме того, было выполнено лабораторное обследование, включающее общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови, включающий определение в крови мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы, билирубина, альбумина, лактата, лактатдегидрогеназы, тропонина, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), параметры коагулограммы в объеме: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, фибриногена, D-димера (количественным методом). Лабораторные исследования проводили регулярно с обязательными заборами в 1, 5 и 10-й день терапии. Для визуализации объема и степени поражения легочной ткани выполняли компьютерную томографию легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования или рентгенографии легких в 2 проекциях.

Ингаляции подогретым гелиоксом, в зависимости от состояния пациента, проводили в положении лежа или сидя через маску и загубник, температура смеси на выходе нагревателя аппарата составляла 95 °С. Ингаляции применяли в соответствии с методикой, разработанной Федеральным управлением медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения РФ: 3 интервалами, включающими 5 мин ингаляции, 5 мин отдыха [7]. В зависимости от уровня сатурации крови кислородом в течение 1 дня проводили до 4 ингаляций разогретой кислородно-гелиевой смесью. В последующем время ингаляции могло увеличиваться до 10 мин с сохранением 5-минутных интервалов отдыха.

Кроме того, основная терапия вероятной пневмонии COVID-19 при подтвержденной полимеразной цепной реакцией (ПЦР), проводилась в соответствии с утвержденными Министром здравоохранения и Главным санитарным врачом Российской Федерации методическими рекомендациями по диагностике, клинике и лечению COVID-19 [3]. Терапия включала в себя как патогенетическую, так и симптоматическую

терапию, рекомендованную протоколами лечения коронавирусного поражения легочной ткани.

Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на 2 группы. К первой группе (n = 28) относились больные, получившие дополнительную терапию кислородно-гелиевой смесью. Во 2-ю группу вошли пациенты (n = 31) с вирусным повреждением легких, не получавшие ингаляции подогретым гелиоксом, проходившие лечение в отделении интенсивной терапии (до начала применения в отделении кислородно-гелиевой терапии).

Средний возраст пациентов 1-й группы был $62,5 \pm 18,3$ года, мужчины составили 53,6 % (15 человек). У части пациентов отмечено наличие сопутствующей патологии. Так, у 32,1 % (9 человек) был выявлен сахарный диабет II типа, у 57,1 % (16 человек) – гипертоническая болезнь 2–3-й ст., у 53,6 % (15 человек) – ишемическая болезнь сердца, 57,1 % (16 больных) имели признаки хронической сердечно-сосудистой недостаточности II–III ст., у 32,1 % (9 человек) были выявлены патологические изменения почек, сопровождавшиеся хронической почечной недостаточностью.

Для сравнительной оценки эффективности применяемой терапии проводили ежедневный

мониторинг жалоб у пациентов с отметкой времени исчезновения симптомов от момента поступления в стационар. Наиболее распространенные жалобы распределили по степени выраженности (табл. 1). Слабость и одышка в покое наблюдались у 100 %, кашель, как правило, сухой или с незначительным количеством мокроты – у 54 больных (98,3 %), гипертермия – у 50 (91,5 %), боль (стеснение) в грудной клетке – у 50 (84,7 %), головные боли – у 31 (52,5 %), расстройство стула – у 22 (37,3 %) больных. Оценке и сравнению подвергались только самые частые жалобы и симптомы.

Из приведенных в таблице данных следует, что все наиболее частые жалобы и симптомы, сопровождающие заболевание новой коронавирусной инфекцией в 1-й группе (с использованием гелиокса) были купированы значительно раньше, чем во 2-й – контрольной группе.

При первичном определении общего анализа крови и коагулограммы обращало внимание превышение нормальных значений индикаторов воспаления и маркеров качественных нарушений свертывающей системы крови (табл. 2). При повторном обследовании на 5-й и 10-й день, отмечали достоверное снижение уровня эритроцитов, ферритина, D-димера, протромбинового индекса, указывающее на нормализацию изменений воспалительного характера и тромбодинамики под воздействием проводимой терапии.

Таблица 1

Динамика исчезновения симптомов заболевания (сутки)

Симптомы	Длительность присутствия симптомов (Ме)	
	1-я группа (пациенты, получавшие терапию гелиоксом)	2-я группа (пациенты, не получавшие терапию гелиоксом)
Слабость	7 (6–11)	11 (9–13) *
Одышка	3 (1–5)	6 (5–10) ***
Гипертермия	3 (1–5)	5 (4–8) **
Кашель	6 (5–9)	9 (7–13) **

Примечание. Различия данных между группами (U-критерий Манна – Уитни) достоверны при: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамика показателей крови у пациентов 1-й группы

День терапии	Гемоглобин (г/л)	Эритроциты ($10^{12}/л$)	Лейкоциты ($10^9/л$)	Тромбоциты ($10^9/л$)	C-реактивный белок (мг/л)	Сахар (ммоль/л)
1-й	$130,6 \pm 18,9$	$4,7 \pm 0,4$	$10,9 \pm 3,6$	207 ± 61	$218,0 \pm 90,2$	$7,8 \pm 3,2$
5-й	$135,1 \pm 14,3$	$4,5 \pm 0,4^*$	$10,0 \pm 3,9$	$311 \pm 120^*$	$37,5 \pm 28,2^*$	$6,1 \pm 2,5$
10-й	$129,1 \pm 15,5$	$4,3 \pm 0,5^*$	$8,2 \pm 4,6$	$291 \pm 112^*$	$19,1 \pm 7,3^{**}$	$5,8 \pm 3,1^*$
	Протромбиновый индекс (%)	АЧТВ (с)	Ферритин (мкг/л)	D-димер (мкг FEU/мл)	Фибриноген (г/л)	Общий белок (г/л)
1-й	$86,3 \pm 12,7$	$34,3 \pm 5,8$	632 ± 365	$3,2 \pm 2,8$	$5,8 \pm 2,4$	$68,4 \pm 7,1$
5-й	$75,4 \pm 13,1^*$	$41,9 \pm 22,4$	125 ± 59	$2,7 \pm 1,2$	$4,3 \pm 1,8$	$62,6 \pm 6,5$
10-й	$92,4 \pm 15,6$	$34,7 \pm 6,8$	$89 \pm 15^*$	$1,7 \pm 1,9^{**}$	$3,5 \pm 2,6$	$57,1 \pm 12,5^*$

Примечание. Здесь и в табл. 4: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; различия данных при сравнении с первичным обследованием достоверны: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 3

Динамика параметров крови, связанных с ее оксигенацией, у пациентов 1-й группы

День терапии	pH крови (ед. pH)	PaO ₂ (мм рт. ст.)	SpO ₂ (%)	Индекс оксигенации
1-й	7,3 ± 0,1	67,2 ± 29,7	86,7 ± 10,1	136,0 ± 47,4
5-й	7,3 ± 0,1	95,6 ± 16,3*	97,1 ± 1,4*	213,5 ± 35,4*
10-й	7,4 ± 0,1	96,2 ± 11,9**	97,6 ± 2,1*	319,3 ± 85,7**

Примечание. Различия данных при сравнении с первичным обследованием достоверны: * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

Таблица 4

Динамика показателей крови у пациентов 2-й группы

День терапии	Гемоглобин (г/л)	Эритроциты (10 ¹² /л)	Лейкоциты (10 ⁹ /л)	Тромбоциты (10 ⁹ /л)	C-реактивный белок (мг/л)	Сахар (ммоль/л)
1-й	127,6 ± 27,7	3,9 ± 1,1	13,5 ± 3,3	226 ± 125	180,6 ± 113,4	9,3 ± 6,7
5-й	128,7 ± 18,0	4,0 ± 0,6	11,8 ± 5,2	234 ± 121	89,1 ± 44,5	6,2 ± 1,8
10-й	122,8 ± 22,6	3,8 ± 0,6	10,9 ± 5,5	280 ± 200	42,9 ± 21,4*	4,7 ± 0,9*
	Протромбиновый индекс (%)	АЧТВ (с)	Ферритин (мкг/л)	D-димер (мкг FEU/мл)	Фибриноген (г/л)	Общий белок (г/л)
1-й	71,6 ± 18,8	38,3 ± 11,4	441 ± 160	3,7 ± 2,2	5,9 ± 2,6	66,3 ± 9,9
5-й	68,2 ± 10,4	53,7 ± 15,5*	256 ± 51	2,5 ± 1,9	4,6 ± 2,5	59,6 ± 8,4*
10-й	74,7 ± 24,3	48,1 ± 11,1	84 ± 12*	2,1 ± 2,9	3,8 ± 2,1	57,1 ± 12,5*

Таблица 5

Динамика параметров крови, связанных с ее оксигенацией, у пациентов 2-й группы

День терапии	pH крови (ед. pH)	PaO ₂ (мм рт. ст.)	S _p O ₂ (%)	Индекс оксигенации
1-й	7,3 ± 0,2	57,2 ± 49,7	86,7 ± 10,1	136,1 ± 47,4
5-й	7,4 ± 0,1	82,6 ± 26,3	94,0 ± 4,4*	183,5 ± 35,3*
10-й	7,4 ± 0,1	95,2 ± 11,9*	97,7 ± 2,2*	289,4 ± 39,7**

Примечание. Различия данных при сравнении с первичным обследованием достоверны: * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

При поступлении у пациентов отмечали гипоксемию, характеризующуюся резким снижением напряжения кислорода в крови и ее сатурации с уменьшением индекса оксигенации (отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе) (табл. 3).

При лечении пациентов с использованием аппарата «Ингалит-2В-01» по приведенной выше методике к 5-му дню терапии наблюдали отчетливую тенденцию к нормализации вышеуказанных показателей на фоне нормализации кислотно-основного баланса крови, к 10-му дню достигалась нормализация кислородных параметров крови. Средняя продолжительность использования гелиокса составила 5,2 ± 3,9 дня при общей продолжительности лечения в стационаре 12,6 ± 4,1 дня.

Средний возраст пациентов 2-й группы составил 59,6 ± 14,1 года, мужчины в группе составляли 79 % (23 человека). У некоторых пациентов имелись сопутствующие заболевания: у 45,2 % (14 больных) был выявлен сахарный диабет I–II типа; у 54,8 % (17 человек) – гипертоническая болезнь

2–3-й ст.; у 61,3 % (19 пациентов) – ишемическая болезнь сердца; 38,7 % (12 больных) имели признаки хронической сердечно-сосудистой недостаточности II–III ст., у 29 % (9 заболевших) отмечали патологические изменения со стороны органов мочевого выделения, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью.

Изменения показателей общего анализа крови и коагулограммы, представленные в табл. 4, характеризовали выраженный воспалительный процесс, сопровождавшийся нарушениями в свертывающей системе крови, с проявлениями гиперкоагуляции. При проводимой терапии наблюдали снижение интенсивности воспалительного процесса, при этом достоверное снижение значений СРБ произошло только на 10-й день лечения по сравнению с данными, полученными в 1-й день лечения. Необходимо отметить сохраняющуюся тенденцию к гиперкоагуляции у большинства пациентов, несмотря на проведение антикоагуляционной терапии.

У всех пациентов 2-й группы при поступлении отмечали снижение напряжения кислорода, ее сатурации и индекса оксигенации (табл. 5). При лечении

и непрерывной инсуффляции увлажненным кислородом у большинства пациентов наблюдали увеличение значений этих показателей. К 10-му дню проводимой терапии они достоверно различались с данными, полученными при первичном обследовании. При этом средняя продолжительность лечения пациентов 2-й группы оказалась выше в среднем на 4 дня и составила $16,7 \pm 5,3$ дня.

При сравнении результатов лабораторных обследований пациентов обеих групп при поступлении оказалось, что только показатели протромбинового индекса (ПТИ), ферритина и D-димера имели достоверные различия. Так, значение ПТИ было выше ($p < 0,01$), ферритина ниже ($p < 0,05$) и D-димера выше ($p < 0,05$) у пациентов в 1-й группы.

На 5-й день лечения между пациентами обеих групп были выявлены достоверные различия по результатам клинического анализа крови и показателям, связанным с оксигенацией крови. Уровень эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов у пациентов 1-й группы был достоверно выше аналогичных показателей у больных 2-й группы ($p < 0,05$). Параметры крови, связанные с ее оксигенацией у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией, у пациентов из 1-й группы нормализовались раньше, чем у пациентов 2-й группы. Уровень напряжения кислорода в артериальной крови и процентное содержание оксигемоглобина были в пределах нормальных значений и достоверно выше, чем во 2-й группе ($p < 0,01$). Индекс оксигенации, находясь ниже общепринятой нормы (< 350 мм рт. ст.), был достоверно выше, чем у больных 2-й группы.

На 10-й день госпитализации у пациентов с коронавирусным повреждением легочной ткани, получающих ингаляции гелиоксом, наблюдали достоверные различия с больными, не получавшими разогретую кислородно-гелиевую смесь в виде ингаляций, по следующим показателям: выше были гемоглобин, эритроциты, D-димер, ПТИ и индекс оксигенации, ниже – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и СРБ ($p < 0,05$), при этом уровни ПТИ и АЧТВ оставались в пределах референтных значений. Сохранение уровня D-димера выше референтных значений у пациентов обеих групп было обусловлено наличием у них выраженных воспалительных проявлений и терапией антикоагулянтами.

Выводы

1. Высокая эффективность применения подогретого гелиокса по сравнению с кислородными ингаляциями проявилось в снижении выраженности субъективных и объективных признаков заболевания, таких, как общая слабость, диспноэ и тахипноэ, кашель и гипертермия.

2. Применение подогретого гелиокса снижало сопротивление дыхания и улучшало газотранспортную функцию легких, что подтверждалось повышением PaO_2 и возрастанием SpO_2 .

3. Ингаляции подогретой кислородно-гелиевой смесью при гипоксии, сочетающейся с гиперкапнией, способствовали нормализации кислотно-основного баланса крови и более выраженному снижению маркеров воспаления.

4. Использование гелиокса в комплексной терапии больных COVID-19 позволило сократить не только продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации, но и на больничной койке.

Часть работ выполнена в рамках базовой темы РАН 64.1.

Список литературы

1. Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии // Рус. мед. журнал. 2020. № 9. С. 1–5.
Gromov A.A., Kruchinina M.V., Rabko A.V. Coronavirus disease COVID 19: unused therapy opportunities // Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2020. № 9. P. 1–5.
2. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян / Тинбо Лян, ред. М., 2020.
Guidelines for the prevention and treatment of new coronary viral infection COVID-19. The First Academic Clinic of Zhejiang University School of Medicine / Tingbo Liang, ed. Moscow, 2020.
3. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс]. М., 2020. URL: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/versiya-8-ot-03-09-2020-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie-no/>.
4. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Electronic resource]. M., 2020. URL: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/versiya-8-ot-03-09-2020-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie-no/>.
4. Кассиль В.Л., Сапичева Ю.Ю. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия М., 2016.
Kassil V.L., Savicheva Yu.Yu. Acute respiratory distress syndrome and hypoxemia. Moscow, 2016.
5. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia // J. of Thrombosis and Haemostasis. 2020. [Epub Ahead of Print]. DOI: 10.1111/jth.14830.
6. Xu Jin-fu, Wang L., Zhao L. et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients // Res. Square. Preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.

7. Павлов Б.Н., Плаксин С.Е., Бойцов С.А. Методика «Лечение подогреваемыми кислородно-гелиевыми смесями острых воспалительных и бронхообструктивных заболеваний легких с помощью аппарата «Ингалит»». Утверждена ФУ МБЭП при МЗ РФ 26.01.2001. М., 2001.

Pavlov B.N., Plaksin S.E., Boitsov S.A. Method «Treatment with heated oxygen-helium mixtures of acute inflammatory and broncho-obstructive lung diseases using the «Inhalit» device». Approved by the Ministry of Health of the RF 26.01.2001. Moscow, 2001.

8. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехин А.И., Потапов В.Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // Клиническая медицина. 2013. № 5. С. 38–41.

Krasnovsky A.L., Grigoriev S.P., Alyokhin A.I., Potapov V.N. Application of heated oxygen-helium mixture in the complex treatment of patients with community-acquired pneumonia // Klinicheskaya meditsina. 2013. № 5. P. 38–41.

9. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Лошкарева Е.О., Золкина И.В. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией // Рос. мед. журнал. 2012. № 5. С. 46–51.

Krasnovsky A.L., Grigoriev S.P., Loshkareva E.O., Zolkina I.V. Use of heliox in the treatment of patients with bronchopulmonary pathology // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2012. № 5. P. 46–51.

10. Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30. № 5. С. 533–543.

Shogenova L.V., Varfolomeev S.D., Bykov V.I. et al. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19 // Pul'monologiya. 2020. V. 30. № 5. P. 533–543.

11. Шогенова Л.В. Эффекты применения гелиокса как рабочего газа при проведении ингаляций β2-агонистов при помощи небулайзера у больных с обострением БА // Эффективная фармакотерапия. 2010. № 27. С. 34–40.

Shogenova L.V. Effects of using heliox as a working gas during inhalation of β2-agonists using a nebulizer in patients with acute BA // Effektivnaya farmakoterapiya. 2010. № 27. P. 34–40.

12. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Бадтиева В.А. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т. 97. № 3. С. 5–13.

Razumov A.N., Ponomarenko G.N., Badtieva V.A. Medical rehabilitation of patients with pneumonia associated with the new COVID-19 coronavirus infection // Voprosy kurortologii, fizioterapii lechebnoy fizicheskoy kultury. 2020. V. 97. № 3. P. 5–13.

13. Павлов Б.Н., Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А. и др. Исследования физиологических эффектов дыхания подогретыми кислородно-гелиевыми смесями // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 5. С. 69–73.

Pavlov B.N., Dyachenko A.I., Shulagin Yu. A. et al. Studies of the physiological effects of breathing heated oxygen-

helium mixtures // Fiziologiya cheloveka.. 2003. V. 29. № 5. P. 69–73.

14. Долина О.А., Дубова М.Н., Лохвицкий С.В. Применение гелия при дыхательной недостаточности после вмешательства на легких // Эксперим. хирургия и анестезиология. 1966. № 3. С. 77–79.

Dolina O.A., Dubova M.N., Lokhvitsky S.V. Use of helium in respiratory failure after lung surgery // Eksperimentalnaya khirurgiya i anesteziologiya. 1966. № 3. P. 77–79.

15. Павлов Б.Н., Смолин В.В., Баранов В.М. и др. Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечение инертными газами. М., 2008.

Pavlov B.N., Smolin V.V., Baranov V.M. et al. Fundamentals of barophysiology, diving medicine, barotherapy and treatment with inert gases. Moscow, 2008.

16. Шогенова Л.В. Эффекты применения гелиокса как рабочего газа при проведении ингаляций β2-агонистов при помощи небулайзера у больных с обострением БА // Наука и практика. С. 34–40.

Shogenova L.V. Effects of using heliox as a working gas during inhalation of β2-agonists using a nebulizer in patients with acute BA // Nauka i praktika. P. 34–40.

Поступила 02.11.2020

EVALUATION OF THE OXYGEN-HELIUM THERAPY EFFICIENCY FOR PATIENTS WITH COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA

Manuilov V.M.¹, Suvorov A.V.², Kurkin S.V.¹, Olenev Yu.O.¹, Pavlov N.B.⁴, Logunov A.T.³, Anikeev D.A.², Orlov O.I.²

¹Moscow regional hospital named after Prof. V.N. Rozanov, Pushkino, Moscow region

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

³Special Design Bureau at the IBMP RAS, Moscow

⁴Polyclinic № 2 of the FBMA of Russia, Moscow

Evidence from patients in the intensive care department of a multifield hospital treated for COVID-19 associated pneumonia with or without the use of a heated heliox mixture points to the beneficial effect of the mixture in the complex therapy of the disease.

Comparative analysis of the clinical symptoms and laboratory data of the patients who received the heliox therapy and who did not (controls) testifies that heliox improves blood oxygenation, returns acid-base balance to normal, maintains dynamics of key parameters positive and, therefore, increases effectiveness and shortens time of treatment.

Key words: coronavirus infection, associated pneumonia, COVID-19, hypoxia, respiratory compromise treatment, heliox, heliox inhalation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 51–58.

УДК 612.115

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЕННОГО КОМПОНЕНТА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ИСПЫТАУЕМЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СО 120-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ В ГЕРМООБЪЕМЕ SIRIUS-19

Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А., Кривицина З.А., Вострикова Л.В., Заболотская И.В., Логинов В.И.

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

E-mail: andre_markine@mail.ru

В цитратной плазме крови испытуемых-добровольцев эксперимента SIRIUS-19 в 31-е сутки до начала эксперимента, на 37, 63, 120-е сутки изоляции, а также на 7-е и 14-е сутки периода восстановления определяли следующие показатели плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови: концентрацию фибриногена (ФБГ), Д-димера (ДД), плазминогена (ПГ), антитромбина III (АТЗ), протейина С (ПС) и α_2 -антиплазмина (АП), величину тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ).

В ходе эксперимента было обнаружено снижение уровня ДД во все сроки исследования. Комплекс факторов изоляции в сочетании с физическими нагрузками способствовал снижению уровня фибринообразования и фибринолиза. Однако в периоде восстановления происходило повышение прокоагулянтной активности, выразившееся в повышении уровня ДД и укорочении АЧТВ. По-видимому, в условиях отсутствия перегрузок выведения и спуска с орбиты (перераспределения жидких сред организма в условиях невесомости) и при низком уровне психофизиологического напряжения значительный профилактический эффект вызывает комплекс физических нагрузок при рациональном режиме их проведения. Данный тип профилактики оказывает благоприятный эффект на плазменный компонент системы регуляции агрегатного состояния крови и позволяет повысить устойчивость организма к действию факторов космического полета.

Ключевые слова: авиакосмическая медицина, гемостаз, изоляция, физические нагрузки, гемокоагуляция.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 59–62.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-59-62

Известно, что воздействие на человека экстремальных факторов внешней среды, в том числе длительное пребывание в условиях ограниченного пространства, сопровождается изменением активности различных компонентов системы регуляции агрегатного состояния крови, центральным функциональным звеном которой являются процессы

образования и деградации фибрина, играющие существенную роль в поддержании гомеостатического равновесия в организме человека. Коагуляционный баланс крови в значительной мере определяет стрессоустойчивость организма и его адаптивные резервы, а также служит индикатором функционирования других систем.

Результаты предыдущих исследований гемокоагуляционного баланса в экспериментах с изоляцией, проведенных на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН, показали, что данное воздействие сопровождается повышением прокоагулянтного потенциала в ранние сроки изоляции и ослаблением его в более поздние сроки [1–3].

Особенностью данного эксперимента явилось наличие профилактической программы, состоявшей в том числе из циклов ежедневных физических нагрузок различной интенсивности, продолжительностью около месяца, с 6-дневным перерывом между циклами.

Известно, что физическая активность оказывает заметное влияние на изменение коагуляционного баланса [4]. Как правило, субмаксимальные нагрузки приводят к гиперкоагуляционным сдвигам, увеличению потенциала коагуляционного каскада и активации эндотелия и тромбоцитов, причем этот эффект более выражен у нетренированных лиц по сравнению с тренированными [5, 6]. Умеренные регулярные тренировки способствуют снижению риска возникновения тромботических состояний [7].

Основной целью данного исследования явилось изучение влияния сочетания гиподинамии и профилактического режима физических нагрузок на потенциал коагуляционного каскада и антикоагулянтных механизмов, а также активность фибринообразования и фибринолиза.

Методика

В исследовании принимали участие 6 испытуемых-добровольцев обоего пола в возрасте от 27 до 46 лет.

Особенностью данного эксперимента явилась обширная программа профилактических физических нагрузок, направленная на изучение динамики работоспособности человека в результате воздействия различных тренировочных режимов в условиях сниженного уровня двигательной активности при нахождении в гермообъеме. Тренировки строились по принципу 4-дневных микроциклов (3 дня физических тренировок, 4-й день – отдых), объединенных в блоки по 4 микроцикла, и выполнялись интервальным и равномерным методами на пассивной и активной беговых дорожках. Интервальные локомоторные тренировки продолжительностью 30 мин выполнялись испытуемыми посредством чередования интервалов бега с частотой сердечных сокращений (ЧСС), равной 80–90 % от максимальной, и интервалов ходьбы. Максимальная ЧСС регистрировалась в локомоторном тесте до начала изоляции. Равномерные локомоторные тренировки выполнялись с интенсивностью 50–60 % от максимальной ЧСС в течение 40 мин.

Уровень физической работоспособности испытуемых оценивался с помощью велоэргометрической пробы, локомоторного теста и теста на беговой дорожке в пассивном режиме. Данные тесты выполнялись с 10-х по 12-е, с 30-х по 32-е, с 58-х по 60-е, с 89-х по 91-е сутки изоляции, а также с 4-х по 7-е сутки периода восстановления.

Взятие венозной крови проводилось в фоновом периоде за 28 сут до начала эксперимента, на 37, 63, 120-е сутки изоляции, а также на 7-е и 14-е сутки периода восстановления. Получение цитратной плазмы осуществлялось методом центрифугирования при 1500 г в течение 10 мин, после чего отбиралась бедная тромбоцитами фракция супернатанта, в которой проводилось определение следующих показателей: концентрации фибриногена (ФБГ), плазминогена (ПГ), Д-димера (ДД), антитромбина III (АТIII), протенина С (ПС) и α -2-антиплазмина (АП), величин тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), а также фибринолитической активности (ФБА). Все исследования выполнялись на автоматическом коагулометре СА-1500 фирмы Sysmex (Япония) с применением коммерческих наборов реагентов производства фирмы Siemens (Германия) и стандартных клоттинговых, иммунологических и хромогенных методов. Фибринолитическую активность измеряли ручным методом XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (США). Оценка динамики изменений выполнялась с помощью непараметрического метода парных сравнений зависимых выборок (критерия Вилкоксона). Сравнение значений уровня ДД мужской и женской

подгрупп в каждой точке обследования проводилось непараметрическим методом Манна – Уитни для независимых выборок [8].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице в виде медиан, в скобках указаны границы интерквартильных отрезков [8].

В ходе исследования обнаружено статистически значимое снижение уровня ДД во все сроки обследования во время изоляции и повышение значений этого показателя в периоде восстановления относительно фонового уровня. При этом значения данного показателя во все сроки находились в пределах среднепопуляционной нормы. ДД является одним из промежуточных продуктов ферментативного лизиса фибрина [9]. Его уровень определяется соотношением активности процессов фибринообразования и фибринолиза на протяжении нескольких часов и даже дней до взятия пробы, причем в отсутствие патологических сдвигов лимитирующим процессом является фибринообразование [10]. При сравнении мужской и женской подгрупп статистически значимых различий по уровню ДД не выявлено. Кроме того, в периоде восстановления обнаружено статистически значимое укорочение АЧТВ. Данный параметр характеризует концентрацию нативных факторов коагуляционного каскада: XII, XI, IX, VIII, – а также уровень их ингибиторов [11].

Значения остальных исследованных параметров статистически значимо не изменялись.

Показано, что в состоянии покоя и после тренировки после 12 нед умеренной аэробной тренировки на выносливость наблюдается гипокоагуляционное состояние относительно фона [12], а также более низкий тромбогенный потенциал после острого истощающего теста на устойчивость к физической нагрузке, чем у нетренированных испытуемых [13]. По-видимому, применение сбалансированного режима комплекса физических нагрузок и уровня тренированности является основной причиной прогностически благоприятного снижения уровня фибринообразования.

Физическая активность в эксперименте способствовала повышению скорости циркуляции крови, при этом, возможно, повышалась скорость выведения дериватов фибрина из кровотока. Высокая скорость кровотока могла препятствовать адсорбции факторов коагуляции на фосфолипидных мембранах, комплексообразованию и полимеризации фибрина, снижая тем самым уровень фибринообразования [14]. Выявленное в нашей лаборатории статистически значимое снижение уровня плазменных фосфолипидов (ФЛ) могло также способствовать снижению активации контактной фазы коагуляционного каскада.

Показатели плазменного звена системы регуляции агрегатного состояния крови у участников эксперимента SIRIUS-19

Показатели	Сроки обследования, сутки					
	-28-е (Фон)	37-е	63-и	120-е	+7-е	+14-е
АЧТВ, с	44,1 (40,8–47)	41 (40,6–41,5)	39,7 (39,1–41,2)	40,3 (38,3–40,8)	38,7 (37,9–39,1)*	37 (36,7–37,7)*
ПВ, с	11,4 (11–11,9)	11,9 (11,6–12)	12,1 (11,9–12,3)	11,6 (11,5–11,7)	11,3 (11–11,5)	11,1 (10,5–11,2)
ТВ, с	19,4 (19–19,8)	18,3 (18,3–18,6)	19,1 (18,6–19,4)	18,3 (17,8–18,4)	18,8 (18,3–19,6)	19 (18,6–19,6)
ФБГ, г/л	1,91 (1,75–2,01)	1,94 (1,9–1,98)	1,9 (1,75–2,17)	2 (1,91–2,1)	2 (1,94–2,03)	2,03 (1,98–2,04)
АТЗ, %	103 (95,6–111)	99,9 (96–106)	103 (94,6–113,3)	108 (100–110)	98,1 (96–102)	102 (99,1–106)
ПГ, %	90,4 (79,4–92,9)	77,4 (70,1–86,1)	77,5 (72,9–89,1)	83,1 (81,8–88,9)	82,2 (77,6–87,4)	87,8 (84,4–91,9)
ДД, мкг/л	195 (165–233)	122 (105–142)*	156 (144–205)*	140 (125–174)*	277 (171–304)	306 (254–362)*
АП, %	75,7 (74,7–77,4)	76 (75,3–76,3)	75,3 (72,2–76,3)	75,1 (74,7–77,1)	75,1 (73,8–76,7)	76,9 (75–77,8)
ПС, %	75,7 (68,8–84,5)	79,4 (69,4–80,7)	74,8 (71,4–76,4)	80,1 (72,7–83,7)	76,4 (66,7–77,3)	70,5 (69,1–76,1)
ФБА, с	346 (324–349)	305 (290–321)	327 (315–345)	322 (302–338)	318 (304–322)	335 (313–364)
ФЛ, г/л	2,36 (2,32–2,4)	2,28 (2,25–2,37)	2,26 (2,21–2,27)*	2,37 (2,27–2,42)	2,22 (2,2–2,33)	2,26 (2,14–2,34)

Примечание. * – различие с фоном по Вилкоксоу, $p < 0,05$.

Не исключено, что снижение уровня фибринообразования происходило вследствие особенностей метаболизма фактора Виллебранда (ФВ). ФВ является молекулой адгезии тромбоцитов, а также апоферментом (белком-носителем) VIII фактора коагуляционного каскада. Вероятно, в ходе эксперимента происходила активация эндотелия, выражающаяся в повышенном уровне выделения в кровотока ФВ. Однако в условиях высоких значений напряжения сдвига (высокой скорости кровотока) адгезированный на поверхности эндотелиальных клеток ФВ подвергается изменению конформации, в результате чего облегчается его расщепление металлопротеазой ADAMTS-13 [15].

Мы предполагаем, что повышенный уровень выделения в кровотока ФВ сохраняется в течение нескольких дней или недель после прекращения тренировок, реологические характеристики крови меняются быстрее [16]. Таким образом, в условиях снижения скорости кровотока создаются благоприятные условия для адгезии тромбоцитов и связывания коагуляционных факторов [17]. Следовательно, уровень активации коагуляционного каскада выше в периоде последствий, чем в фоне, скорость кровотока ниже, чем в ходе эксперимента, что создает предпосылки к повышенному накоплению в плазме ДД, снижению интенсивности его утилизации в печени.

Выводы

1. Комплекс факторов изоляции в сочетании с физическими нагрузками способствовал снижению уровня фибринообразования и соответственно фибринолиза, однако в периоде восстановления

происходило повышение прокоагулянтной активности.

2. Наблюдаемые гипокоагуляционные эффекты были более выражены по сравнению с таковыми в предыдущих экспериментах с изоляцией («Марс-105», «Марс-500», SIRIUS-17), в которых прослеживалась сходная тенденция.

3. По-видимому, в отсутствие перегрузок выведения и спуска с орбиты, перераспределения жидких сред организма в условиях невесомости, более низкого уровня психофизиологического напряжения проявился значительный профилактический эффект комплекса физических нагрузок при рациональном режиме их проведения. Данный тип профилактики оказывает благоприятный эффект на состояние плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови и позволит повысить устойчивость организма к действию факторов космического полета.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 0130-2014-0006, темы № 65.1 (№ госрегистрации 01201370667).

Список литературы

1. Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Моруков Б.В. Показатели системы гемостаза в эксперименте со 105-суточной изоляцией в гермообъеме // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 3. С. 129–131.

Kuzichkin D.S., Markin A.A., Morukov B.V. Hemostasis system indices in the experiment with the 105-day isolation in hermochamber // Fiziologiya cheloveka. 2011. T. 37. № 3. P. 129–131.

2. Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А. и др. Показатели системы плазменного гемостаза у испытуемых в эксперименте с 17-суточной изоляцией в гермообъеме // Технологии живых систем. 2018. Т. 15. № 4. С. 28–33.

Kuzichkin D.S., Markin A.A., Zhuravleva O.A. et al. Plasma hemostasis system indices in volunteers of the experiment with 17-day isolation in hermochamber // Tekhnologii zhivyykh sistem. 2018. V. 15. № 4. P. 28–33.

3. Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Воронцов А.Л. и др. Комплексная оценка системы гемостаза у испытуемых в эксперименте «Марс-500» // Авиакосм. и экол. мед. 2015. Т. 49. № 3. С. 19–24.

Kuzichkin D.S., Markin A.A., Vorontsov A.L. et al. Comprehensive assessment of the hemostasis system in test-subjects in experiment «Mars-500» // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2015. V. 49. № 3. P. 19–24.

4. Posthuma J.J., van der Meijden P.E., Ten Cate H., Spronk H.M. Short- and long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature // Blood Rev. 2015. V. 29. № 3. P. 171–178.

Adams M.J., Fell J.W. Hemostasis in exercise and the athlete // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2018. V. 44. № 8. P. 707–709.

6. Lippi G., Salvagno G.L., Tarperi C. et al. Prothrombotic state induced by middle-distance endurance exercise in middle-aged athletes // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2018. V. 44 № 8. P. 747–755.

7. Evensen L.H., Isaksen T., Hindberg K. et al. Repeated assessments of physical activity and risk of incident venous thromboembolism // J. of Thrombosis and Haemostasis. 2018. V. 16. № 11. P. 2208–2217.

8. Реброва Р.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., 2006.

Rebrova R.Yu. Statistical analysis of medical data. Moscow, 2006.

9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2008.

Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders. Moscow, 2008.

10. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М., 2017.

Sinkov S.V., Zabolotskikh I.B. Diagnosis and correction of the hemostasis system disorders. Moscow, 2017.

11. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., 2005.

Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. M., 2005.

12. Hilberg T., Menzel K., Wehmeier U.F. Endurance training modifies exercise-induced activation of blood coagulation: RCT // Eur. J. of Appl. Physiol. 2013. V. 113. № 6. P. 1423–1430.

13. Kupchak B.R., Creighton B.C., Aristizabal J.C. et al. Beneficial effects of habitual resistance exercise training on coagulation and fibrinolytic responses // Thrombosis Res. 2013. V. 131. № 6. P. 227–234.

14. Шибекко А.М., Карамзин С.С., Бутылин А.А. и др. Обзор современных представлений о влиянии скорости

течения на процесс плазменного свертывания крови // Биол. мембраны. 2009. Т. 26. № 6. С. 443–450.

Shibeko A.M., Karamzin S.S., Butylin A.A. et al. Modern conceptions of blood flow velocity influence on plasma blood coagulation process review // Biologicheskie membrany. 2009. V. 26. № 6. P. 443–450.

15. Dong J-F. Cleavage of ultra-large von Willebrand factor by ADAMTS-13 under flow conditions // J. of Thrombosis and Haemostasis. 2005. V. 3. № 8. P. 1710–1716.

16. Van der Vorm L.N., Huskens D., Kicken C.H. et al. Effects of repeated bouts of exercise on the hemostatic system // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2018. V. 44. № 8. P. 710–722.

17. Beltrami E., Jesty J. The role of membrane patch size and flow in regulating a proteolytic feedback threshold on a membrane: possible application in blood coagulation // Mathem. Biosci. 2001. V. 172. № 1. P. 1–13.

Поступила 19.03.2020

STUDY OF THE PLASMA COMPONENT OF THE BLOOD AGGREGATION REGULATORY SYSTEM IN SUBJECTS IN THE EXPERIMENT WITH 120-DAY ISOLATION INSIDE PRESSURIZED MODULE SIRIUS-19

Kuzichkin D.S., Markin A.A., Zhuravleva O.A., Krivitsina Z.A., Vostrikova L.V., Zabolotskaya I.V., Loguinov V.I.

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

Citrate plasma samples gathered 31 days prior to, on days 37, 63, 120 in and on days 7 and 14 after isolation (project Sirius-19) were analyzed for blood aggregation parameters including fibrinogen (FBG), D-dimer (DD), plasminogen (PG), antithrombin III (AT3), protein C (PC) and α_2 -antiplasmin (AP), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), and prothrombin time (PT).

DD was lowered in all samples gathered during isolation. The complex of isolation factors combined with physical exercise reduced levels of fibrin formation and fibrinolysis. However, after isolation the procoagulant activity showed an increase manifested by elevated DD and reduced APTT. Appears that in the absence of insertion and reentry effects (redistribution of body fluids in microgravity) and high psychophysiological stresses it is the appropriate use of physical countermeasures that ensures plasma efficiency within the blood aggregation control system, and good body tolerance of the spaceflight factors.

Key words: aerospace medicine, homeostasis, isolation, physical exercise, hemocoagulation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 59–62.

УДК 579.22, 629.786

МЕТАНОГЕННЫЕ АРХЕИ В УСЛОВИЯХ КОСМОСА

Ошуркова В.И.¹, Дешева Е.А.², Сузина Н.Е.¹, Шубралова Е.В.³, Щербакова В.А.¹

¹Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН», г. Пущино, Московская обл.

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

³Центральный научно-исследовательский институт машиностроения, г. Королёв, Московская обл.

E-mail: oshurkova.viktoriya@gmail.com

*Новый этап эксперимента «Тест» направлен на исследование возможности сохранения микроорганизмов, размещенных на внешней поверхности Международной космической станции (МКС) при их длительной экспозиции. Для подготовки к этому эксперименту было изучено влияние УФ-облучения и вакуумирования как факторов космического пространства на жизнеспособность метанобразующих архей, выделенных из различных мест обитания. В результате предварительных исследований для участия в орбитальной стадии эксперимента был отобран штамм *Methanosarcina mazei* S-6^T (VKM B-1636^T). Проведенные исследования показали, что после экспозиции в течение 24 мес сохранилась жизнеспособная популяция клеток *Methanosarcina mazei*. На основании полученных результатов можно сделать вывод о наличии в геноме метаногенной археи *Methanosarcina mazei* S-6^T протекторных механизмов от воздействия факторов космического пространства в том числе таких, как вакуум, УФ-облучение и перепады температур. Вероятно, с этими механизмами связана возможность данного штамма образовывать уникальные цистоподобные покоящиеся формы клеток.*

Ключевые слова: метаногенные археи, Международная космическая станция, жизнеспособные микроорганизмы, *Methanosarcina mazei*, вакуумирование, УФ-облучение.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 63–69.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-63-69

Современная жизнь распространена на поверхности земной коры, в нижних слоях атмосферы и водной оболочке Земли, а верхняя граница биосферы до сих пор однозначно не установлена, что дает повод для дискуссий об экспорте и импорте жизни. Поэтому, проводя исследования с земными формами, можно приблизиться к общебиологическим представлениям о физиологических особенностях микроорганизмов, обитающих на других планетах, и узнать механизмы их приспособления к неблагоприятным условиям. Особо экстремальные условия внешней среды выдерживают только некоторые микроорганизмы, это объясняется уникальностью их свойств, часто находящих применение

на практике. Метаногенные археи являются уникальными модельными организмами для решения астробиологических проблем [1, 2]. Это анаэробные хемолитотрофные психротолерантные археи, которые усваивают углекислый газ и другие неорганические соединения для образования метана и способны существовать в мерзлых подповерхностных средах, где недоступны органические соединения, нет свободного кислорода и крайне низкое количество незамерзшей воды. Отдельные штаммы могут выдерживать низкое давление и высушивание [3], низкие температуры [4], УФ-облучение [5], а также привлекать для метаболизма дополнительные источники энергии [6].

Все вышеперечисленные факторы дают основание предполагать, что метаногенные археи могут быть подходящими моделями для изучения влияния факторов космического пространства, таких, как крайне низкая степень барометрического давления, космическое излучение, перепады температуры на выживаемость микроорганизмов. На протяжении последних 10 лет идеальной экспериментальной базой для исследования сохранения и выживаемости земных микроорганизмов в условиях открытого космоса является внешняя поверхность Международной космической станции (МКС).

Уникальность космического эксперимента (КЭ) «Тест» (2010–2020) заключается в исследовании возможности нахождения жизнеспособных биологических структур на внешней стороне МКС. В КЭ «Тест» впервые в мировой практике космических исследований реализована регулярная доставка проб мелкодисперсного загрязнения (осадка) с внешней поверхности МКС в естественном состоянии, что позволяет многократно и оперативно получать уточняющие данные, в том числе о биологическом составе космической пыли [7]. Результатом этих исследований стало в том числе обнаружение некультивируемых групп архей в составе биоаэрозоля, собранного на внешней поверхности МКС специально разработанными для этой цели пробоотборниками в составе прибора «Тест».

Данные исследования по выживаемости микроорганизмов в условиях открытого их экспонирования на внешней стороне МКС состояли из 2 этапов:

– на 1-м этапе были проведены исследования по выбору метаногенного штамма архей, наиболее устойчивого к действию отдельных факторов космического пространства, таких, как УФ-излучения и вакуумирования;

– на 2-м этапе выбранный штамм наносили на поверхность ватного тампона устройства «Тест-экспонат» и размещали на внешней стороне МКС.

Наши исследования первого этапа были направлены на выбор метаногенного кандидата для участия во 2-м этапе эксперимента «Тест», направленного на изучение возможности сохранения микроорганизмов, помещенных на поверхность МКС и экспозиции в течение длительного времени.

Методика

Объектами предварительных наземных исследований стали штаммы метаногенных архей *Methanobacterium veterum* МК4^Т VKM В-2440^Т, *M. articum* М2^Т VKM В-2372^Т, *M. bryantii* М.о.Н^Т VKM В-1629^Т, *Methanosarcina mazei* S-6^Т VKM В-1636^Т и *Methanosarcina* sp. JL01 VKM В-2370.

Работу с метанобразующими археями осуществляли с использованием техники анаэробного культивирования Хангейта [8]. Для культивирования штамма *Methanosarcina* sp. JL01 использовали основную фосфатно-минеральную среду РВВМ [9] следующего состава (г/л): NaCl 0,9; MgCl₂ × 7H₂O 0,2; CaCl₂ × 2H₂O 0,1; K₂HPO₄ 2,9; KH₂PO₄ 1,5; ацетат Na 4,0; казаминовые кислоты 1,0; резазурин 0,001; раствор витаминов 5,0 мл; раствор микроэлементов SL-10 10,0 мл; цистеин-HCl 0,5; Na₂S × 2H₂O 0,5 [10]. Культивирование штамма *M. mazei* S-6^Т осуществляли на среде аналогичного состава без добавления казаминовых кислот. В качестве субстрата для метаногенеза использовали метанол (2,5 г/л). Штаммы *M. articum* М2^Т и *M. bryantii* МОН^Т культивировали на среде DSMZ 141, а *M. veterum* МК-4^Т – на модифицированной среде DSMZ 506. Растворы фосфатов и восстановителя (смесь цистеин-HCl и Na₂S × 2H₂O) готовили и стерилизовали отдельно и вносили в минеральную среду после стерилизации. Если было необходимо, доводили рН с помощью 3N HCl или 3N NaOH. Температура культивирования штаммов JL01 и МК-4^Т составляла 28 °С, а штаммов S-6^Т, МОН^Т и М2^Т – 37 °С соответственно. Рост определяли по приросту метана в газовой фазе, который был пропорционален количеству образующейся биомассы.

Для эксперимента по импульсному облучению ультрафиолетом культуры предварительно выращивали в стеклянных флаконах объемом 125 мл с рабочим объемом среды 60 мл. Каждый образец

включал 2 части – контроль и опыт. Кварцевые пробирки (объем 30 мл) закрывали пробками из бутиловой резины, вакуумировали и стерилизовали. Выросшие во флаконах культуры анаэробно переносили в кварцевые пробирки по 5 мл и передавали для облучения. Штаммы метаногенов, имеющие наибольшую вероятность выживания в неблагоприятных условиях: *M. articum* М2^Т, *M. mazei* S-6^Т и *M. mazei* JL01 облучали ударной дозой ультрафиолета. УФ-облучение культур осуществлялось бактерицидной лампой с длиной волны 253,7 нм и мощностью УФ-излучения 256 ± 28 Вт. Исследование стойкости культур к УФ-излучению осуществляли по следующей схеме: на 1-м этапе наземных экспериментов определяли воздействие высокой ударной дозы УФ-излучения штаммы архей, а на 2-м – доза УФ-излучения была на несколько порядков ниже и равнялась приблизительно годовой дозе УФ-излучения, которую может получить микроорганизм на внешней стороне МКС. Суммарная доза облучения, полученная каждой культурой, на первом этапе исследований составляла 202 062 ± 118 мДж/см². На 2-м этапе все образцы в течение 1, 2 и 5 мин облучали дозами 1189 ± 21, 2378 ± 32 и 5945 ± 54 мДж/см² соответственно. Суммарная доза облучения, полученная каждой культурой, на втором этапе исследований составляла 9512 ± 94 мДж/см².

Для эксперимента по влиянию вакуумирования на культуры, штаммы выращивали в пробирках Хангейта до 5,5–6,7 × 10⁸ кл/мл, концентрировали на центрифуге при 7000 г. Супернатант сливали, а оставшуюся биомассу наносили на вату и помещали в тефлоновую пробирку. Тест-объекты, зараженные микроорганизмами, помещали в камеру и проводили герметизацию. После герметизации из вакуумной камеры с помощью вакуумного насоса резко откачивался воздух до давления 10⁻⁶ атм. Каждый образец выдерживался в вакууме в течение 15 мин. Затем в камеру впускался воздух. Тефлоновые пробирки с тест-объектами переносили в лабораторию.

О выживаемости микроорганизмов после проведения тестов судили по способности штаммов продуцировать метан после пересева на среду для соответствующей культуры, а количество жизнеспособных микроорганизмов – методом предельных разведений в 3-кратной повторности.

Предварительные эксперименты по воздействию УФ-излучения на культуры архей проводились в ГНЦ РФ – ИМБП РАН, а по влиянию вакуумирования – в ОИВТ РАН.

Перед орбитальной стадией эксперимента биомассу *M. mazei* штамм S-6^Т наращивали на среде РВВМ во флаконах объемом 160 мл с рабочим объемом среды 50 мл при температуре 37 °С. Рост определяли по приросту метана в газовой фазе, который был пропорционален количеству образующейся

биомассы. Выращенную биомассу метаносарцины собирали в шприц, распределяли по хлопковому материалу прибора «Тест» (рис. 1) и передавали для экспозиции на внешней поверхности МКС в течение 12 и 24 мес.

После завершения орбитальной стадии эксперимента «Тест» и до начала микробиологического исследования герметично закрытый прибор с биомассой хранился в холодильнике. В качестве контролей использовали таким же образом выращенную биомассу этого же штамма, нанесенную на стерильную вату и хранившуюся в холодильнике в лаборатории.

Проверку выживаемости штамма S-6^T определяли путем помещения материала с биомассой во флаконы под током бескислородного азота на свежую среду РВВМ объемом 5 мл. О численности выживших метаногенов судили по количеству образованного метана, который сравнивали с количеством метана, образованного контрольными культурами.

Контроль чистоты культуры после эксперимента осуществляли микроскопированием и посевом на среды для сопутствующей микрофлоры как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Визуальное наблюдение проводили с использованием микроскопа Axiostar PLUS (Carl Zeiss, Германия), оборудованного для фазово-контрастной микроскопии (соответствующими объективом и конденсором) при увеличении 1350. Электронно-микроскопические исследования ультратонких срезов проводили по методу Рейнольдса [11]. Клетки центрифугировали, затем фиксировали 1,5%-ным раствором глутарового альдегида в 0,5 М какодилатного буфера (pH 7,2) при 4 °C в течение 1 ч. Затем клетки отмывали трижды таким же буфером и дофиксировали 1%-ным раствором OsO₄ на 0,05 М какодилатном буфере (pH 7,2) в течение 3 ч при температуре 20 °C. Препарат обезживали в серии спиртовых растворов и заливали в смолу Epon 812, фиксировали и окрашивали сначала 3%-ным раствором уранил-ацетата в 70%-ном этаноле в течение 30 мин, а затем цитратом свинца. Срезы исследовали на трансмиссионном электронном микроскопе JEOL JEM-100B. Содержание метана определяли на газовом хроматографе Pye Unicam 304 (Великобритания) с пламенно-ионизационным детектором. Для определения была использована стеклянная колонка (длина 1 м, внутренний диаметр 2 мм), заполненная Порапаком Q, 80–100 меш (Fluka, Германия). Температуры колонки, инжектора и детектора были 90, 150 и 180 °C соответственно. Газоносителем был азот со скоростью потока 20 мл/мин.

Результаты и обсуждение

Наземная стадия эксперимента «Тест»

На 1-м этапе в тестировании участвовали 3 автотрофных штамма рода *Methanobacterium*: *M. veterum* МК4^T VKM B-2440^T, *M. articum* M2^T VKM



Рис. 1. Нанесение биомассы метаногенной археи на хлопковое покрытие прибора «Тест»

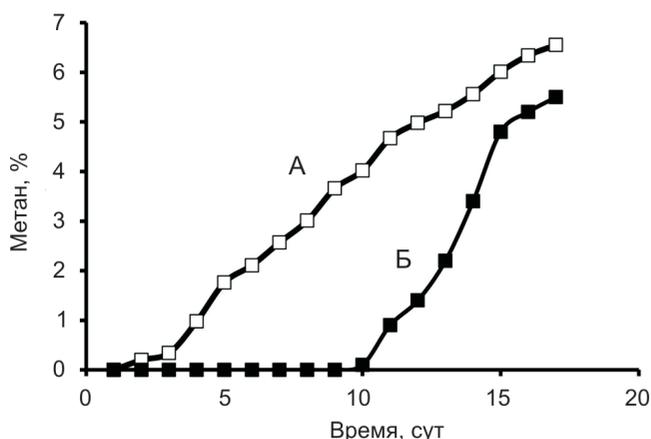


Рис. 2. Образование метана штаммом JL01 в пересеве после облучения высокими дозами УФ. А – контроль; Б – облученные клетки

B-2372^T, *M. bryantii* M.o.H^T VKM B-1629^T, – представляющих собой палочки различного размера. Кроме этого исследовали 2 штамма – *Methanosarcina mazei* S-6^T VKM B-1636^T и *Methanosarcina mazei* JL01 VKM B-2370 – относились к роду *Methanosarcina*, который обладает самой широкой субстратной специфичностью среди метанобразующих архей. Часть штаммов метаногенов была выделена из многолетнемерзлых пород Арктики и адаптирована к перепаду температур – от отрицательных до положительных.

Облучение высокими дозами УФ. В результате облучения суммарной дозой в 6,06 кДж/см² произошла полная гибель клеток штаммов *M. veterum* МК4^T, *M. articum* M2^T, *M. bryantii* M.o.H^T и *M. mazei* S-6^T. Однако штамм *M. mazei* JL01 через 10 дней начал продуцировать метан до контрольных значений (рис. 2).

Численность метаногенов после импульсного УФ-облучения

Название штамма	Численность клеток в контроле*	Численность**, кл/мл		
		Время облучения, мин		
		1	2	5
<i>Methanobacterium articum</i> M2 ^T	4,20 ± 0,61 × 10 ⁸	3,15 ± 0,44 × 10 ⁸	3,70 ± 0,32 × 10 ⁸	0
<i>Methanosarcina mazei</i> S-6 ^T	6,70 ± 0,82 × 10 ⁷	6,83 ± 0,72 × 10 ⁷	6,7 ± 0,48 × 10 ⁷	6,63 ± 0,51 × 10 ⁷
<i>Methanosarcina</i> sp. JL01	8,20 ± 0,87 × 10 ⁷	8,20 ± 0,81 × 10 ⁷	7,2 ± 0,54 × 10 ⁷	7,05 ± 0,51 × 10 ⁷

Примечание. * – численность метаногенов в пробирках, которые не подвергались воздействию; ** – среднее значение из 5 повторностей.

Облучение годовой дозой УФ. Для этого эксперимента были выбраны штаммы метаногенов, имеющие наибольшую вероятность выживания в условиях действия высоких доз УФ-излучения: *M. articum* M2^T, *M. mazei* S-6^T и *M. mazei* JL01.

Результаты численности метанообразующих архей при годовом воздействии УФ-излучения представлены в таблице.

Как следует из таблицы, штаммы, относящиеся к роду *Methanosarcina*, хорошо перенесли условия эксперимента и их численность не снизилась ниже 86 % от первоначальной, а в случае *M. mazei* S-6^T облучение в течение 2 мин привело к увеличению численности. Клетки штамма *M. articum* M2^T полностью погибли после облучения 5-минутными порциями.

Влияние вакуумирования на штаммы *M. articum* M2^T, *M. mazei* S-6^T и *M. mazei* JL01 определяли с помощью ватного тампона, который, пропитав культурой метаногена (до 5,5–6,7 × 10⁸ кл/мл), затем подвергали условиям вакуума, равного 10⁻⁶ атм., в течение 15 мин, далее помещали в пробирку Хангейта с соответствующей для конкретного штамма средой. Культивирование обработанных и контрольных пробирок проводили при оптимальной для каждой культуры температуре в течение 14 сут. Затем измеряли содержание метана в газовой фазе и сравнивали с контролем. Как показало проведенное исследование 2 штамма (*M. articum* M2^T и *M. mazei* S-6^T) были устойчивы к воздействию вакуумирования (рис. 3), тогда как *M. mazei* JL01 не сохранил жизнеспособности после воздействия этого фактора. Кроме того, наблюдалась стимуляция метаногенеза штаммом *M. mazei* S-6^T – образование метана увеличилось почти в 2 раза по сравнению с контролем (см. рис. 3).

Таким образом, по результатам предварительных экспериментов *M. mazei* S-6^T был выбран в качестве метаногенного кандидата для участия в орбитальном этапе эксперимента «Тест». Биомасса метаносарцины была нанесена на хлопковое покрытие прибора и установлена космонавтом-оператором на

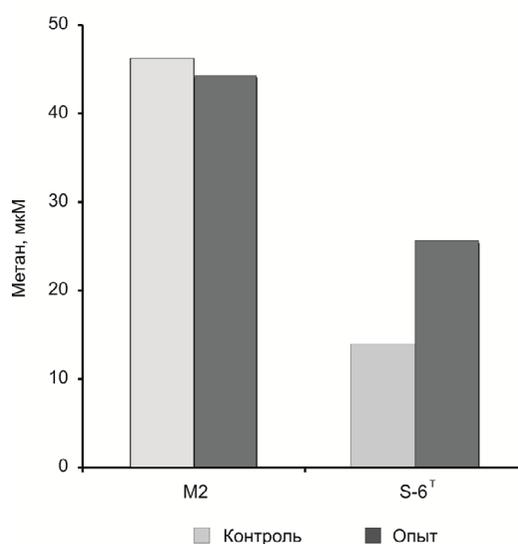


Рис. 3. Образование метана штаммами *Methanobacterium articum* M2 и *Methanosarcina mazei* S-6^T после вакуумирования относительно контрольных вариантов. Все тесты проводились в 5 повторностях

внешней поверхности МКС для экспозиции в течение 12 и 24 мес.

Оценка жизнеспособности после проведения орбитальной стадии эксперимента

Визуальная характеристика стержня. Стержень был извлечен в стерильном боксе со всеми мерами предосторожности и с соблюдением стерильности. Материал стержня был разделен на 5 частей (верх 1, верх 2, низ 1, низ 2). Из 5-й части был сделан смыв в минеральную анаэробную среду для микроскопирования клеток. Из первых 4 частей осуществлен посев из каждой части на 2 среды: среду S, которая описана выше, и среду M, которая отличалась от среды S тем, что газовая фаза флаконов была заполнена смесью CO₂ и H₂ (1:4). В качестве контроля использовали материал, пропитанный биомассой штамма метаносарцины и хранящийся

в холодильнике в анаэробных условиях все время проведения эксперимента.

Определение численности выживших метаногенов. Оценку численности по образованию метана осуществляли каждые 2 нед инкубации флаконов при температуре 37 °С по соотношению образованного метана в экспериментальных и контрольных образцах. Результатом 12-месячной экспозиции стало отсутствие метана на среде S через 14 сут культивирования, а на среде M через неделю культивирования метан образовался во флаконах В1 и В2 (верхняя часть стержня) в количестве 1,1 % от метана, образованного в контрольных флаконах. Жизнеспособная часть популяции составила $7,5 \times 10^6$ клеток. Напротив, во флаконах Н3 и Н3 (нижняя часть прибора) на среде M (с добавлением CO_2 и H_2) через 2,5 мес культивирования *M. mazei* S-6^T, экспонировавшийся на МКС в течение 24 мес было зафиксировано образование метана в количестве 0,006 % от метана, образованного в контрольных флаконах. Это свидетельствует о том, что с учетом разведений жизнеспособная популяция уменьшилась до $4,1 \times 10^4$ клеток. На рис. 4 представлена динамика уменьшения численности штамма *M. mazei* S-6^T с увеличением срока экспозиции.

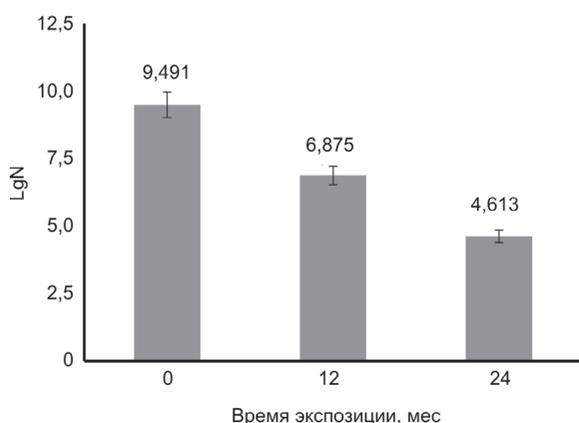


Рис. 4. Численность клеток штамма S-6^T при различном времени экспозиции в условиях космического пространства

Морфологические особенности клеток. Микроскопирование препаратов из исходного материала показало, что клетки метаносарцины в контроле представляют собой пакеты псевдосарцин, типичные для исследуемого микроорганизма (рис. 5, А, В). В экспериментальном смыве обнаружены исключительно индивидуальные клетки необычной для данного штамма формы (см. рис. 5, Б). Несмотря на малое количество материала, нам удалось получить микрофотографии ультратонких срезов клеток штамма S-6^T, экспонировавшихся в условиях космоса в течение 24 мес (см. рис. 5, Г).

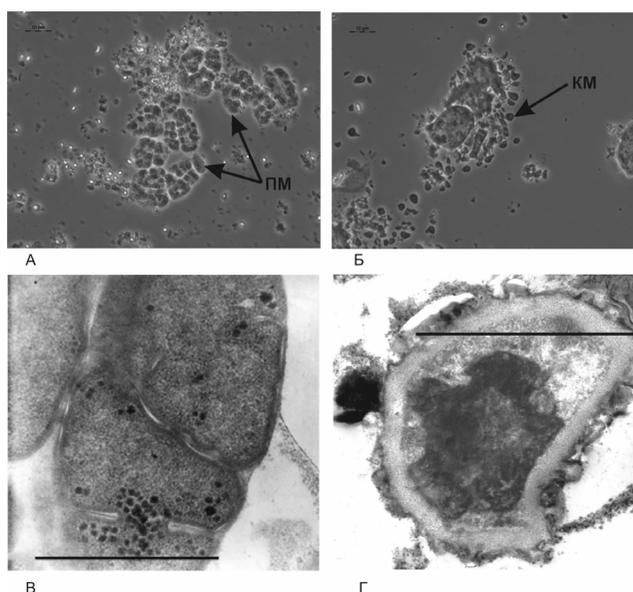


Рис. 5. Микрофотографии клеток *M. mazei* S-6^T.

А – фазовый контраст, контроль, ПМ – пакеты метаносарцин; Б – фазовый контраст, клетки из смыва после экспозиции 24 мес, КМ – клетки метаносарцин; В – ультратонкий срез клетки метаносарцины, контроль; Г – ультратонкий срез клетки метаносарцины из смыва после экспозиции 24 мес, величина масштабной линейки 1,0 мкм

Наиболее интересным результатом проведенной работы является формирование в условиях космоса цистоподобных клеток (ЦПК) метаносарцин, характеризующихся наличием многослойной утолщенной клеточной оболочки. Протопласт ЦПК метаносарцины в этих условиях имеет неправильную полигональную форму (по-видимому, в результате обезвоживания при переходе в состояние покоя), характеризуется очень высокой электронной плотностью, отсутствием рибосомального контента и явными признаками биокристаллизации нуклеоида, выявляемыми при анализе ультратонких срезов в отдельных участках цитоплазмы ЦПК (см. рис. 5, Г). В ЦПК метаносарцин в условиях длительного пребывания в космосе помимо значительного увеличения толщины клеточного покрова (примерно в 10 раз по сравнению с толщиной клеточной стенки контрольных вегетативных клеток) формировался дополнительный электронно-плотный наружный слой в виде капсулы с уникальной глобулярно-везикулярной организацией. Кроме того, между наружной поверхностью цитоплазматической мембраны протопласта и внутренней поверхностью клеточной стенки формировалась электронно-прозрачная область, заполненная веществом фибриллярной природы (некий аналог периплазматического пространства у грамотрицательных бактерий). Таким образом, ЦПК штамма S-6^T после 2 лет экспозиции на внешней стороне

МКС характеризовались формированием специализированной трехслойной сложно организованной оболочки. В контрольных вариантах опыта с клетками метаносарцины, пребывающих такое же время в земных условиях и в клетках, подвергнутых УФ-воздействию, таких радикальных изменений клеточной организации обнаружено не было (данные не представлены). В настоящее время сформирована доказательная база существования у микроорганизмов в условиях, неблагоприятствующих росту, универсального механизма защиты жизненно важных внутриклеточных структур, и прежде всего нуклеоида, от повреждающих воздействий, голодания, окислительного стресса и др. Защита нуклеоида осуществляется путем его перехода из дисперсного состояния в конденсированное за счет образования упорядоченно организованных кристаллических комплексов ДНК с гистоноподобным белком Dps (DNA-binding protein of starvation) [12]. Как утверждают некоторые исследователи [13], высокая упорядоченность укладки ДНК, окруженной молекулами Dps, должна обеспечивать не только защиту от воздействия стрессоров, но и метаболическую инертность ДНК и иметь место во всех формах анабиотического покоя, в том числе в цистоподобных покоящихся клетках (ЦПК), самом распространенном морфотипе покоя неспорообразующих бактерий.

Ранее нами впервые обнаружены цистоподобные покоящиеся клетки для анаэробных архей рода *Methanobacterium* [14]. Как показали наши исследования в данной работе, способностью образовывать подобные структуры обладают также метаногены рода *Methanosarcina* и эта способность позволила пережить экстремальные для них условия.

Выводы

1. В ходе наземной стадии эксперимента «Тест» было изучено влияние УФ-облучения и вакуумирования как факторов космического пространства на жизнеспособность 5 штаммов метаногенов. В результате предварительных исследований *M. mazei* S-6^T был отобран для участия в орбитальной стадии эксперимента, проводимого на внешней поверхности МКС.

2. Проведенные исследования показали, что при экспозиции в течение 24 мес сохранилась жизнеспособная популяция клеток *M. mazei*. Наблюдалось ее количественное снижение на 3 порядка по сравнению с популяцией, выжившей после 12 мес экспозиции.

3. Анализ ультратонких срезов экспериментального «космического» образца позволил обнаружить способность исследуемого штамма формировать цистоподобные покоящиеся клетки (ЦПК) с ранее неописанной для таких микроорганизмов

ультраструктурной организацией. ЦПК экспериментального штамма метаносарцины в условиях длительного пребывания в открытом космосе характеризовались сформированными de novo сложноорганизованными многослойными покровами, значительным уплотнением и перестройкой цитоплазматического контента и кристаллизацией нуклеоида, что может свидетельствовать о переходе клеток в состояние очень глубокого покоя.

4. На основании полученных результатов можно сделать вывод о наличии в геноме метаногенной археи *Methanosarcina mazei* S-6^T протекторных механизмов от воздействия таких космических факторов, как вакуум, УФ-облучение и перепады температур, а также их суммарного действия. Вероятно, с этими механизмами связана возможность данного штамма образовывать уникальные цистоподобные покоящиеся формы клеток.

Работа выполнена в рамках темы «МКС – Наука». Работа В.И. Ошурковой поддержана грантом РФФИ № 18-34-00334.

Авторы выражают благодарность инженеру ИБФМ РАН Г.А. Солдатенковой за техническую помощь.

Список литературы

1. Boston P.J., Ivanov M.V., McKay C.P. On the possibility of chemosynthetic ecosystems in subsurface habitats on Mars // *Icarus*. 1992. V. 95. № 2. P. 300–308.
2. Cavicchioli R. Extremophiles and the search for extraterrestrial life // *Astrobiol.* 2002. V. 2. № 3. P. 281–292.
3. Kral T.A., Altheide T.S., Lueders A.E., Schuerger A.C. Low pressure and desiccation effects on methanogens: implications for life on Mars // *Planetary and Space Sci.* 2011. V. 59. № 2–3. P. 264–270.
4. Reid I.N., Sparks W.B., Lubow S., McGrath M. Terrestrial models for extraterrestrial life: methanogens and halophiles at Martian temperatures // *Int. J. for Astrobiol.* 2006. V. 5. № 2. P. 89–97.
5. Sinha N., Kral T.A. Effect of UVC radiation on hydrated and desiccated cultures of slightly halophilic and non-halophilic methanogenic archaea: Implications for life on Mars // *Microorganisms*. 2018. V. 6. № 2. P. 43.
6. Chastain B.K., Kral T.A. Approaching Mars-like geochemical conditions in the laboratory: omission of artificial buffers and reductants in a study of biogenic methane production on a smectite clay // *Astrobiol.* 2010. V. 10. № 9. P. 889–897.
7. Цыганков О.С., Гребенникова Т.В., Дешева Е.А. и др. Исследования мелкодисперсной среды на внешней поверхности Международной космической станции в эксперименте «Тест»: обнаружены жизнеспособные микробиологические объекты // *Космическая техника и технологии*. 2015. № 1. С. 31–41.

Tsygankov O.S., Grebennikova T.V., Deshevaya E.A. et al. Study of a fine-dispersed medium on the outer surface of the International space station in the «Test» experiment: viable microbiological objects were discovered // *Kosmicheskaya tekhnika i tekhnologii*. 2015. № 1. P. 31–41.

8. Hungate R.E. A role tube method for cultivation of strict anaerobes // *Methods of microbiology* / J.B. Norris, D.W. Ribbons, eds. N.Y., 1969. P. 117–132.

9. Zeikus J.G., Henning D.L. *Methanobacterium arbophilicum* sp. nov. an obligate anaerobe isolated from wetwood of living trees // *Antonie van Leeuwenhoek*. 1975. V. 41. № 1. P. 543–552.

10. Balch W.E., Fox G.E., Magrum L.J. et al. Methanogens: reevaluation of a unique biological group // *Microbiol. Rev.* 1979. V. 43. № 2. P. 260–296.

11. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy // *J. of Cell Biol.* 1963. V. 17. № 1. P. 208.

12. Wolf S.G., Frenkiel D., Arad T. et al. DNA protection by stress-induced biocrystallization // *Nature*. 1999. V. 400. P. 83–85.

13. Calhoun L.N., Kwon Y.M. Structure, function and regulation of the DNA-binding protein Dps and its role in acid and oxidative stress resistance in *Escherichia coli*: a review // *J. of Appl. Microbiol.* 2011. V. 110. № 2. P. 375–386.

14. Shcherbakova V., Rivkina E., Pecheritsyna S. et al. *Methanobacterium arcticum* sp. nov., a methanogenic archaeon from Holocene Arctic permafrost // *Int. J. of Systematic and Evolutionary Microbiol.* 2011. № 61. P. 144–147.

Поступила 07.07.2020

METHANOGENIC ARCHAEA IN THE SPACE ENVIRONMENT

Oshurkova V.I.¹, Deshevaya E.A.², Suzina N.E.¹, Shubralova N.E.³, Shcherbakova V.A.¹

¹Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, Federal Research Center «Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences», Pushchino, Moscow region;

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

³Central Research Institute of Mechanical Engineering, Korolev, Moscow region

Next phase of experiment TEST is aimed to evaluate microbial viability after a prolonged external exposure on the International space station (ISS). Methanogenic archaea isolated from various habitats have been tested in ground facilities for the ability to survive exposure to such open space factors as UV and vacuum. Methanosarcina mazei S-6^T (VKM B-1636^T) was found to be the most viable and, therefore, suitable for the experiment. Our investigations showed that the Methanosarcina mazei population maintained viability in the course of 24-month exposure. On this evidence we conclude that genome of this methanogenic archaea possesses mechanisms against the space vacuum, UV and thermal differences that, probably, underlie the ability of the strain to form peculiar cyst-like dormant cells.

Key words: methanogenic archaea, International space station, viable microorganisms, *Methanosarcina mazei*, vacuumization, UV-irradiation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 63–69.

УДК 612.085.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА ПРОБИОТИКОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДКА В ИЗОЛЯЦИОННОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ SIRIUS-18/19

Ильин В.К., Афонин Б.В., Комиссарова Д.В., Шеф К.А., Агуреев А.Н., Усанова Н.А., Валуев В.А., Дзех С.А.

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

E-mail: piton2004@bk.ru

Исследование функционального состояния желудочно-кишечного тракта при адаптации организма к искусственной среде обитания, моделирующей лунную экспедицию, показали, что пребывание в этих условиях и использовавшийся в изоляционном эксперименте рацион вызывали изменения микрофлоры кишечника на фоне увеличившейся натошак свободной жидкости (желудочного сока) в желудке и ускорения его эвакуаторной функции. Профилактический прием пробиотического напитка, являвшегося пищевой добавкой к основному рациону, в условиях эксперимента приводил к нормализации показателей микрофлоры кишечника, предотвращал увеличение объема желудочного сока в желудке натошак и увеличение его эвакуаторной активности. Замедление эвакуаторной активности желудка при профилактическом приеме пробиотиков в условиях эксперимента происходило на фоне увеличения продукции соляной кислоты в желудке натошак. Это увеличение продукции соляной кислоты было одним из механизмов, замедляющих его эвакуаторную активность. Пусковым звеном этого механизма в условиях эксперимента, по-видимому, являлось состояние микробиоценоза кишечника, коррекция изменений которого через увеличение кислотопродукции замедляло эвакуаторную функцию желудка.

Ключевые слова: изоляционный эксперимент, кислотопродукция желудка, эвакуаторная активность, микрофлора кишечника, пробиотики.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 70–75.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-70-75

Изменение функционального состояния желудка является наиболее ярким отражением изменений пищеварительной системы при воздействии на организм факторов космического полета (КП) [1, 2]. Это объясняется не только его доступностью для исследований, но и тем, что его активность определяет состояние ниже лежащих органов [3]. Оценка ферментной активности желудка входит в экспертную программу клинико-физиологических исследований космонавтов [2]. Изоляционные эксперименты

служат моделью имитации длительного КП (например, межпланетных миссий или проживания в базах на планете или спутнике), а также способом отработки ситуаций, которые могут возникнуть в реальном полете и при разработке профилактических мер. Однако исследований, касающихся влияния факторов длительной изоляции на кислотопродукцию, эвакуационную активность и другие параметры желудка, очень мало [4, 5]. Еще меньше известно о воздействии на них изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наблюдающемся в этих условиях [6, 7]. Многочисленные исследования микробиоценоза человека в модельных исследованиях по имитации воздействия факторов КП («сухая» иммерсия, изоляция в герметично замкнутых объектах), эксперименты с измененными параметрами давления и химического состава газовой среды выявили у участников возникновение дисбиотических изменений в составе кишечной микрофлоры [5, 6]. Дисбиотические изменения ведут не только к усилению активности условно-патогенной микрофлоры, увеличению рисков ее расселения [7], но и могут влиять на функциональную активность отделов ЖКТ, например, изменение кислотопродукции желудка или его эвакуаторной активности [8, 9]. Возможность коррекции дисбиотических состояний пробиотиками и разработка средств и мер профилактики поддержания нормальной микрофлоры во время длительных миссий раскрывает перспективы исследования влияния изменений микробиоценоза кишечника на функциональное состояние желудка [7].

В настоящее время современные методики позволяют неинвазивно исследовать различные функции желудка, такие, как его эвакуаторная активность, продукция соляной кислоты [3, 8], изменение объема желудочного сока натошак [8–11]. В экспериментах, моделирующих условия лунной экспедиции, эти методы могут использоваться не только для выявления функциональных изменений желудка, но также и для оценки биологических

эффектов пробиотиков, использующихся в целях профилактики возможных дисбиозов ЖКТ.

Цель исследований: выявление влияния на функциональное состояние желудка изменений микрофлоры кишечника, возникающих в условиях длительного пребывания в экспериментальном гермообъекте, моделирующем космическую станцию, совершающую полет на Луну, и эффектов от профилактического приема в этих условиях пробиотических препаратов.

Методика

Данное исследование было включено в научную программу 120-суточного изоляционно-эксперимента SIRIUS-18/19, рассмотрено и одобрено Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 506 от 03.04.2019 г.). В указанном изоляционном эксперименте воспроизводились основные характеристики реального космического полета на Луну, в том числе были включены этапы перелета до спутника с последующим облетом для поиска места приземления, приземления 4 членов экипажа для проведения операций на поверхности, пребывания на орбите Луны и дистанционного управления лунным ровером для подготовки базы с последующим возвращением на Землю.

Исследования проводились с участием 3 женщин-добровольцев и 3 мужчин-добровольцев, допущенных врачебно-экспертной комиссией и подписавших Информированное согласие в соответствии с положением Хельсинкской декларации прав человека.

С целью изучения роли профилактического приема пробиотиков в изменениях функционального состояния желудка участники исследований были разделены на 2 группы по 3 человека в каждой. В группе 1 (контрольной) на возникновение изменений функционального состояния желудка влияли только факторы длительного пребывания в условиях гермообъекта лунного корабля. В группе 2 добавлялся профилактический прием пробиотиков.

Курс приема пробиотиков состоял из 2 частей. В течение 1-й части в предварительно восстановленный из порошка напиток брожения на основе сахаромидет (10^7 КОЕ на мл, 100 мл) добавляли содержимое капсул линекс и бифидумбактерин форте до конечной концентрации 10^7 КОЕ на мл. Полученный препарат использовался в качестве лечебно-профилактического питания участниками опытной группы (3 человека). Остальные 3 человека использовали только напиток брожения без добавления пробиотиков. Курс приема напитка брожения с добавлением препаратов линекс и бифидумбактерин составлял 15 сут (с 0-х по 15-е сутки изоляционного эксперимента).

Во время 2-й части эксперимента использовался квас, обогащенный культурой бактерий рода *Lactobacillus*, выделенных от участников эксперимента. Методика изготовления аутопробиотического препарата включала в себя отбор проб фекалий у практически здоровых лиц в период их клинически здорового состояния примерно 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 10^8 – 10^9 КОЕ/мл. Нарботанная биомасса подвергалась лиофилизации, т.е. высушиванию в замороженном состоянии под вакуумом, в пенициллиновых флаконах. Содержание в одном флаконе клеток аутологичных лактобацилл составляло не менее 10^7 КОЕ/мл. Курс приема кваса с добавлением препаратов, изготовленных на основе аутопробиотиков, проводился в течение 15 сут (с 60-х по 75-е сутки изоляционного эксперимента). Каждый испытуемый опытной группы (3 человека) получал квас, обогащенный лактобактериями, выделенными из его собственной микрофлоры. Все испытуемые контрольной группы (3 человека) принимали только напиток без добавления каких-либо пробиотических препаратов.

Для определения продукции соляной кислоты в желудке натошак использовался ^{13}C -бикарбонатный дыхательный тест [9–11]. Тест выполнялся утром натошак перед началом эксперимента и сразу после окончания пребывания в гермообъекте. Отбор проб выдыхаемого воздуха проводился сначала натошак, потом на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30-й минуте после приема 50 мл тест-раствора, содержащего 50 мг ^{13}C -бикарбоната натрия.

Исследование эвакуаторной активности желудка для твердой пищи использовался ^{13}C -октаноатный тест [9–10]. Перед проведением теста 75 мг ^{13}C -октаноата натрия растворяли в 250 мл простокваши. Отбор пробы выдыхаемого воздуха проводился сначала натошак, потом на 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240-й минуте после приема 250 мл тест-раствора (простокваши, содержащей 75 мг ^{13}C -октаноата натрия). Тест выполнялся утром натошак перед началом эксперимента и на 95–100-е сутки пребывания в гермообъекте.

До начала изоляции и на 110-е сутки изоляционного эксперимента проводились ультразвуковые исследования желудка по стандартной методике [12].

Математическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Анализ результатов, полученных в исследованиях, показал нормальное распределение величин определяемых показателей,

что позволило применить при их обработке общепринятые методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [13]. Различия считались статистически значимыми при вероятности не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Перед экспериментом достоверных различий в величине кислотопродукции между теми, кто планировал принимать и не принимать пробиотики, не выявлено. По абсолютным значениям продукция кислоты в группе, не принимавшей пробиотики, была несколько выше. После завершения эксперимента у всего экипажа изоляционного эксперимента произошло увеличение кислотопродукции в желудке с 3,1 до 3,9 мМол/ч, что соответствовало верхней границе нормы для этого показателя [9]. Различия между группами увеличились, но оставались недостоверными. При этом в группе, принимавшей пробиотики, увеличение относительно фоновых данных было выраженным, а в контрольной имело лишь тенденцию к увеличению (рис. 1).

Увеличение продукции кислоты во всей группе было связано с более высокой скоростью нейтрализации, наблюдавшейся с 5-й по 21-ю минуту бикарбонатного теста. Увеличение скорости нейтрализации кислоты в группе, принимавшей пробиотики, произошло в первые 15 мин содового теста, что характерно для увеличения в желудочном соке натощак концентрации кислоты без увеличения его объема. В контрольной группе увеличение произошло во вторые 15 мин теста, что более характерно для одновременного увеличения кислоты и объема желудочного сока, по-видимому, из-за увеличения секреции слизи (рис. 2). Это предположение подтверждают различия в динамике скорости нейтрализации бикарбонатом кислоты в желудке. В группе, принимавшей пробиотики в первые 15 мин, скорость нейтрализации по отношению к фоновым значениям увеличилась, в контрольной группе стала ниже, по-видимому, из-за одновременного увеличения объема желудочного сока натощак (рис. 3). Во вторые 15 мин в 1-й группе скорость нейтрализации вернулась к фоновым значениям, а в контрольной группе стала выше фоновых, по-видимому, из-за увеличившегося объема желудочного сока.

Это предположение подтверждает различная динамика скорости нейтрализации бикарбонатом кислоты в желудке (см. рис. 3). В группе принимавшей пробиотики в первые 15 мин скорость нейтрализации по отношению к фоновым значениям увеличилась, в контрольной группе стала ниже, по-видимому, из-за большего количества желудочного сока натощак. Во вторые 15 мин в первой группе скорость нейтрализации возвращалась к фоновым значениям, а в контрольной группе становилась выше

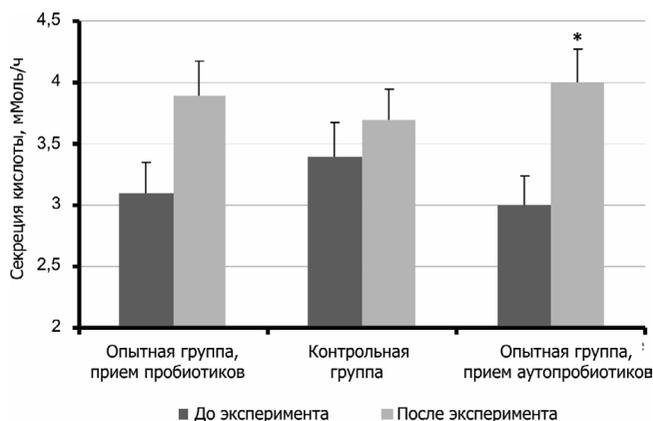
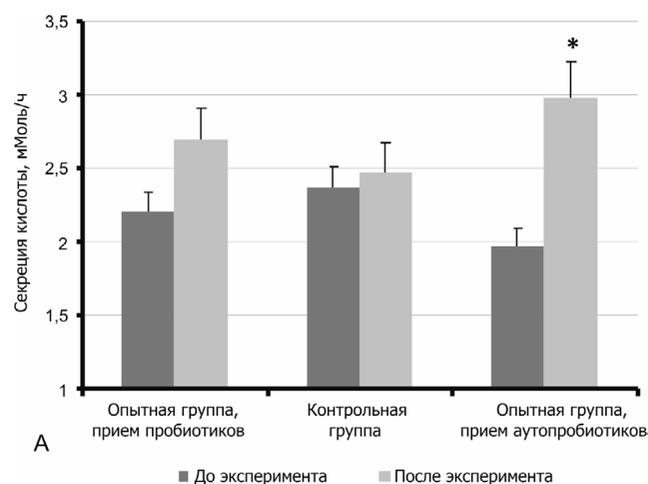
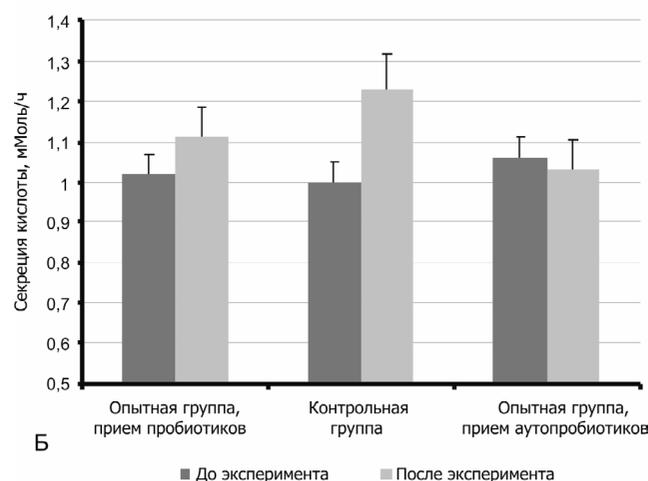


Рис. 1. Скорость секреции соляной кислоты в желудке натощак до и после пребывания в условиях, моделирующих условия экспедиции на Луну (мМол/ч).

* – достоверные различия $p \leq 0,05$



А



Б

Рис. 2. Секреция соляной кислоты при проведении бикарбонатного теста:

А – в первые 15 мин; Б – с 15-й по 30-ю мин (мМол/ч);

* – достоверные различия $p \leq 0,05$

фоновых, по-видимому, из-за замедленной нейтрализации.

Ультразвуковые исследования желудка, проведенные на 110-е сутки эксперимента, показали, что у всех испытуемых произошло увеличение жидкости (желудочного сока) в желудке натощак. У не принимавших пробиотики отмечен больший объем (65 ± 5 мл), в то время как у принимавших – 40 ± 7 мл, что подтверждало более выраженное увеличение продукции желудочного сока в группе без пробиотической профилактики [12]. Пребывание в условиях, моделирующих 4-месячный полет на Луну, вызывало увеличение продукции соляной кислоты в желудке натощак, одновременно с увеличением объема желудочного сока. Профилактический прием пробиотиков приводил к увеличению продукции только свободной соляной кислоты с меньшим увеличением объема желудочного сока натощак.

Результаты октаноатного теста показали, что условия пребывания на лунном корабле вызвали увеличение эвакуаторной активности желудка с изменением динамики пассажа содержимого желудка в кишечник. В контрольной группе, в которой испытуемые не принимали пробиотики, это увеличение эвакуаторной активности желудка было более выраженным, чем в общей группе (рис. 4). Комплексное воздействие условий пребывания на лунной станции приводило к увеличению скорости и объема эвакуации твердой пищи ($p \leq 0,05$). По сравнению с результатами исследований эвакуаторной активности желудка, полученными в фоновом периоде перед экспериментом, наиболее выраженное увеличение эвакуации твердой пищи происходило в 1-й час и даже в первые полчаса ($p \leq 0,01$). Выявленные различия, по-видимому, отражали возникновение нового исходного функционального состояния эвакуаторной функции желудка натощак, готового к увеличенной эвакуации твердой пищи.

В группе испытуемых с профилактическим приемом пробиотиков на 90–100-е сутки эксперимента результаты октаноатного теста показали, что по сравнению с данными, полученными в фоновом периоде перед экспериментом, существенного увеличения объема эвакуированной твердой пищи не происходило. Отсутствие изменений эвакуаторной активности желудка происходило на фоне нормализацией микрофлоры ЖКТ.

Полученные результаты показали, что профилактический прием пробиотиков в условиях гермообъекта лунной станции препятствовал

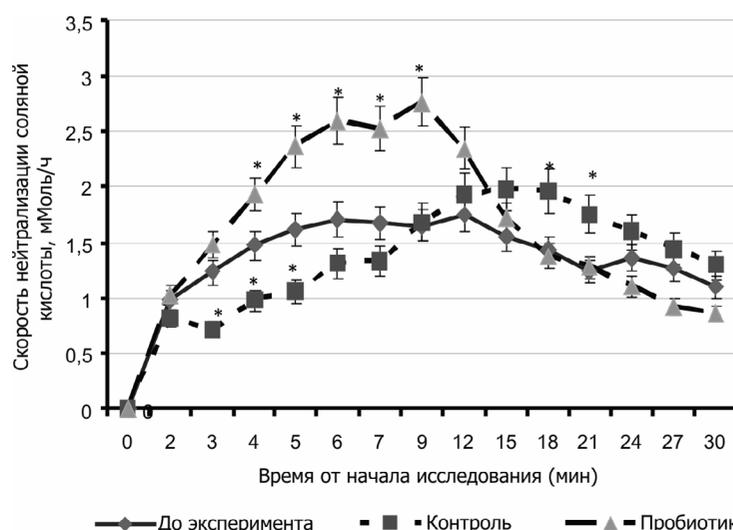


Рис. 3. Динамика скорости нейтрализации бикарбонатом кислоты в желудке (ммоль/ч).

* – достоверные различия $p \leq 0,05$ относительно значений до эксперимента

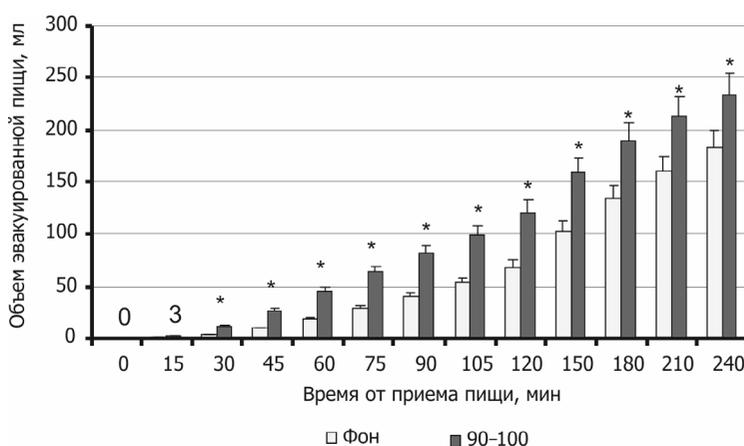


Рис. 4. Динамика объема (мл) эвакуированной твердой пищи из желудка в контрольной группе до и на 90–100-е сутки пребывания в условиях гермообъекта лунной станции.

* – достоверные различия $p \leq 0,05$ относительно значений до эксперимента

функциональной перестройке желудка к увеличению эвакуации твердой пищи.

Замедление эвакуаторной активности при профилактическом приеме пробиотиков в условиях эксперимента происходило при одновременном увеличении продукции соляной кислоты в желудке натощак, которое обычно сопровождается замедлением эвакуации его содержимого в кишечник. Это увеличение продукции соляной кислоты в желудке натощак могло быть одним из механизмов замедляющих его эвакуаторную активность. Пусковым звеном этого механизма в условиях эксперимента,

по-видимому, являлось состояние микробиоценоза кишечника, коррекция изменений которого, через увеличение кислотопродукции, предотвращала активацию эвакуаторной функции желудка [14].

Выводы

1. Исследование функционального состояния ЖКТ при адаптации организма к искусственной среде обитания, моделирующей лунную экспедицию, показало, что пребывание в этих условиях и использовавшийся в изоляционном эксперименте рацион вызывали изменения показателей, характеризующих микрофлору кишечника, которые сопровождались увеличением натошак свободной жидкости (желудочного сока) в желудке и ускорения его эвакуаторной функции.

2. Профилактический прием пробиотического напитка, являвшегося пищевой добавкой к основному рациону, в условиях эксперимента приводил к нормализации показателей микрофлоры кишечника, предотвращал увеличение объема желудочного сока в желудке натошак и увеличение его эвакуаторной активности.

3. Увеличение продукции соляной кислоты в желудке, по-видимому, и являлось одним из механизмов, замедляющих его эвакуаторную активность. Пусковым звеном этого механизма в условиях эксперимента было изменение состояния микробиоценоза кишечника.

Работа выполнена при частичной поддержке базовой темы 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. Смирнов К.В., Уголев А.М. Пищеварение и всасывание // Космическая биология и медицина. Т. 3. Кн. 1. Человек в космосе / С.Л. Хунтун, В.В. Антипов, А.Л. Григорьев, ред. Рестон, 1996.

Smirnov K.V., Ugolev A.M. Digestion and absorption // Space biology and medicine. V. 3, B. 1. Human in space / C.L. Huntoon, V.V. Antipov, A.L. Grigoriev, eds. Reston, 1996.

2. Смирнов К.В., Уголев А.М. Космическая гастроэнтерология. М., 1981.

Smirnov K.V., Ugolev A.M. Space gastroenterology. Moscow, 1981.

3. Атьков О.Ю., Бедненко В.С. Гипокинезия, невестность: клинические и физиологические аспекты. М., 1989.

At'kov O.Yu., Bednenko V.S. Hypokinesia, microgravity: clinical and physiological aspects. Moscow, 1989.

4. Агуреев А.Н., Афонин Б.В., Седова Е.А. и др. Оценка пищевого статуса в 105-суточном эксперименте «Марс-500» // Авиакосм. и экол. мед. 2015. Т. 49. № 6. С. 19–28.

Agureev A.N., Afonin B.V., Sedova E.A. et al. Evaluation of nutritional status in the 105-day experiment «Mars-500» // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2015. V. 49. № 6. P. 19–28.

5. Смирнов К.В. Особенности адаптивных изменений пищеварительной системы, вызванные факторами космического полета // Вестник Акад. мед. наук СССР. 1989. № 1. С. 85.

Smirnov K.V. Specific Features of adaptive modifications of the digestive system caused by spaceflight factors // Vestnik Akad. med. nauk SSSR. 1989. № 1. P. 85.

6. Turrone S., Magnani M., Pukar K.C. et al. Gut microbiome and space travelers' health: state of the art and possible pro/prebiotic strategies for long-term space missions // Frontiers in Physiol. 2020. № 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.553929/full>.

7. Rettberg P., Rabbow E., Panitz C., Horneck G. Biological space experiments for the simulation of Martian conditions: UV radiation and Martian soil analogues // Adv. Space Res. 2004. № 33 (8). P. 1294–301. doi: 10.1016/j.asr.2003.09.050. PMID: 15803617.

8. Рапопорт С.И., Шубина Н.А., Семенов Н.В. ¹³C – дыхательный тест в практике гастроэнтеролога. М., 2007.

Rapoport S.I., Shubina N.A., Semenov N.V. ¹³C – breathing test in the practice of a gastroenterologist Moscow, 2007.

9. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Руководство по гастроэнтерологии. М., 2010.

Komarov F.I., Rapoport S.I. Guidelines on gastroenterology. Moscow, 2010.

10. Benzo R., Kurogi Y., Modak A. A non-invasive bicarbonate breath test (SBT) to rapidly evaluate arterial paCO₂ // Eur. Respir. J. 2004. № 24 (Suppl. 48). P. 2081.

11. Leigh Richards M., Davies P. Energy cost of activity assessed by indirect calorimetry and a ¹³CO₂ breath test // Med. Sci. Sport Exer. 2001. № 33. P. 834–838.

12. Дергачев А.И., Котляров П.М. Абдоминальная эхография: Справочник. М., 2003.

Dergachev A.I., Kotlyarov P.M. Abdominal echography: Handbook. Moscow, 2003.

13. Гланц С. Базовый учебник по биологической статистике. М., 1998.

Glantz S. Primer of biostatistics. Moscow, 1998.

14. Ильин В.К., Усанова Н.А., Комиссарова Д.В. и др. Сочетанное использование напитков брожения на основе сахаромидет и пробиотических и аутопробиотических препаратов для обеспечения нормализации микрофлоры человека в изоляционном эксперименте («SIRIUS-18/19») // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 3. С. 49–53.

Ilyin V.K., Usanova N.A., Komissarova D.V. et al. Combined use of fermentation drinks based on saccharomycetes and probiotic and autoprobiotic preparations to ensure the normalization of human microflora in an isolation experiment («SIRIUS-18/19») // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2020. V. 54. № 3. P. 49–53.

Поступила 22.01.2020

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF CHANGES IN GUT MICROFLORA AND PREVENTIVE TAKING OF PROBIOTICS ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE STOMACH DURING ISOLATION STUDY SIRIUS-18/19

Ilyin V.K., Afonin B.V., Komissarova D.V., Shef K.A., Agureev A.N., Usanova N.A., Valuev V.A., Dzekh S.A.

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

Investigations of the gastrointestinal tract functioning in isolation simulating a mission to the Moon and an experimental «space» diet showed changes in the gut microflora, an increase of the empty stomach juice and quickened evacuation. Probiotic beverage, a food additive, kept the gut microflora stable, and controlled juice volume in the empty stomach and evacuation. The inhibitory effect on evacuation consisted in increasing the hydrochloric acid production in the empty stomach.

Key words: isolation study, gastric acid secretion, evacuation activity, intestinal microflora, probiotics.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 70–75.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ НА РАДИАЦИОННЫЙ МОНИТОР RADOM НА КОСМИЧЕСКОМ АППАРАТЕ «ЧАНДРАЯН-1» ПРИ ПОЛЕТЕ В ПРЕДЕЛАХ МАГНИТОСФЕРЫ ЗЕМЛИ

Митрикас В.Г.

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

E-mail: vg_mit@imbp.ru

При подготовке пилотируемой экспедиции к Луне необходимо уметь оценивать дозу радиационного воздействия на космонавтов. При пересечении магнитосферы Земли в минимум солнечной активности (отсутствуют солнечные протонные события) основной вклад в поглощенную дозу будут давать протоны внутреннего и электроны внешнего радиационного пояса Земли. Необходимо проверить, насколько имеющаяся модель потоков электронов позволяет решать вышеназванную задачу.

В работе проведено моделирование радиационной нагрузки на детектор радиационного монитора RADOM, установленного на космическом аппарате (КА) «Чандраян-1», запущенный 22.10.2008 г. к Луне. Для определения функции экранированности детектора разработана модель КА «Чандраян-1». Определение характеристик геомагнитного поля проведено с использованием модели A2000 НИИЯФ МГУ. Расчет поглощенных доз проводился по стандартизованным методиками программы «Канопус-80».

Сравнение результатов расчетов с экспериментальными данными показало удовлетворительное согласие для периода минимума солнечной активности и при спокойной геомагнитной обстановке.

Ключевые слова: космическая ионизирующая радиация, поглощенная доза, магнитосфера Земли.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 76–81.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-76-81

При осуществлении пилотируемых полетов к Луне в минимум солнечной активности, когда отсутствуют солнечные протонные события (СПС), экипаж космического аппарата (КА) будет подвергаться радиационному воздействию заряженных частиц радиационных поясов Земли (РПЗ) и галактических космических лучей (ГКЛ). В настоящее время приходится проводить предполетные оценки поглощенных доз для различных космических аппаратов (КА) на стадиях технических предложений или эскизного проектирования. Как отмечено в работе [1], «...в настоящее время не существует единой аналитической модели для описания поведения

электронов внешнего радиационного пояса Земли, поэтому для конкретного события на основе предлагаемых механизмов ускорения и транспортировки невозможно предсказать ожидаемую динамику потоков электронов». В качестве моделей РПЗ используются имеющиеся стандарты [2, 3]. Эти стандарты имеют существенные ограничения:

- спокойные геомагнитные условия: $A_p < 15$;
- потоки частиц определены для фаз минимума и максимума солнечной активности (между фазами необходимо использовать линейную интерполяцию);
- максимальное значение параметра $L = 6,6$ (L – параметр дрейфовой оболочки, равный на геомагнитном экваторе отношению радиуса до КА к среднему радиусу Земли).

Согласно работе [4], во внешних областях магнитосферы ($L > 5-6$) параметр L не является постоянным вдоль силовой линии. Описание пространственного распределения потоков частиц может быть осуществлено только с помощью координат $I, B_{отр}$, требующих знания углового распределения частиц.

$$I = \int_A^{A'} \sqrt{1 - \frac{B_i}{B_{omp}}} ds, \quad (1)$$

где A – точка пространства, для которой определяется величина I ; A' – сопряженная точка; $B_{отр}$ – величина магнитного поля в точке отражения; B_i – величина магнитного поля вдоль магнитной силовой линии; ds – элемент длины магнитной силовой линии, связывающий точки A и A' .

Потоки электронов внешнего РПЗ измерены на ИСЗ GOES. С 01.01.1994 г. поступали данные о потоках электронов с энергией больше 2 МэВ ($J_e > 2$). С 01.04.1996 г. эти данные дополнены потоками электронов с энергиями больше 0,6 МэВ ($J_e > 0,6$). С 01.01.2012 г. порог регистрации изменен на 0,8 МэВ.

Российская модель электронов РПЗ представлена ГОСТ 25645.139 «Пояса Земли радиационные

естественные. Модель пространственно-энергетического распределения плотности потока электронов» [3]. Эта модель описывает потоки электронов отдельно для фазы min солнечной активности (СА) и фазы max СА для спокойной геомагнитной обстановки, т.е. значение планетарного индекса геомагнитной возмущенности A_p не должно превышать уровень в 15 единиц. Отметим, что погрешности этих моделей оценены в $\pm 0,5$ по логарифмам интенсивностей, т.е. возможно различие результатов в 10 раз. Модель потоков электронов РПЗ представлена логарифмами интенсивностей в виде полиномов 5-й степени по логарифмам энергий:

$$\text{Log}J_E(B, L) = \sum_{i=0}^5 a_i(B, L) \text{Log}(E)^i, \quad (2)$$

где J_E – интенсивность потока заряженных частиц с энергией больше E ; $a_i(B, L)$ – коэффициенты разложения для различных эпох СА; L – в дипольном приближении экваториальное расстояние до магнитной силовой линии, выраженное в радиусах Земли ($1,2 \leq L \leq 6,6$); B – величина магнитного поля Земли от $5 \cdot 10^{-7}$ до $6,2 \cdot 10^{-5}$ Тл; E – энергия электронов в кэВ.

В работе [3] значения коэффициентов $a_i(B, L)$ даны для каждой точки плоскости в L -, B - координатах, при этом в каждом конкретном случае определяется диапазон энергий, для которого справедливо представление (2). Минимальное значение энергии для большинства точек равно 40 кэВ, максимальное – от 1,0 до 4,0 МэВ. Область околоземного пространства ограничена значениями $L = 6,6$.

В работе [5] модель ГОСТ 25645.139 модифицирована таким образом, чтобы дифференциальный спектр электронов, вычисляемый как производная от формулы (2), был всюду положительный. При этом рассматриваемый диапазон энергий заключен в интервале 0,1–8,0 МэВ, а область околоземного пространства расширена до $L = 15,0$.

Для проверки применимости модели использованы экспериментальные данные по динамике мощности поглощенной дозы, зарегистрированной радиационным монитором RADOM, установленным на индийском КА «Чандраян-1» [6]. КА «Чандраян-1» был запущен 22 октября 2008 г. на эллиптическую орбиту с параметрами: наклонение $17,91^\circ$, высота в перигее 248 км, высота в апогее 22 848 км. После полных 4 витков вблизи перигея был включен двигатель на 1060 с, в результате чего высота апогея орбиты увеличилась до 37 850 км. Еще через 4 витка после второго разгонного импульса длительностью 920 с высота перигея поднялась до 336 км, а высота апогея до 74 715 км. 26 октября в 1:38 UT после третьего импульса длительностью 560 с высота перигея составила 348 км, а высота

апогея 164 600 км. 29 октября в 2:08 UT после четвертого импульса длительностью 190 с высота перигея составила 465 км, а высота апогея 267 000 км. 3 ноября в 23:26 UT проведена четвертая коррекция орбиты длительностью 150 с, после чего высота апогея поднялась до 380 000 км. Таким образом, КА «Чандраян-1» в течение первых 3 сут находился внутри магнитосферы Земли, на 4-е и 5-е сутки почти на 16,4 и 18,0 ч выходил за ее пределы. Шестые и 7-е сутки КА находился вне магнитосферы Земли, на 8-е сутки около 5,5 ч находился внутри магнитосферы Земли.

Полет КА проходил на фазе минимума солнечной активности (min СА). В период пересечения КА магнитосферы Земли пятен на Солнце зарегистрировано не было. Среднесуточные значения амплитуды кольцевого тока (Dst) менялись от -6,4 до +7,1 нТл, значения максимума отрицательной амплитуды авроральной электроструи (AL) менялись от -148 до -10 нТл. Среднее значение плотности потока протонов солнечного ветра составило за эти дни 2,8 прот./см³, скорость солнечного ветра – 400,4 км/с. Таким образом, состояние геомагнитной обстановки оценивается как спокойное.

Цель исследования – проверка применимости модели потоков электронов внешнего радиационного пояса Земли для оценки дозовой нагрузки на детектор прибора RADOM на КА «Чандраян-1».

Методика

Для определения функций экранированности детектора RADOM был использован КА «Чандраян-1» (рис. 1) [7]. Под функцией экранированности выбранной точки внутри рассматриваемого объекта понимается функция плотности вероятности встретить в любом направлении из рассматриваемой точки толщину защиты в интервале от X до $X + dX$.

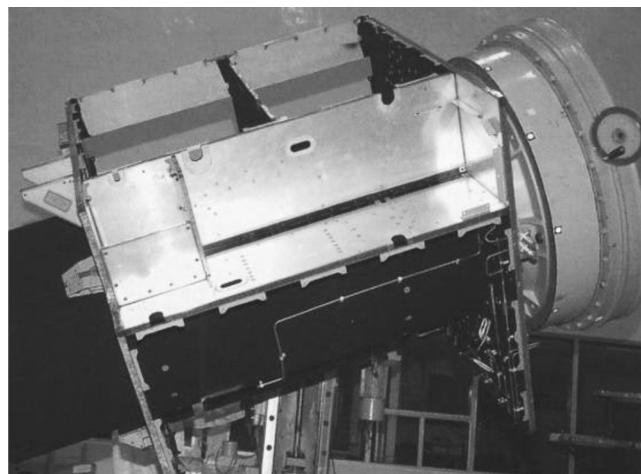


Рис. 1. «Скелет» КА «Чандраян-1»

Была построена модель КА. В качестве основания КА использован лист из Al толщиной 5 мм. Такой же лист размещен на высоте 100 см. По центральной оси КА размещался топливный бак из 3 секций. Толщина стенок бака взята 2 мм. Для 1-й секции (самая верхняя) объем равен $V = 175,2$ л, для 2-й секции – $V = 150,9$ л. Третья секция поделена на части $V_{31} = 112,2$ л, $V_{32} = 99,7$ л, $V_{33} = 87,3$ л. Принимая по очереди плотность топлива в каждой секции равной нулю, проводим имитацию расхода топлива на коррекцию орбиты. Стенки КА моделировались листами толщиной 2 мм. Между стенками и топливным баком моделировалось оборудование с распределением массовых толщин вещества по нормальному закону (закону Гаусса).

$$f(x, z) = \frac{A_z}{\sigma_z \sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(x - m)^2}{2\sigma_z^2}\right]. \quad (3)$$

Математическое ожидание (m) равно средней плотности, умноженной на линейный размер Z , дисперсия (σ) пропорциональна линейному размеру Z :

- A_z – нормировочная константа;
- $m = \rho Z$;
- $\sigma_z = K \cdot Z$ – дисперсия распределения;
- Z – размер зоны, заполненный оборудованием, в см;
- X – массовая толщина, ограниченная сверху X_{max} в $г/см^2$.

$$X_{max} = Z[0,75 + 1,3 \exp(-0,25Z)]. \quad (4)$$

Прибор RADOM располагался на крышке топливного бака. Твердотельный детектор прибора RADOM расположен в левой части рис. 2 [6] и обозначается пунктирной линией. Площадь детектора равна 2 см^2 , толщина $0,3 \text{ мм}$. Расчеты функций экранированности проводились для 5 точек на детекторе: 3 точки по оси OX слева, по центру, справа и 2 точки по оси OY сверху и снизу от центра. Итоговая функция экранированности определялась как среднее значение по 5 точкам. Расчет функций экранированности проводился для 18 000 направлений: 180 значений азимутального угла $\Delta\varphi^\circ = 2$ и 100 значений косинуса полярного угла от -1 до $+1$ и $\Delta\cos\theta = 0,02$. Результаты расчетов представлены на рис. 3.

Для расчета магнитного поля Земли использована модель Алексева – Калегаева (НИИ ЯФ МГУ) [8]. В модели учтены следующие источники:

- внутриземные токи, порождающие собственное магнитное поле Земли;
- поверхностные токи на магнитопаузе, экранирующие поле внутренних источников;



Рис. 2. Летный образец прибора RADOM

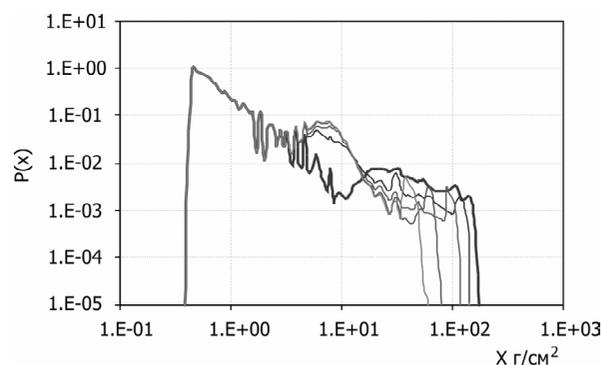


Рис. 3. Функции экранированности детектора. При $X \sim 100 \text{ г/см}^2$ самая правая кривая для КА на старте, левее после 1-й коррекции орбиты, далее после 2, 3 и 4-й коррекции орбиты КА

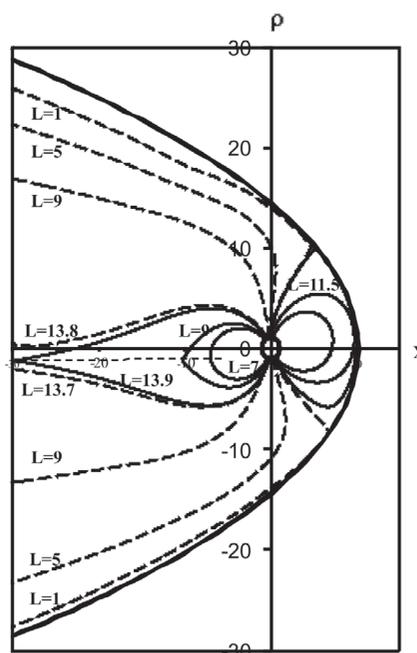


Рис. 4. Магнитосфера Земли 28.10.2008 г. Жирная линия – граница магнитосферы; тонкие линии – замкнутые силовые линии; пунктир – открытые силовые линии и на ночной стороне токовый слой. Координаты X и ρ даны в радиусах Земли $R_e = 6371,16 \text{ км}$

- токовая система хвоста магнитосферы, включающая токи поперек геомагнитного хвоста и замыкающие их токи на магнитопаузе;
- кольцевой ток, включающий симметричную и асимметричную компоненты;
- продольные токи, образующие трехмерные токовые системы вместе с замыкающими их токами в ионосфере и магнитосфере.

В качестве исходных данных используются экспериментально определенные среднечасовые значения кольцевого тока (Dst) и максимума отрицательной амплитуды авроральной электроструи (AL), среднесуточные значения плотности потока и скорости солнечного ветра (Nsw, Vsw) и средние за 10-минутные интервалы значения параметров межпланетного магнитного поля (Bx, By, Bz).

Пример расчета геомагнитного поля на 28.10.2008 г. с использованием среднесуточных значений исходных параметров представлен на рис. 4. При расчетах потоков и спектров электронов вдоль траектории КА учитывались только замкнутые силовые линии.

Расчеты поглощенной дозы в кремнии проводились по стандартизованным методикам [10, 11], аналогично работе [12]. Сравнение результатов расчетов с экспериментальными данными представлено на рис. 5. Из анализа рис. 5 следует, что при хорошем в целом согласии результатов расчета с экспериментом остаются некоторые нерешенные вопросы. Так, в частности, на рис. 5, В и Г результаты расчетов отклоняются от экспериментальных данных по мере приближения к (удаления от) границе магнитосферы. В работе [13] показано, что толщина магнитопаузы может быть от 50 до 6000 км, со средним 1600 км. Как в этом слое распределены потоки электронов, остается невыясненным. Возможно, что границу РПЗ электронов надо уменьшать на величину токового слоя на магнитопаузе, т.е. область распространения электронов будет более узкой, чем рассматривалось в данной работе. Суммарная поглощенная доза почти за 8 сут по экспериментальным данным составила $1,29 \cdot 10^3$ мГр, по результатам расчета – $1,51 \cdot 10^3$ мГр. Погрешность расчета составила 17 %. Если использовать рассмотренную схему расчета для оценки радиационного воздействия на космонавтов при пересечении на КА магнитосферы Земли, то с точки зрения обеспечения радиационной безопасности немного завышенная оценка опасности лучше, чем ее недооценка.

Проведенные исследования не позволяют распространить применимость данной методики на период максимума СА или для возмущенных геомагнитных условий. Для такого заключения необходимы новые экспериментальные данные, которые, надеюсь, еще появятся.

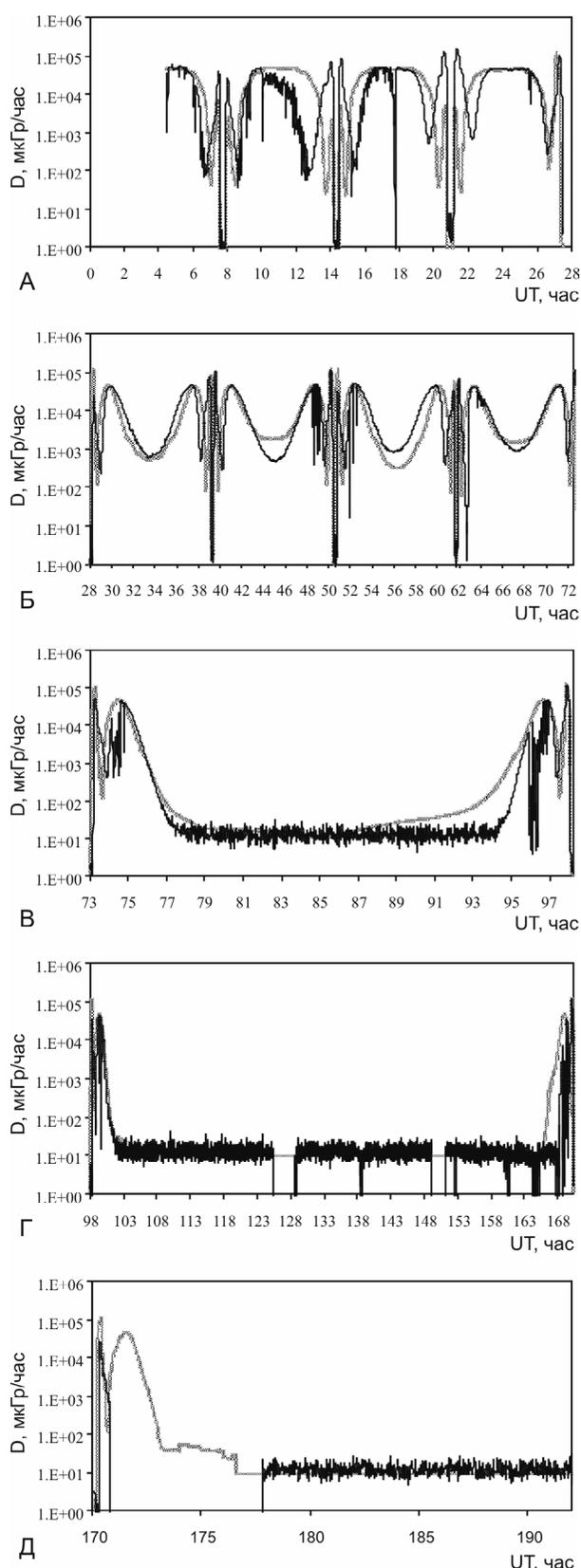


Рис. 5. Сравнение динамики мощности поглощенной дозы в эксперименте (тонкие сплошные линии) с результатами расчета (точечные кривые). А – до 1-й коррекции орбиты; Б – от 1-й до 2-й коррекции орбиты; В – от 2-й до 3-й коррекции орбиты; Г – от 3-й до 4-й коррекции орбиты; Д – после 4-й коррекции орбиты

Выводы

Совокупность расчетных моделей:

- модель экранированности детектора на КА «Чандраян-1»;
- модель магнитного поля Земли;
- модель потоков электронов внешнего радиационного пояса Земли

обеспечивает удовлетворительное согласие результатов расчета с экспериментальными данными в период минимума СА и при спокойной геомагнитной обстановке.

Автор выражает искреннюю благодарность Ц.П. Дачеву за предоставленные материалы по результатам измерений мощности поглощенной дозы с помощью радиационного монитора RADOM на КА «Чандраян-1» и В.В. Калегаеву за предоставленную программу расчета характеристик магнитосферы Земли.

Работа выполнена в рамках плана фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН по теме № 65.2.

Список литературы

1. Морозова Е.И., Безродных И.П., Семенов В.Т. Радиационные факторы риска для космических аппаратов // Вопросы электромеханики. 2009. Т. 112. С. 35–40.
Morozova E.I., Bezrodnykh I.P., Semenov V.T. Radiation risk factors for spacecraft // Electrical engineering issues. 2009. V. 112. P. 35–40.
2. ГОСТ 25645.138. Пояса Земли радиационные естественные. Пространственно-энергетические характеристики потоков протонов. М., 1987.
GOST 25645.138. Earth's natural radiation belts. Space-energy characteristics of proton flows. Moscow, 1987.
3. ГОСТ 25645.139. Пояса Земли радиационные естественные. Пространственно-энергетические характеристики потоков электронов. М., 1987.
GOST 25645.139. Earth's natural radiation belts. Space-energy characteristics of electron flows. Moscow, 1987.
4. Модель космического пространства / С.Н. Вернов, ред. М., 1980. Т. 3.
Space model / S.N. Vernov, ed. Moscow, 1980. V. 3.
5. Митрикас В.Г. Модель радиационных поясов Земли для оценки радиационной опасности на орбите ОПС «Мир» // Косм. исследования. 1999. Т. 37. № 5. С. 1–5.

Mitrikas V.G. A model of Earth's radiation belts for assessing radiation hazards in the «Mir» space station orbit // Kosmicheskie issledovaniya. 1999. V. 37. № 5. P. 1–5.

6. Dachev T.P., Tomov B.T., Matviichuk Yu.N. et al. An overview of RADOM results for earth and moon radiation environment on «Chandrayaan-1» satellite // Adv. in Space Res. 2011. Sept. V. 48 (5). P. 779–791.

7. <http://galspace.spb.ru/index190.html>.

8. Калегаев В.В. Динамические модели геомагнитного поля // Солнечно-земная физика. 2010. Т. 16. С. 60–69.

Kalegaev V.V. Dynamic models of the geomagnetic field // Solar-terrestrial physics. 2010. V. 16. P. 60–69.

9. ftp://ftp.ngdc.noaa.gov/stp/solar_data/satellite_environment/ace_satellite_plots/.

10. РД-50 25645.207. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Методика расчета поглощенной и эквивалентной дозы от многозарядных ионов космических лучей. М., 1986.

RD-50 25645.207. Methodical instruction. The safety of radiation crew of the spacecraft in space flight. Method of calculation of absorbed and equivalent dose of multiply charged ions of cosmic rays. Moscow, 1986.

11. РД-50 25645.208. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Методика расчета поглощенной и эквивалентной доз от протонов космических лучей за защитой. М., 1986.

RD-50 25645.208. Methodical instruction. The safety of radiation crew of the spacecraft in space flight. Method of calculation of absorbed and equivalent doses of protons of cosmic rays for protection. Moscow, 1986.

12. Митрикас В.Г. Расчетное сопровождение дозиметрического контроля на РС МКС // Авиакосм. и экол. мед. 2014. Т. 48. № 3. С. 63–68.

Mitrikas V.G. Mathematical simulation support to the dosimetric monitoring on the Russian segment of the International space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2014. V. 48. № 3. P. 63–68.

13. Панов Е.В. Изучение токовых слоев на границе магнитосферы земли по данным четырех спутников КЛАСТЕР: Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. М., 2007.

Panov E.V. Study of current layers at the boundary of the Earth's magnetosphere using data from four CLUSTER satellites: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata fiziko-matematicheskikh nauk. Moscow, 2007.

Поступила 29.06.2020

MODELING RADIATION LOADING OF RADIATION MONITOR RADOM ONBOARD SPACE VEHICLE «CHANDRAYAAN 1» DURING ITS FLIGHT WITHIN EARTH'S MAGNETOSPHERE

Mitrikas V.G.

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

Planners of a crewed mission to the Moon should have confidence in reliability of radiation dose estimations. In the absence of proton events during solar minimum the absorbed dose to the crew crossing the magnetosphere will be contributed primarily by protons and electrons of the inner and outer radiation belts of Earth, respectively. It is necessary

to examine whether the existing electron forecast model is good enough for this purpose.

The paper describes our efforts to model the radiation environment of RADOM onboard Chandrayaan 1 launched to the Moon on 22.10.2008, including the vehicle design in order to assess its shielding function. The geomagnetic field parameters were reproduced with the use of model A2000 developed at the Nuclear Physics Institute (Moscow State University). The absorbed doses were calculated with the help of standard Canopus-80 tools.

Comparison of calculated and experimental data showed a good agreement for the period of solar minimum and quiet geomagnetic conditions.

Key words: space ionizing radiation, absorbed dose, Earth's magnetosphere.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 76–81.

УДК 579.65+632.953.1

МИССИЯ «ЭКЗОМАРС-2020». ВЫБОР ЭФФЕКТИВНЫХ ДЕЗИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВ

Дешева Е.А.¹, Фиалкина С.В.¹, Полянская А.Б.¹, Новикова Н.Д.¹,
Хамидуллина Н.М.², Захаренко Д.В.², Сычев В.В.¹

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

²ГУП «Научно-производственное объединение им. С.А. Лавочкина», АО «НПО Лавочкина» г. Химки, Московская обл.

E-mail: Deshevaya@imbp.ru

В работе представлены результаты исследований по выбору эффективных дезинфекционных средств, подавляющих весь спектр бактерий и грибов, которые были обнаружены в чистых сборочных помещениях организаций, участвующих в проекте «ЭкзоМарс». В результате проведенной работы выбраны и рекомендованы 2 средства для обеззараживания поверхностей сборочных помещений: «Экор» (производство фирмы АО НПО «Новодез», Россия) и «Литосанит» (производство фирмы ООО «Сателлит», Россия).

Ключевые слова: проект «ЭкзоМарс», дезинфекционное средство, антимикробная активность, резистентность микроорганизмов, чистые помещения.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 82–90.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-82-90

Основной целью политики планетарной защиты межпланетной миссии «ЭкзоМарс-2020» является защита марсианской среды от возможного загрязнения земными микроорганизмами. Это накладывает серьезные ограничения микробиологического загрязнения составных частей (СЧ) десантного модуля (ДМ) и всего космического аппарата (КА) на всех стадиях работ от начала сборки до старта.

Сборку будущих КА, осуществляющих посадку на Марс, необходимо проводить в чистых помещениях [1], в которых благодаря конструктивным особенностям и оснащению специальным оборудованием поддерживается определенная концентрация пыли, микроорганизмов, аэрозольных частиц и химических паров.

Чистое помещение служит для защиты создаваемого объекта от окружающей среды, включая работающий персонал, сборочные единицы (материалы, аппаратура, устройства и т.п.) и вспомогательное оборудование. Оно должно соответствовать определенным требованиям [2].

Современные чистые помещения в части промышленной чистоты (пылевые частицы, органическая грязь) классифицируются и создаются согласно требованиям ГОСТ ИСО 146641-2002 «Чистые

помещения и связанные с ними контролируемые среды» [2].

При реализации экспедиций с посадкой на поверхность Марса КА, предназначенных для проведения исследований по поиску потенциальных форм марсианской жизни («ЭкзоМарс») и относящихся к категории IVb по классификации COSPAR, предъявляются требования не только к промышленной чистоте (контроль корпускулярной и органической загрязненности), но и «жесткие» требования к микробиологической чистоте воздуха и поверхностей чистого сборочного помещения (планетарная защита) на различных стадиях работ, в данном случае с ДМ [3, 4]:

1. Сборка устройств, аппаратуры, СЧ ДМ проводится в чистом помещении не хуже класса ИСО 8, контролируемого по микробиологической чистоте (так называемом ИСО 8 НС, где НС означает Highly Controlled – строго контролируемое).

В таком помещении:

– средняя поверхностная плотность споробразующих микроорганизмов не должна превышать 1000 бактериальных спор/м²;

– общая плотность колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов на поверхности – не более 10 000 КОЕ/м²;

– в воздухе численность микроорганизмов должна быть не более 100 КОЕ/м³.

Максимально допустимый уровень биоконтаминации (уровень «тревоги»):

– максимальная поверхностная плотность споробразующих микроорганизмов – не более 2000 бактериальных спор/м²;

– максимальная общая плотность микроорганизмов на поверхности – не более 20 000 КОЕ/м².

2. Сборка летного изделия ДМ, интеграция его с марсоходом, проведение испытаний и предполетная подготовка должны проводиться в чистом помещении (чистой палатке) не ниже класса ИСО 7 НС.

В таком помещении:

– средняя поверхностная плотность споробразующих микроорганизмов не должна превышать 50 бактериальных спор/м²;

– общая плотность микроорганизмов в воздухе – не более 10 КОЕ/м³, на поверхности – не более 500 КОЕ/м².

Максимально допустимый уровень биоконтаминации (уровень «тревоги»):

– максимальная поверхностная плотность спорообразующих микроорганизмов – не более 200 бактериальных спор/м²;

– максимальная общая плотность микроорганизмов на поверхности – не более 2000 КОЕ/м².

Среда чистых помещений представляет собой искусственную систему, в которой для выполнения вышеуказанных нормативов по микробиологической чистоте должны быть строго соблюдены правила работы в чистом помещении: процедуры доступа в него, использования специальной одежды и др. Очевидно, что одним из важнейших условий для поддержания заданных уровней микробной чистоты является необходимость проведения регулярных уборок с применением дезинфицирующих средств, способных подавлять широкий спектр микроорганизмов и особенно спорообразующих бактерий.

Для решения этой задачи в первую очередь были проведены исследования по созданию коллекции штаммов микроорганизмов (бактерий и грибов), встречающихся в чистых помещениях 5 организаций, принимающих участие в разработке служебной и научной аппаратуры для ДМ, в сборке ДМ миссии «ЭкзоМарс» и во вспомогательных помещениях этих предприятий. При выборе штаммов в коллекцию учитывался их количественный уровень на поверхностях и в воздухе и их потенциальная устойчивость к химическим препаратам. При этом в работе мы руководствовались такими критериями, как потенциальная способность бактерий и грибов длительное время выживать в неблагоприятных условиях внешней среды.

На основании анализа полученных данных в результате микробиологических исследований чистых помещений были отобраны наиболее репрезентативные виды бактерий и грибов для тестирования эффективности дезинфекционных средств.

Известно, что бактерии рода *Bacillus* могут годами сохранять жизнеспособность во внешней среде. Данные микроорганизмы за счет образования спор высокоустойчивы ко многим экстремальным факторам, в том числе к высоким температурам, ультрафиолету, изменению pH среды и химическим соединениям [5–9]. Для обеспечения планетарной защиты именно к указанным бактериям-экстремофилам предъявляются особо «жесткие» требования по их численности.

В чистых помещениях всех исследованных организаций спорообразующие бактерии были выявлены в значительных количествах, существенно превышающих указанные выше нормативы.

Видовой состав плесневых грибов, вошедших в банк штаммов, которые используются для

тестирования дезинфекционных средств, формировали также по принципу их устойчивости к внешним воздействиям. Кроме этого, учитывалась встречаемость плесневых видов микромицетов на исследуемых поверхностях в чистых помещениях. Согласно полученным данным, в среде чистых помещений доминировали грибы рода *Penicillium* и *Aspergillus*, которые в значительной мере были представлены в коллекции тестовых культур.

Предварительный анализ дезинфицирующих средств (ДС) проводили на основании инструкций по их применению, а также с учетом того, что многие ДС уже исследовались в 2015 г. [10]. В результате ранее проведенной работы [10] было выбрано средство «Экор», эффективность которого подтверждена в условиях подготовки технического комплекса (ТК) Байконур к старту КА «ЭкзоМарс-2016». На этапе подготовки этого КА к старту, который составлял 2,5 месяца, использовалось только это дезинфекционное средство. Однако при длительной работе в чистых помещениях рекомендуется применять не менее двух препаратов, так как использование одного ДС в течение длительного времени может привести к адаптации микроорганизмов к нему. Поэтому применяемые препараты должны периодически меняться, чтобы избежать формирования резистентных к ним микроорганизмов. Для выбора второго препарата были проведены данные исследования по оценке антимикробной эффективности новых дезинфекционных средств, которые должны:

– иметь широкий спектр антимикробной активности при обработке поверхностей из различных материалов и обладать спороцидностью, подтвержденной исследованиями производителя;

– не вызывать коррозирующего и повреждающего действия на металлы, резину, стекло, пластиковые и другие материалы;

– быть безопасными для человека;

– быть простыми в приготовлении и применении.

Основным критерием при выборе ДС для проведения дальнейших исследований являлось наличие в инструкции по его применению данных о том, что оно обладает спороцидной активностью, немаловажным было и требование о производстве ДС в России.

Методика

За последние 3 года на российском рынке были представлены новые ДС, которые в разной концентрации способны подавлять, по данным разработчиков, рост спорообразующих бактерий и грибов. Кроме комбинированных четвертичных аммониевых ДС были выбраны препарат с активным хлором и 6%-ная перекись водорода в качестве ДС с известной выраженной антимикробной активностью в отношении спорных бактерий и грибов.

На основании проведенного анализа для первичного тестирования были выбраны следующие средства и их рабочие концентрации:

- «Ди-хлор-экстра» – 2,0 % (ООО «Дезснаб-Трейд», Россия) (контроль);
- перекись водорода – 6,0 % (ООО «НПП «РОСТ»);
- «Экор» – 0,4 % (ОАО НПО «Новодез», Россия);
- «Неоклин экстра» – 0,5 и 3,0 % (ОАО НПО «Новодез», Россия);
- «МБИ премиум» – 0,5 и 4,0 % (ЗАО «Мир без инфекций», Россия);
- «Необак актив» – 0,7 и 3,0 % (ОАО НПО «Новодез», Россия);
- «МДС-2» – 0,5 и 2,0 % (ООО «Медицинская дезинфекция», Россия);
- «Литосанит» – 0,6 % (ООО «Сателлит», Россия);
- «ОДС-15» – 2,0 % (ООО «Сателлит», Россия).

Рабочие концентрации средств выбирались по рекомендации производителя:

- минимальная концентрация средства предлагалась для участков с поражением плесневыми грибами;
- максимальная концентрация средства рекомендовалась для инактивации спорных форм бактерий.

Первоначальную оценку антимикробной активности испытуемого средства проводили, используя полуколичественный диско-диффузионный метод [11]. Указанный метод основан на диффузии в плотную питательную среду испытуемого антимикробного препарата.

Метод заключался в однократной обработке стандартных дисков диаметром 6 мм растворами испытуемого антимикробного препарата. Диски накладывали на поверхность плотной питательной среды, предварительно засеянной одним из тест-микробов. В качестве питательной среды использовали триптиказо-соевый агар для бактерий и картофельно-декстрозный агар для грибов. Чашки Петри с культурами тест-микробов и дисками с разными средствами помещали в термостат на 24 ч при температуре 37 °С для выращивания бактерий и на 3–5 суток при температуре 28 °С – для выращивания грибов. После истечения указанного срока производили учет результатов исследований путем измерения диаметра зоны задержки роста тест-микробов в мм вокруг вышеуказанных дисков.

В структуре микроорганизмов, изолированных из чистых помещений предприятий, наибольший удельный вес занимали бактерии рода *Bacillus* (68 %), которые в первую очередь были включены в коллекцию для тестирования ДС. На 2-м месте по частоте встречаемости были микромицеты рода *Aspergillus* (9 %), на 3-м – рода *Penicillium* (8 %). Грибы обоих родов также были отобраны для дальнейших исследований, как и другие микромицеты, которые встречались в чистых помещениях.

Степень эффективности ДС оценивали по величине зоны задержки роста микроорганизмов вокруг диска:

- зона задержки роста штамма до 10 мм – слабое действие ДС на микроорганизм;
- зона задержки более 10 мм – достаточно эффективное действие ДС на микроорганизм;
- отсутствие зоны задержки роста – ДС не действует на исследуемый штамм.

Далее проводились исследования, подтверждающие, что выбранные на 1-м этапе средства способны обеззараживать 99,99 % микроорганизмов при обработке поверхности в режиме дезинфекции объектов по методу, предложенному производителем. Для этого создали ассоциацию бактерий и грибов в равных соотношениях.

Приготовление тест-культур микроорганизмов проводили по следующей методике: для приготовления взвеси каждой тест-культуры покоящихся форм спорообразующих бактерий использовали суточную культуру, выращенную на плотной питательной среде (триптиказо-соевый агар) при температуре 37 °С. Затем, для стимулирования спорообразования у бактерий рода *Bacillus*, готовили суспензию каждой отдельной культуры в физиологическом растворе и рассевали ее на поверхность картофельного агара, разлитого в стерильные чашки Петри, в объеме 0,2–0,5 мл на чашку. Инкубирование посевов производили в течение 48 ч при температуре 37 °С в термостате. По истечении 48-часовой инкубации чашки Петри с посевами вынимали из термостата и дополнительно выдерживали при комнатной температуре (20–22 °С) в присутствии естественного источника света в течение 5 суток. Интенсивность образования спор оценивали методом Шеффера – Фултона.

В дальнейшем проводили контрольное исследование тест-культур бактерий, выращенных на картофельном агаре. Взвесь (смыв) каждой тест-культуры бактерий готовили в стерильном физиологическом растворе, используя эталонный стеклянный стандарт мутности McFarland 0,5 = $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Затем серией последовательных разведений в стерильном физиологическом растворе добивались концентрации взвеси каждого тест-микроба, равной 10^6 клеток в 1 мл.

Для приготовления взвеси (суспензии) спор грибов для заражения поверхности чашки Петри использовали тест-культуры грибов, выращенные на среде Чапека при температуре 28 °С, имеющие возраст от 14 до 28 суток, считая с момента пересева.

Суспензию спор грибов готовили в концентрации 10^{5-6} КОЕ/мл. Для этого в колбу (пробирку), содержащую 10 мл стерильного физиологического раствора, переносили споры гриба из пробирки с чистой культурой путем захвата спор бактериологической петлей. Определение количества спор в суспензии

осуществляли методом подсчета с использованием счетной камеры Горяева. Приготовленные суспензии спор грибов параллельно подвергали контролю для оценки их жизнеспособности.

Заражение поверхности чашек Петри осуществляли путем равномерного нанесения приготовленной взвеси спор бактерий и грибов, смешанных в равных частях, на их поверхность с помощью пипетки из расчета 10^{5-6} КОЕ на 1 см^2 площади. Затем чашки с нанесенными на их поверхность микробными клетками обрабатывали рабочими растворами ДС методом 2-кратного протирания. До и после проведения дезинфекционной обработки с поверхности зараженных ассоциацией бактерий и грибов чашек отбирались микробиологические пробы методом смыва. Проводили посев на питательные среды и определяли окончательную эффективность действия дезинфектанта. В исследованиях подтверждался рекомендованный производителем режим обработки при 3-кратной повторности.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные оценки антимикробной активности дезинфицирующих средств в отношении отдельных штаммов микроорганизмов, выделенных из чистых помещений.

На рис. 1 и 2 представлены фотографии зон задержки роста отдельных штаммов бактерий и грибов.

Выявлена высокая чувствительность всех микроорганизмов к хлорсодержащему ДС и к 6%-ной перекиси водорода. Однако у штамма *Bacillus cereus* ИК отмечалась наиболее высокая устойчивость к 2%-ной «Ди-хлор-экстра», а у культур *Aspergillus niger* Г и *Aspergillus niger* ИР – к перекиси водорода по сравнению с другими микроорганизмами. Кроме этого, показана чувствительность всех штаммов микроорганизмов к ДС «Экор» (0,4 %) и «Литосанит» (0,6 %). Зоны задержки к данным ДС колебались, но были значимы.

Средство «Неоклин экстра» в концентрации 0,5 и 3 % не вызывало задержку роста большинства исследованных штаммов грибов и отдельных споробразующих бактерий.

К низкой концентрации «МБИ премиум» 0,5 % были устойчивы многие штаммы пенициллов. При 4%-ной концентрации этого препарата значительно возрастала чувствительность всех микроорганизмов к его действию.

Aspergillus clavatus ИК, *Penicillium lanosum* ИС и ряд других, не представленных в табл. 1 штаммов грибов, были устойчивы к действию средства «Необак актив» в разных концентрациях.

Рост грибов *Aspergillus clavatus* ИК, *Aspegillus niger* Г, *Aspegillus niger* ИК и отдельных пенициллов, выделенных из среды чистых помещений 2 предприятий, не подавлялся действием препарата

«МДС-2» в исследуемых концентрациях, которые составляли 0,5 и 2 %.

Средство «ОДС-15» в концентрации 2 % не задерживало рост черного аспергилла и отдельных грибов рода *Penicillium*.

Обобщенные данные об устойчивости всех тест-культур по отношению к изучаемым ДС представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных табл. 2, имели место существенные различия по чувствительности к ДС у бактерий и грибов. Эти различия, прежде всего, касались большего числа устойчивых к тестируемым ДС грибам по сравнению с бактериями.

В результате проведенной работы получены данные о резистентности грибных культур, выделенных из среды помещений ряда предприятий, к высоким концентрациям исследуемых дезинфекционных средств. С большой вероятностью можно утверждать, что очаги развития черных аспергиллов имели место около исследуемых помещений, вследствие чего они могли попадать в чистые помещения из близко расположенных вспомогательных помещений. Предотвратить распространение спор плесневых грибов, часто переносимых на подошве обуви, может наличие липких ковриков перед входом в помещение, к которому предъявляются требования по чистоте. Переносу спор микромицетов также будет препятствовать наличие воздушных фильтров. Использование указанных барьеров рекомендовано всем предприятиям.

В отношении споровых бактерий выявлена почти везде заявленная производителем антимикробная активность к исследуемым ДС при следующих концентрациях: «Экор» – 0,4 %; «МБИ премиум» – 4 %; «Необак актив» – 3 %; «МДС-2» – 2 %, «Литосанит» – 0,6 %; «ОДС-15» – 2 %.

Сравнительный анализ антимикробного действия исследованных ДС показал, что большинство их проявляли слабую активность в отношении штаммов грибов, хотя в инструкции по применению ДС рекомендуется увеличивать концентрацию препаратов для подавления роста споровых бактерий, а не грибных культур. Отсюда следует, что для выбора эффективного ДС всегда необходимо проверять его антимикробную активность в отношении «диких» природных штаммов, характерных для данного места, несмотря на его активность в отношении коллекционных штаммов, указанную в инструкции. Представленную рекомендацию следует применять ко всем исследуемым штаммам микроорганизмов. В противном случае, как показали проведенные исследования, при эффективном подавлении споровых форм бактерий ДС, согласно инструкциями по их применению, можно спровоцировать развитие плесневых грибов, которые могут быть устойчивы к действию даже высоких концентраций дезинфектантов.

Таблица 1

Оценка антимикробной активности ДС (зона задержки роста культуры в мм)

Видовой состав микроорганизмов	Дезинфекционные средства												
	«Экор» – 0,4 %	«Неоклин экстра» – 0,5 %	«Неоклин экстра» – 3,0 %	«МБИ премимум» – 0,5 %	«МБИ премимум» – 4,0 %	«Необак актив» – 0,7% %»	«Необак актив» – 3,0 %	«МДС-2» – 0,5 %	«МДС-2» – 2,0 %	«Литосанит» – 0,6 %	«ОДС-15» – 2 %	«Ди-хлор-экстра» – 2,0 %	Перекись водорода – 6 %
<i>Aspergillus niger</i> ИП	13 ± 1	0	0	0	12 ± 1	0	10 ± 0,5	0	10 ± 0,5	11 ± 0,5	10 ± 1	20 ± 1	14 ± 1
<i>Aspergillus niger</i> Г	12 ± 0,5	0	10 ± 0,5	0	17 ± 1	0	9 ± 0,5	0	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 0,5	32 ± 1	12 ± 1
<i>Aspergillus niger</i> ИК	12 ± 1	0	0	0	12 ± 1	0	10 ± 1	0	10 ± 0,5	10 ± 0,5	0	34 ± 1	30 ± 1
<i>Aspergillus clavatus</i> ИК	14 ± 0,5	9 ± 0,5	10 ± 0,5	9 ± 0,5	13 ± 1	0	0	0	12 ± 0,5	13 ± 1	13 ± 1	40 ± 1	27 ± 2
<i>Ghaetomium sp.</i> Л	14 ± 0,5	9 ± 1	12 ± 0,5	0	11 ± 0,5	9 ± 1	12 ± 1	13 ± 0,5	15 ± 0,5	20 ± 1	13 ± 1	40 ± 1	42 ± 2
<i>Penicillium chrysogenum</i> Л	19 ± 0,5	9 ± 0,5	14 ± 0,5	0	9 ± 0,5	10 ± 0,5	17 ± 0,5	0	10 ± 0,5	18 ± 0,5	13 ± 1	40 ± 1	35 ± 1
<i>P. cyclospium</i> Л	16 ± 0,5	0	11 ± 0,5	8 ± 0,5	13 ± 0,5	0	14 ± 0,5	0	10 ± 1	16 ± 0,5	13 ± 0,5	40 ± 2	37 ± 1
<i>P. lanosum</i> ИС	15 ± 0,5	0	0	0	10 ± 0,5	0	0	13 ± 0,5	18 ± 0,5	21 ± 0,5	16 ± 1	42 ± 1,5	32 ± 1
<i>P. expansum</i> Л	15 ± 0,5	0	0	0	0	12 ± 1	15 ± 0,1	0	8 ± 0,5	10 ± 1	0	45 ± 0,5	38 ± 2
<i>Cladosporium cladosporioides</i> ИК	22 ± 1	0	14 ± 0,5	0	17 ± 0,5	0	18 ± 0,5	12 ± 0,5	15 ± 1	23 ± 1	16 ± 2	39 ± 2	38 ± 1,5
<i>Cl. sphaerospermum</i> Л	17 ± 0,5	0	14 ± 1	0	16 ± 1	0	17 ± 0,5	12 ± 0,5	18 ± 0,5	24 ± 0,5	23 ± 1	40 ± 1	32 ± 1,5
Спорообразующие бактерии													
<i>Bacillus pumilus</i> Л	15 ± 0,5	0	13 ± 0,5	12 ± 1	14 ± 0,5	13 ± 0,5	15 ± 1	0	14 ± 1	16 ± 0,5	13 ± 1	20 ± 1	27 ± 1
<i>Bacillus pumilus</i> Л	15 ± 0,5	8 ± 0,5	15 ± 0,5	12 ± 0,5	14 ± 1	12 ± 0,5	10 ± 0,5	10 ± 0,5	12 ± 1	16 ± 0,5	14 ± 0,5	30 ± 1	31 ± 1
<i>Bacillus vallismortis</i> Л	15 ± 1	0	16 ± 0,5	10 ± 0,5	14 ± 0,5	11 ± 0,5	16 ± 0,5	13 ± 0,5	16 ± 1	17 ± 2	15 ± 0,5	27 ± 1	32 ± 2
<i>Bacillus subtilis</i> Л	16 ± 0,5	9 ± 0,5	14 ± 0,5	14 ± 0,5	15 ± 1	10 ± 0,5	16 ± 0,5	11 ± 0,5	14 ± 0,5	17 ± 0,5	12 ± 1	30 ± 1	33 ± 0,5
<i>Bacillus cereus</i> ИК	18 ± 0,5	11 ± 1	13 ± 0,5	11 ± 0,5	15 ± 0,5	14 ± 1	17 ± 1	12 ± 0,5	15 ± 0,5	17 ± 1	16 ± 0,5	15 ± 2	26 ± 1
<i>Bacillus subtilis</i> ИК	20 ± 0,5	11 ± 0,5	15 ± 0,5	11 ± 0,5	16 ± 0,5	13 ± 1	15 ± 0,5	12 ± 2	14 ± 0,5	17 ± 1,5	17 ± 1	18 ± 0,5	25 ± 2
<i>Bacillus megaterium</i> Л	17 ± 0,5	0	13 ± 1	10 ± 1	14 ± 0,5	12 ± 1	16 ± 0,5	10 ± 0,5	14 ± 1	17 ± 0,5	12 ± 1	26 ± 0,2	30 ± 1
<i>Bacillus licheniformis</i> ИП	15 ± 1	0	12 ± 1	11 ± 1	14 ± 1	15 ± 0,5	15 ± 0,5	10 ± 0,5	14 ± 0,5	15 ± 0,5	14 ± 0,5	17 ± 1	25 ± 0,5
<i>Bacillus pumilus</i> ИС	15 ± 0,3	0	14 ± 1	11 ± 1	15 ± 1	17 ± 1	16 ± 1	9 ± 0,5	14 ± 0,5	19 ± 0,5	17 ± 0,5	26 ± 1	30 ± 1
<i>Bacillus velezensis</i> ИС	14 ± 0,5	9 ± 0,5	15 ± 0,5	10 ± 1	14 ± 1	14 ± 0,5	15 ± 0,5	9 ± 0,5	13 ± 0,5	15 ± 1	14 ± 1	36 ± 1,5	39 ± 1
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> Г	16 ± 0,5	0	11 ± 1	11 ± 1	14 ± 1	13 ± 0,5	17 ± 0,5	11 ± 0,5	15 ± 0,5	19 ± 0,5	19 ± 1	31 ± 1	35 ± 1,5
<i>Bacillus siamensis</i> Г	21 ± 1	9 ± 0,5	12 ± 1	12 ± 1	18 ± 0,5	18 ± 1	21 ± 1	11 ± 0,5	19 ± 1	22 ± 2	18 ± 1	32 ± 1,5	30 ± 1

Примечание. Размер диска – 6 мм, минимальная зона задержки – 8 мм.

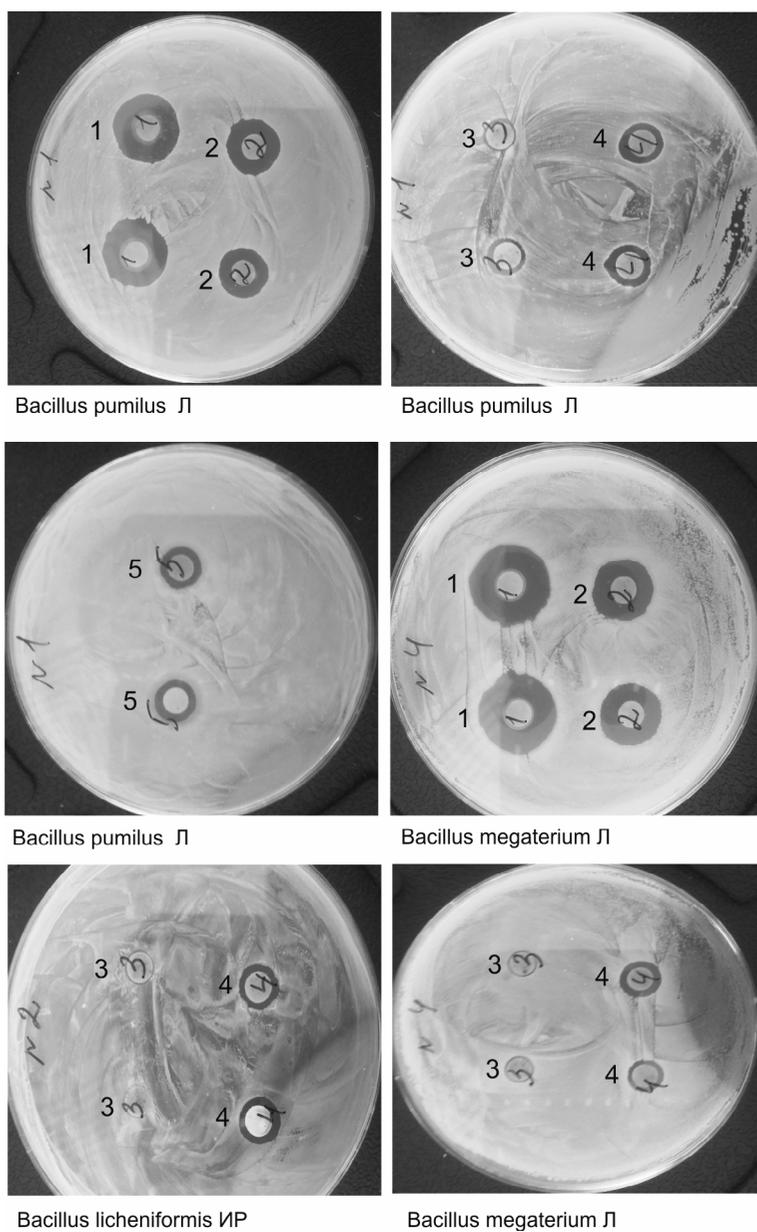


Рис. 1. Зоны задержки роста спор бактерий рода *Bacillus* при воздействии дезинфицирующих средств: диск № 1 – Экор 0,4 %; диск № 2 – МДС-2 2 %; диск № 3 – Неоклин экстра 0,5 %; диск № 4 – МДС-2 0,5 %; диск № 5 – Неоклин экстра 3 %

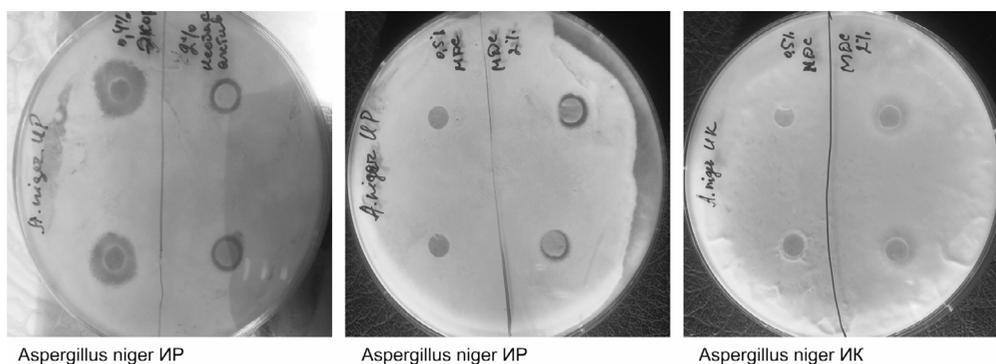


Рис. 2. Зоны задержки роста грибов вида *Aspergillus niger* при воздействии дезинфицирующих средств: Экор 0,4 %; МДС-2 0,5 % и 2 %; Необак актив 2 %

Действие ДС на микроорганизмы

Дез. средство	Бактерии			Грибы		
	Слабо-чувствительные, %	Высоко-чувствительные, %	Устойчивые, %	Слабо-чувствительные, %	Высоко-чувствительные, %	Устойчивые, %
«Экор» – 0,4 %	0	100	0	0	100	0
«Неоклин экстра» – 0,5 %	10	63	27	2	70	28
«Неоклин экстра» – 3 %	5	95	0	3	60	37
«МБП премиум» – 0,5 %	2	98	0	1	77	22
«МБП премиум» – 4 %	2	98	0	2	92	6
«Необак актив» – 0,7 %	1	99	0	3	69	28
«Необак актив» – 3 %	4	96	0	84	0	16
«МДС-2» – 0,5 %	6	90	4	1	70	29
«МДС-2» – 2 %	0	100	0	82	0	18
«Литосанит» – 0,6 %	0	100	0	0	100%	0
«ОДС-15» – 2,0 %	3	97	0	2	91	7
«Ди-хлор-экстра» – 2,0 %	0	100	0	0	100	0
Перекись водорода – 6,0 %	0	100	0	0	100	0

Как видно из представленных в табл. 1 данных, 2%-ное средство с активным хлором («Ди-хлор-экстра») и 6%-ная перекись водорода подавляли весь спектр микроорганизмов, выделенных из среды исследованных предприятий. Оба препарата обладали широким спектром антимикробного действия.

В качестве контрольного препарата использовали хлорсодержащее средство «Ди-хлор-экстра», которое по механизму действия относится к окислителям, и при попадании на алюминиевые поверхности возможно образование белого налета (начало питтинговой коррозии). Рекомендации на ограничение применения 2%-ного раствора «Ди-хлор-экстра» связаны и с токсическим действием паров хлора, которые в данной концентрации ДС способны оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей.

Перекись водорода, также являясь активным кислородосодержащим окислителем, при соприкосновении с металлическими конструктивными элементами сборок с большой вероятностью будет вызывать очаги питтинговой коррозии, а при попадании на кожу человека – ожоги. Это ДС не может быть рекомендовано к постоянному применению. Оно должно использоваться только в чрезвычайных ситуациях и очень ограниченно.

Таким образом, в результате проведенных исследований были определены ДС, обладающие значительными антимикробными свойствами в отношении бактерий и грибов, выделенных из помещений разных организаций. Это следующие средства:

- «Экор» – 0,4 %;
- «Литосанит» – 0,6 %.

Далее были проведены исследования, подтверждающие рекомендованный производителем режим

обработки, который был следующим для каждого средства:

– для средства «Экор» – 0,4 %, время обеззараживания – 60 мин, способ обеззараживания – двукратное протирание;

– для средства «Литосанит» – 0,6 %, время обеззараживания – 30 мин, способ обеззараживания – двукратное протирание.

До и после проведения дезинфекционной обработки с поверхностей чашек, зараженных ассоциацией бактерий и грибов, отбирались микробиологические пробы методом смыва. Проводили посев на питательные среды и определяли эффективность действия дезинфектанта.

В табл. 3 представлены данные об эффективности действия исследованных дезинфекционных средств в отношении выбранных микроорганизмов. Оба препарата обладали 100%-ной эффективностью антимикробного действия.

Таким образом, для проведения дезинфекционной обработки во всех помещениях 5 организаций в рамках выполнения требований по планетарной защите при сборке составных частей рекомендованы следующие дезинфекционные средства и режимы обработки поверхностей пола и стен:

– средство «Экор» (ОАО НПО «Новодез», Россия), концентрация рабочего раствора – 0,4 %, время обеззараживания – 60 мин, способ обеззараживания – двукратное протирание;

– средство «Литосанит» (ООО «Сателлит», Россия), концентрация рабочего раствора – 0,6 %, время обеззараживания – 30 мин, способ обеззараживания – двукратное протирание.

Применение данных средств должно быть периодическим с целью недопущения появления резистентных микроорганизмов к одному

Эффективность выбранных ДС

Дез. средство	Исходная численность микроорганизмов на чашке до дезинфекции	Численность микроорганизмов после двукратной обработки	Эффективность, %
«Литосанит»	2,0 x 10 ⁶	0	100
«Экор»	3,2 x 10 ⁶	0	100

дезинфекционному средству. Периодичность должна быть равной 14 суток (сменяемость дезинфекционного средства следует проводить через каждые 2 недели его применения).

Применение 6%-ной перекиси водорода (ООО «НПП «Рост», Россия) возможно в качестве запасного ДС при обнаружении штаммов микроорганизмов, устойчивых к препаратам «Экор» и «Литосанит», при обработке поверхностей вспомогательных помещений (при отсутствии металлических поверхностей). Однако при использовании данного ДС необходимо четко соблюдать меры безопасности.

Важно учитывать, что при проведении работ в одном помещении более 4–5 месяцев необходимо организовывать регулярную проверку эффективности выбранных ДС к штаммам микроорганизмов, обнаруживаемых в среде чистого помещения, и к дезинфекционным мероприятиям. Данные исследования вместе с регулярным микробиологическим мониторингом помогут понять механизмы повышения численности микроорганизмов в среде помещений и избежать или снизить степень риска его загрязнения.

Выводы

1. На основании проведенных исследований была определена чувствительность штаммов спорообразующих бактерий и грибов, выделенных из среды чистых помещений организаций, принимающих участие в проекте «ЭкзоМарс», к дезинфекционным средствам разного состава. Это позволило выбрать наиболее эффективные препараты для обеззараживания поверхностей помещений для выполнения требований по планетарной защите.

2. Установлена большая устойчивость грибных тест-культур по сравнению со спорообразующими бактериями к большинству исследуемых дезинфицирующих средств.

3. Показано, что концентрации дезинфекционных средств, заявленные производителем в инструкциях по применению, были менее действенны в отношении штаммов грибов, хотя рекомендовалось увеличивать концентрацию препаратов для подавления роста спорных бактерий. Для выбора эффективного ДС всегда необходимо проверять его антимикробную активность в отношении «диких»

природных штаммов, характерных для данного места, несмотря на его активность в отношении коллекционных штаммов, указанную в инструкции.

4. Для проведения дезинфекционной обработки всех помещений в рамках выполнения требований по планетарной защите при сборке СЧ ДМ рекомендованы следующие дезинфекционные средства и режимы обработки поверхностей пола и стен:

– средство «Экор» (ОАО НПО «Новодез», Россия), концентрация рабочего раствора – 0,4 %, время обеззараживания – 60 мин, способ обеззараживания – двукратное протирание;

– средство «Литосанит» (ООО «Сателлит», Россия), концентрация рабочего раствора – 0,6 %, время обеззараживания – 30 мин, способ обеззараживания – двукратное протирание.

Работа выполнена в рамках контракта № 47702388027160002350/17-12-158/351/МВ-102-2017.

Список литературы

1. COSPAR planetary protection policy. (20 October 2002; As Amended to 24 March 2011). Approved by the Bureau and Council, World Space Council, Houston, Texas, USA.
2. ГОСТ ИСО 146641-2002. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды.
GOST ISO 146641-2002. Clean rooms and associated controlled environments.
3. ГОСТ ИСО 14698-1-2005. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Ч. 1: Контроль бионагрузки.
GOST ISO 14698-1-2005. Clean rooms and associated controlled environments. P. 1: Bioload Control.
4. ECSS-Q-ST-70-58C. Обеспечение качества космической продукции. Микробиологический контроль полетного аппаратного обеспечения и чистоты помещений. 2008.
Quality assurance of space products. Microbiological control of flight hardware and room cleanliness. 2008.
5. Setlow P. Spore resistance properties // Microbiol. Spectr. 2014. Oct. V. 2 (5).
6. Checinska A., Paszczynski A., Burbank M. Bacillus and other spore-forming genera: variations in responses and mechanisms for survival // Ann. Rev. Food Sci. Technol. 2015. V. 6. P. 351–369.

7. Friedline A.W., Zachariah M.M., Middaugh A.N. et al. Sterilization resistance of bacterial spores explained with water chemistry // J. Phys. Chem. B. 2015. Nov. 5. V. 119 (44). P. 14033–14044.

8. Setlow P. Observations on research with spores of *Bacillales* and *Clostridiales species* // J. Appl. Microbiol. 2018. Aug. 14. [Epub ahead of print].

9. Friedline A., Zachariah M., Middaugh A. et al. Sterilization of hydrogen peroxide resistant bacterial spores with stabilized chlorine dioxide // AMB Express. 2015. V. 5. P. 24.

10. Дешевая Е.А., Хамидуллина Н.М., Новикова Н.Д. и др. Выбор эффективного дезинфекционного средства, подавляющего весь спектр микроорганизмов, контаминирующих поверхности помещений космодрома Байконур // Авиакосм. и экол. мед. 2017. Т. 51. № 2. С. 35–40.

Deshevaya E.A., Khamidullina N.M., Novikova N.D. et al. The choice of an effective disinfectant that suppresses the entire spectrum of microorganisms that contaminate the surfaces of the Baikonur space center // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2017. V. 51. № 2. P. 35–40.

11. Лабинская А.С., Волина Е.Г. Общая и санитарная микробиология. М., 2008.

Labinskaya A.S., Volina E.G. General and sanitary microbiology. Moscow, 2008.

EXOMARS-2020 MISSION: CHOOSING EFFECTIVE DISINFECTING AGENTS

Deshevaya E.A.¹, Fialkina S.V.¹, Polianskaya A.B.¹, Novikova N.D.¹, Khamidullina N.M.², Zakharenko D.V.², Sychev V.N.¹

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

²Lavochkin Association, Khimki, Moscow Region

The paper reports testing and selection of appropriate disinfectants against the entire spectrum of bacteria and fungi detected in clean assembly rooms of organizations cooperating in the ExoMars-2020 project. As a result, we chose and recommended two agents to be used for decontamination of assembly room interiors, namely EKOR (Novodez, Russia) and Litosanit (Satellit, Russia).

Key words: ExoMars-2020 mission, disinfectant, antimicrobial activity, microbial resistance, clean room.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 82–90.

Поступила 01.10.2019

МЕТОДИКИ

УДК 613.6.027

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ КРУПНОЙ НЕФТЯНОЙ КОМПАНИИ

Орлов О.И.¹, Мамонова Е.Ю.¹, Леванов В.М.^{1,2}, Переведенцев О.В.¹

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

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

E-mail: perevol@imbp.ru

Охрана здоровья персонала является неотъемлемой частью корпоративной социальной политики нефтедобывающих компаний, организованных по дивизиональному принципу. Система медицинского обеспечения, основанная на аутсорсинге, требует эффективной системы контроля ее функционирования. Поскольку она включает десятки объектов, подобный контроль возможен только при использовании цифровых технологий. Для реализации задачи был выбран матричный метод представления информации. Были созданы 2 матрицы: матрица результатов управления рисками для здоровья и матрица ресурсно-процессного управления рисками для здоровья, разработаны системы количественной оценки рисков, ключевых индикаторов ресурсов, процессов и результатов медицинского обеспечения персонала. Для каждой группы показателей была выбрана 5-балльная шкала, экспертным путем определены весовые коэффициенты для каждого фактора. Разработанная методика применена для анализа состояния здоровья и оценки системы медицинского обеспечения на 49 предприятиях. Особое внимание уделялось предприятиям, находящимся в «оранжевой» зоне относительного неблагополучия (51–75 баллов). За 3 года наблюдений в ней было зарегистрировано 9–10 предприятий, при этом 4 предприятия – в обеих матрицах. На основе анализа отчетов были разработаны комплексы мер по коррекции ситуации для конкретных предприятий. Построение матриц рисков для здоровья с применением информационных технологий позволяет вести мониторинг на значительном количестве предприятий, оперативно получать информацию, идентифицировать проблемные ситуации и принимать адресные управленческие решения.

Ключевые слова: система медицинского обеспечения, нефтяная отрасль, риск-ориентированный менеджмент в здравоохранении, риски для здоровья, матричный метод, медицинские информационные системы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 91–98.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-91-98

Нефтяная промышленность является одним из основных сегментов российской экономики. Однако большинство ключевых профессий в отрасли сопряжены с повышенными рисками для здоровья работников. В связи с этим актуальны изучение условий труда и заболеваемости у персонала, занятого добычей, переработкой и транспортировкой нефти, и разработка научно обоснованных мероприятий по профилактике и лечению заболеваний в рамках совершенствования системы медицинского обеспечения. Охрана здоровья персонала является неотъемлемой частью бизнес-процессов и корпоративной социальной политики, что особенно актуально для нефтедобывающих компаний, организованных по дивизиональному принципу и ведущих деятельность в том числе в неблагоприятных и экстремальных климатических условиях.

За последние годы в научной литературе появилось немало исследований, посвященных различным аспектам заболеваемости, профилактических медицинских осмотров, управления рисками для здоровья работников нефтяной промышленности, а также анализу моделей медицинского обеспечения предприятий отрасли. В немалой степени этому способствовало освоение и расширение деятельности на северных месторождениях, что сопровождается дополнительными рисками для здоровья человека.

В настоящее время во многих промышленных компаниях получила распространение модель медицинского обеспечения, основанная на аутсорсинге. Практика аутсорсинга в сфере медицинского обеспечения состоит в заключении договора с организацией-партнером (обычно медицинской организацией территориального здравоохранения) о предоставлении медицинских услуг, с передачей ей всех обязательств согласно составленному договору [1, 2].

Однако система, основанная на аутсорсинге, более неоднородна, поскольку зависит от состояния

территориального здравоохранения, и ее эффективность определяется комплексом факторов, таких, как применение единых корпоративных стандартов медицинской помощи, материально-технического обеспечения, уровня квалификации медицинских кадров, решения организационных вопросов, прежде всего – при оказании экстренной медицинской помощи, что требует гибкой и эффективной системы контроля ее функционирования [3, 4].

Подобная система управления качеством медицинской помощи (УКМП) должна включать мониторинг, аудит, систему оценки и обратной связи в виде адресных управленческих решений, принимаемых в течение приемлемого интервала времени. С учетом того, что система включает десятки предприятий и соответственно здравпунктов, подобный контроль возможен только при использовании цифровых технологий, автоматизации сбора данных и их обработки.

Логика построения системы УКМП основывается на следующих положениях:

- процесс оценки рисков позволяет собрать исходные данные для основной системы УКМП;
- управление рисками позволяет исключить (там, где возможно) или снизить их влияние на здоровье и тем самым способствует снижению заболеваемости, в том числе профессиональными болезнями;
- анализ заболеваемости в динамике позволяет оптимизировать использование ресурсов, направляемых на обеспечение медицинской помощи;
- система УКМП основана на сборе текущей информации о медицинской помощи, ее занесении в базу данных, анализе, оценке, создании стандартов по мере накопления данных (фактические стандарты), их сравнении с заданными (нормативные стандарты);
- используются данные унифицированных отчетов, поступающих со здравпунктов.

Согласно концепции риск-менеджмента, выделяют финансовые, юридические, репутационные, техногенные, экологические риски, риски для здоровья и т.д. Количественная оценка рисков для здоровья наименее отражена в научных публикациях, хотя, с одной стороны, они диалектически связаны с большинством других типов рисков, а с другой – их реализация имеет прямое отражение в других категориях рисков в виде экономического ущерба, правовых последствий для работодателей, техногенными инцидентами с различными последствиями.

Риски для здоровья – неоднородная группа рисков природного, техногенного и антропогенного происхождения, выделенных в класс рисков, связанных с неблагоприятным воздействием условий труда на здоровье контингента работающих, занятых в определенных отраслях или на определенных предприятиях, в профессиях. Согласно Трудовому

кодексу Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ, «...профессиональный риск – вероятность причинения вреда здоровью в результате воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов при исполнении работником обязанностей по трудовому договору или в иных случаях, установленных настоящим Кодексом, другими федеральными законами» [5].

Управление риском – это многоступенчатый процесс, цель которого уменьшить и компенсировать ущерб для здоровья при наступлении неблагоприятных событий и который включает выявление, оценку и реагирование на риски для здоровья.

Для реализации задачи был выбран матричный метод представления информации. Матричный метод достаточно широко используется в промышленной медицине как в официальных документах, так и в научных исследованиях, построенных на теории рисков. Согласно общепринятым определениям, матрица – это «математический объект, записываемый в виде прямоугольной таблицы (например, целых, действительных или комплексных чисел), содержащей некоторое количество строк (m) и некоторое количество столбцов (n), при этом числа m и n называются порядками матрицы, которая представляет собой совокупность строк и столбцов [6]. При этом построение матриц может преследовать различные цели, а для количественных оценок рисков используются различные шкалы и факторы, что свидетельствует о значительных, практически универсальных возможностях [7]. Учитываемой единицей, обладающей количественными признаками, для построения матриц могут быть сам риск (его принадлежность к определенной группе, вероятность его реализации и тяжесть последствий), результаты спецоценки условий труда, происшедшие техногенные аварии и другие детерминанты [8–10].

Однако в любом случае матрица оценки и управления рисками для здоровья работников – это таблица с критериями для качественного анализа и оценки вероятности (частоты) и тяжести последствий опасного события (происшествия) для определения значения риска в области медицинского обеспечения и охраны здоровья работников.

С учетом целей и задач проведенной работы за единицу наблюдения было выбрано промышленное предприятие, поскольку это отвечает структуре компании, и первые два уровня оказания медицинской помощи, включая здравпункты, «привязаны» именно к предприятиям.

Целью работы были разработка, апробация и внедрение программного продукта, позволяющего проводить мониторинг состояния здоровья работников предприятий крупной промышленной компании, организованной по дивизиональному принципу, оценку ресурсов медицинского обеспечения промышленных объектов, динамику изменения

ситуации за любой выбранный период и принимать своевременные обоснованные управленческие решения в соответствии с концепцией риск-ориентированного менеджмента с применением матричного метода отображения информации.

Методика

Для оценки рисков была использована классификация, приведенная в ГОСТ 12.0.003-2015 [11], включающая природные (климатогеографические и погодные), производственные, социально-бытовые, психофизиологические группы рисков. Определялись климатогеографическая зона расположения предприятия, вид его деятельности, профессиональные риски, присущие ведущим специальностям в соответствии с официальными документами. При определении социально-бытовых, психофизиологических рисков учитывались удаленность объекта от основной инфраструктуры, применение вахтового метода.

В то же время классификация была несколько модифицирована с учетом практических задач. В частности, группа производственных рисков, обычно понимаемых как совокупность неблагоприятных для здоровья физических, химических, биологических факторов и факторов напряженности труда, разделена на собственно производственные и техногенные риски, отличающиеся по своей природе, проявлениям, последствиям при реализации, мерам предотвращения и снижения рисков. Важнейшим принципом отнесения риска в той или иной подгруппе являлось их неотъемлемое присутствие при правильно, безукоризненно организованных условиях труда (производственные) либо возможность их реализации только при нарушениях производственного процесса (техногенные) [12].

Еще одна дополнительная группа рисков была обозначена как «медицинские риски», к которым были отнесены объективные и субъективные дефекты организации и оказания медицинской помощи, включая ее доступность, обеспеченность здравпунктов оборудованием и медикаментами, укомплектованность медицинским персоналом, возможность проведения медицинской эвакуации в адекватные сроки, наличие подтвержденных фактов некачественного оказания медицинской помощи и др. Был использован известный подход к оценке качества медицинской помощи и медицинского обеспечения в целом, включающий качество результата, качество процесса и качество ресурсов. Медицинские риски введены как особая группа ввиду того, что состояние здоровья персонала, система отбора и медосмотров, состояние системы медицинского обеспечения и профилактической работы являются самостоятельными факторами, способными оказать как положительное, так и отрицательное влияние

на здоровье работников. Источниками получения информации по ним являются отчеты предприятий, которые подвергались автоматизированной обработке.

Такой подход позволяет интегрировать разработанный программный продукт в общекорпоративную систему управления рисками (ОСУР).

В рассматриваемом ниже контексте нами были предложены 2 матрицы:

1) матрица результатов управления рисками (МРУ) для здоровья позволяет проводить анализ согласно критериям ФЗ № 125-ФЗ от 24.07.1998 г. «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» [13] и Р 2.2.1766-03 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» [14];

2) матрица ресурсно-процессного управления рисками для здоровья (МПУ), в которой используются индикаторы оценки качества медицинской помощи, изложенные в документах Минздрава России и конкретизированные в соответствии с корпоративными документами компании.

МРУ показывает позицию предприятия в координатах «совокупность рисков» – «уровни заболеваемости и травматизма», т.е. характеризует конечные результаты работы по охране здоровья персонала. МПУ позволяет оценить состояние медицинского обеспечения предприятия, включая кадровые, материально-технические ресурсы здравпунктов, ведение профилактической работы, выполнение рекомендаций медосмотров и т.д. Обе матрицы имеют по оси ординат единую шкалу оценки рисков, что позволяет наглядно сопоставить полученные результаты.

ОСУР позволяет отобразить динамику показателей предприятий за исследуемый период времени (обычно год), в этом режиме графически представляется информация об изменении положения предприятий в той же системе координат.

Для возможности наглядного представления о ситуации по управлению рисками для здоровья работников на поле матрицы, а также для качественного описания положения предприятия одним числом на матрицу накладывается условная сетка, позволяющая вычислить рейтинг каждой графо-клетки.

Условно на матрице выделяются 4 зоны:

- зеленая – нормальные показатели;
- желтая – пограничные показатели;
- оранжевая – относительное неблагополучие;
- красная – абсолютное неблагополучие.

Границы зон расположены по диагонали от нижнего левого угла (зеленая зона) до верхнего правого (красная зона). При этом каждая графо-клетка получает уникальный номер – число, получаемое

при перемножении значений по ординате и абсциссе. Это позволяет установить численные границы зон и описать положение каждого предприятия одним числом, выстроить предприятия по рейтингу и т.д.

Выбранный подход позволяет оперативно ответить на 3 основных вопроса, необходимых для принятия управленческих решений:

1) констатировать нахождение предприятия в той или иной зоне матрицы;

2) визуализировать его динамическую траекторию по годам или иным временным интервалам;

3) оценить состояние кадровых и материально-технических ресурсов медицинского обеспечения.

При необходимости можно оперативно провести углубленный автоматизированный анализ по первичным факторам, что позволит оценить причины неблагоприятной динамики и выбрать оптимальную адресную траекторию для коррекции ситуации на конкретном предприятии на основе заочного аудита системы медицинского обеспечения.

Для обеспечения возможности количественной оценки каждой группы рисков экспертным путем были определены доступные и поддающиеся оценке показатели, значения которых могут быть получены с оперативностью, позволяющей оценивать, анализировать динамику рисков и эффективность системы управления ими. В целях единообразия при расчетах показателей выбрана интуитивно понятная 5-балльная шкала, при этом минимальное значение риска равно 1 баллу, максимальное значение – 5 баллам. В некоторых шкалах при отсутствии риска предусмотрено нулевое значение.

Весовые коэффициенты позволяют определить «вклад» каждого фактора риска в суммарный уровень риска в группе. Вес (рейтинг) каждой группы рисков, ее вклад в интегральный показатель был определен экспертным методом. В качестве экспертов были привлечены члены научного коллектива, сотрудники Управления личного страхования компании и менеджеры, непосредственно осуществляющие управление рисками для здоровья на предприятиях. Полученные экспертным путем значения весовых коэффициентов были проанализированы, конечный результат был рассчитан как их среднее арифметическое.

В обеих матрицах по оси ординат заносится интегральный показатель риска (ИПР), который является суммой групповых рисков.

Иначе говоря:

$$\text{ИПР} = a_1 \cdot \text{ПР1} + a_2 \cdot \text{ПР2} + a_3 \cdot \text{ПР3} + a_4 \cdot \text{ПР4} + a_5 \cdot \text{ПР5} + a_6 \cdot \text{ПР6}, \quad (1)$$

где ПР1 – производственные риски; ПР2 – технологические риски; ПР3 – климатогеографические

риски; ПР4 – социально-бытовые риски; ПР5 – психологические риски; ПР6 – медицинские риски; $a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6$ – весовой коэффициент соответствующей группы риска.

При этом ПР1 (производственные риски) были определены через средний показатель по основным профессиям для различных групп предприятий (согласно «Руководству по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки». Руководство Р 2.2.1766-03 по перечню профессий согласно постановлению Госкомтруда СССР Президиума ВЦСПС от 25-10-74 298П-22 (ред. от 29-05-91) (актуально в 2020 г.) «Об утверждении списка производств...» (раздел IX. Нефтяная и газовая промышленность)» [15] и др.

Матрица результатов управления рисками строилась в координатах «интегральный показатель рисков» (ИПР) – «интегральный показатель управления медицинскими рисками» (ИПУ).

Отличия матрицы процессов управления рисками состоят в том, что по оси абсцисс отображается не интегральный показатель результатов управления медицинскими рисками (ИПУ), а интегральный показатель ресурсов и процессов системы медицинского обеспечения (ИПРП).

Оценка результатов управления рисками для здоровья проводилась по конечным результатам, в качестве которых рассматривались предотвращение и снижение заболеваемости и травматизма персонала.

Были определены 4 базовых критерия:

- заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ВУТ);
- профессиональная заболеваемость;
- бытовой травматизм;
- производственный травматизм.

Изначально для каждого предприятия рассчитывались показатели по каждому критерию:

- заболеваемость с ВУТ – количество дней на 100 работников (ПКР1);
- травматизм бытовой – количество дней на 100 работников (ПКР2);
- травматизм производственный – количество случаев на 100 работающих (ПКР3);
- профессиональная заболеваемость – абсолютное число случаев (ПКР4).

Для каждого компонента экспертным путем определяется весовой коэффициент (соответственно k_1, k_2, k_3 и k_4).

Полученная сумма сводилась в интегральный показатель управления (ИПУ), который вносился в матрицу по оси абсцисс по каждому предприятию.

$$\text{ИПУ} = k_1 \cdot \text{ПКР1} + k_2 \cdot \text{ПКР2} + k_3 \cdot \text{ПКР3} + k_4 \cdot \text{ПКР4}. \quad (2)$$

В результате матрица могла быть графически отображена в виде таблицы, на которой по оси ординат отображался интегральный показатель рисков (ИПР), а по оси абсцисс – интегральный показатель управления (ИПУ).

На пересечении ИПР и ИПУ отображалось актуальное состояние каждого из анализируемых предприятий.

Матрица состоит из 5 зон по каждой из координат, соответствующих очень низкому, низкому, среднему, высокому и очень высокому значению ИПР и ИПУ соответственно. Это позволяет наглядно определить принадлежность каждого предприятия к определенной зоне.

Второй тип матрицы позволяет оценить управление рисками с точки зрения ресурсов и процессов медицинского обеспечения. В этом случае по оси ординат использовался тот же ИПР, а по оси абсцисс – интегральный показатель ресурсов и процессов (ИПРП), источником сведений для которого являлись отчеты предприятий по типовой форме. Из отчетов выбирались данные о ресурсах здравпунктов, показателях медицинских осмотров, дефектах оказания экстренной и плановой медицинской помощи на этапах, санаторно-курортном лечении, мероприятиях по здоровому образу жизни (ЗОЖ). Все эти данные переводились в рейтинговые показатели, которые и образовывали ИПРП.

В отличие от предыдущей, данная матрица наглядно показывает соотношение рисков для здоровья и усилий предприятий компании по их предотвращению и коррекции через систему медицинского обеспечения.

Порядок применения матричного метода включает:

- получение структурированных отчетов предприятий с фиксированным перечнем показателей;
- внесение данных в базу данных для обработки при помощи оригинальной программы построения матриц;
- автоматическое преобразование показателей в балльные значения в соответствии с ранее заданными диапазонами;
- собственно построение матриц;
- оценка позиций предприятий, выбор проблемных объектов для углубленного анализа;
- построение траекторий проблемных предприятий по годам наблюдений;
- углубленный анализ отчетов предприятий, находящихся в «оранжевой» зоне, выявление причин неблагоприятной динамики;
- разработка мероприятий по адресному совершенствованию медицинского обеспечения.

Результаты и обсуждение

Разработанная методика была применена для анализа состояния здоровья и оценки системы

медицинского обеспечения на 49 предприятиях, расположенных во всех климатических зонах России и относящихся к нефтедобывающим, нефтеперерабатывающим предприятиям, сервисным и научным организациям, предприятиям сбыта нефтепродуктов с общей численностью работников более 120 тысяч человек. На этих предприятиях мониторинг проводился в течение трех лет. По данным анализа МРУ в разные годы число предприятий, находящихся в «зеленой» зоне (0–25 баллов), составляло 18–21, в «желтой» зоне (26–50 баллов) – 22–26, в «оранжевой» (51–75 баллов) – 6–8, в «красной» зоне (76–100 баллов) предприятий не было.

В МРУ в «зеленой» зоне состояло 5–7 предприятий, в «желтой» зоне – 35–39, в «оранжевой» – 6–8, в «красной» зоне предприятий также не было.

Особое внимание уделялось предприятиям, находящимся в «оранжевой» зоне. Всего за 3 года в «оранжевой» зоне МРУ было хотя бы однократно зарегистрировано 10 предприятий, в «оранжевой» зоне МРУ – 9 предприятий, при этом 4 нефтедобывающих предприятия – в «оранжевых» зонах обеих матриц.

На рис. 1 представлены некоторые типичные траектории. Так, предприятие 1 в течение всех лет остается на одной и той же позиции; предприятие 2 постепенно улучшало показатели, оставаясь на одном уровне рисков, предприятия 3 и 4 применили стратегию, приведшую к снижению рисков, и одновременно улучшили показатели здоровья; предприятие 5 демонстрирует неустойчивую динамику, а предприятие 6 – негативные тенденции.

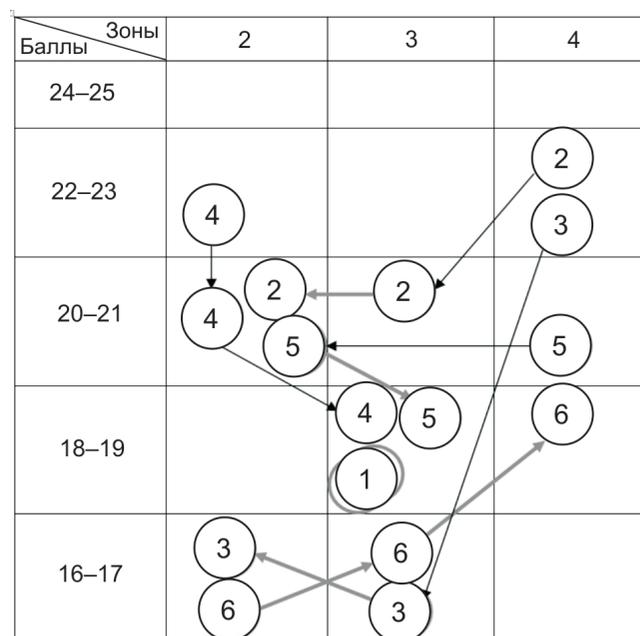


Рис. 1. Типичные траектории изменения состояния в координатах МРУ

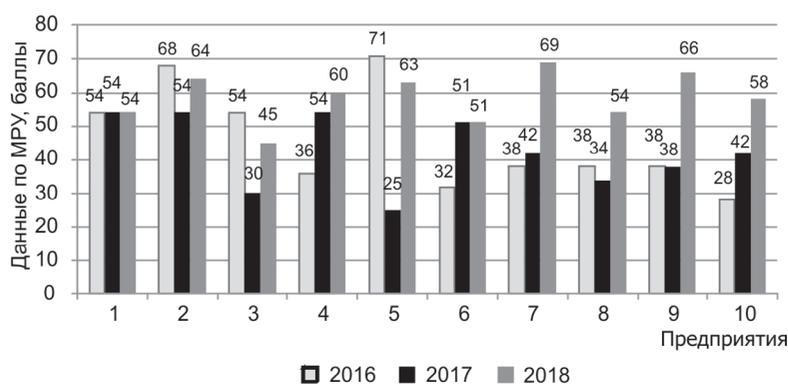


Рис. 2. Проблемные предприятия по данным МРУ

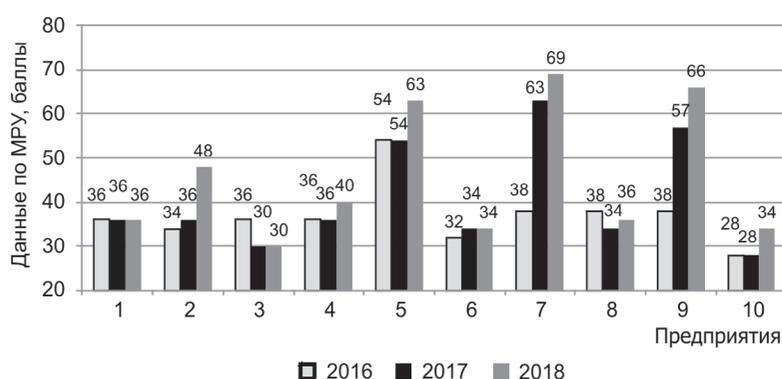


Рис. 3. Оценка ресурсно-процессного обеспечения проблемных предприятий на основе МПУ

Данные из матрицы МРУ по потенциально проблемным предприятиям, имеющим 51 балл и более, можно представить и в виде диаграммы (рис. 2).

Как видно из рис. 3, наибольшие признаки неблагополучия выявлены на предприятиях 5, 7, 9. При сравнении с рис. 2 видно, что эти же предприятия имеют наибольшие баллы на МРУ.

По каждому из них был проведен углубленный анализ. Первый этап включал построение МРУ и МПУ по этим предприятиям.

На втором этапе проводился аудит всех составляющих системы медицинского обеспечения, данные о которых также могли быть загружены из базы данных, включая сведения о кадровом составе здравпунктов, прохождения врачами и средним медицинским персоналом курсов усовершенствования и корпоративных телемедицинских тренингов, состояние материально-технической базы здравпунктов на соответствие корпоративным стандартам, наличие санитарного автомобиля и возможностей санитарной авиации, зафиксированных дефектов при оказании медицинской помощи и т.д. с последующей разработкой и реализацией плана коррекции выявленных недостатков.

Разработанная система в течение 3 лет используется в компании, насчитывающей несколько десятков предприятий, расположенных в различных климатических зонах и на территории 9 субъектов Федерации.

Построение матриц рисков для здоровья позволяет оперативно проводить мониторинг рисков на уровне предприятий и в этом отношении является новым методом оценки рисков с использованием ИТ-решений, направленным на интеграцию управления рисками для здоровья в ОСУР, а также способствует повышению качества отчетности по каждой категории рисков.

Внедрение матричного метода позволило кардинально ускорить процессы обработки информации о большом количестве объектов, что способствует оперативному принятию решений по конкретным предприятиям.

Выводы

1. Охрана здоровья работников нефтяной промышленности является актуальной проблемой ввиду широкого спектра рисков для здоровья различной природы, сопутствующих большинству профессий отрасли.

2. Территориальная разобщенность отдельных предприятий ввиду дивизиональной структуры крупных компаний, ведущих деятельность в различных, в том числе отдаленных, регионах, в сочетании с системой медицинского обеспечения, построенной на аутсорсинге медицинских услуг, объективно требуют инновационных подходов к методам координации, контроля и оценки качества медицинской помощи и ее результатов.

3. Одним из таких инструментов может быть подход, построенный на автоматизированной обработке данных о ключевых показателях заболеваемости и деятельности медицинской инфраструктуры, позволяющий анализировать большие объемы информации со многих объектов.

4. Применение матричного метода позволяет наглядно представить информацию, проводить пообъектный мониторинг деятельности компании в области охраны здоровья на основе интегральных показателей, идентифицировать проблемные ситуации и принимать адресные решения на основе углубленного анализа информации, содержащейся в отчетах предприятий.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 64.1.

Список литературы

1. Аристархов А.Л. Применение аутсорсинга в повышении конкурентоспособности нефтедобывающего предприятия // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Сер. Общественные науки. Экономика. 2007. № 4. С. 40–45.
Aristarkhov A.L. Application of outsourcing in increasing the competitiveness of an oil-producing enterprise // *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Ser. Obshchestvennye nauki. Ekonomika.* 2007. № 4. P. 40–45.
2. En-Lin Li Economic influence analysis of offshore outsourcing based on host country's view // *Int. J. of U- and E-Service, Sci. and Technol.* 2014. V. 7. № 3. P. 63–72.
3. Бушманов А.Ю., Калинина М.Ю., Кретов А.С. и др. Экономические аспекты проведения телемедицинских тренингов в условиях аутсорсинга медицинских услуг // Саратов. науч.-мед. журнал. 2016. Т. 12. № 4. С. 645–648.
Bushmanov A.Yu., Kalinina M.Yu., Kretov A.S. et al. Economic aspects of telemedicine training in the conditions of medical services outsourcing // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2016. V. 12. № 4. P. 645–648.
4. Кадыров Ф.Н., Хайруллина И.С. Аутсорсинг в здравоохранении. Ч. 1 // Менеджер здравоохранения. 2009. № 8. С. 58–65.
Kadyrov F.N., Khairullina I.S. Outsourcing in healthcare. P. 1 // *Menedzher zdravookhraneniya.* 2009. № 8. P. 58–65.
5. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 24.04.2020). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683.
The Labor Code of the Russian Federation from 30.12.2001 № 197-FZ (ed. from 24.06.2020). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683.
6. Гантмахер Ф.Р. Теория матриц. 5-е изд. М., 2004.
Gantmacher F.R. Theory of matrices. 5th ed. Moscow, 2004.
7. Богдавленский С.Б. Управление риском в социально-экономических системах. СПб., 2010.
Bogoyavlensky S.B. Risk management in socio-economic systems. St.-Petersburg, 2010.
8. Стандарт по управлению рисками нефтегазовой компании «Сахалин Энерджи Инвестмент Компани Лтд.». URL: <http://www.sakhalinenergy.ru/media/library/ru/forcontractors/procedures/Appendix%205%20-%20Risk%20Assessment%20Matrix%20Specification%20Rus.pdf> Risk management Standard of the Sakhalin energy investment company Ltd. URL: <http://www.sakhalinenergy.ru/media/library/ru/forcontractors/procedures/Appendix%205%20-%20Risk%20Assessment%20Matrix%20Specification%20Rus.pdf>.
9. Методика выявления, оценки и минимизации рисков в области промышленной безопасности, охраны труда и окружающей среды Газпром – ПХГ. М., 2011. URL: [https://ugs.gazprom.ru/d/textpage/6a/106/metodika-otsenki-riska-\(pkhg\)_novaya-redaktsiya.pdf](https://ugs.gazprom.ru/d/textpage/6a/106/metodika-otsenki-riska-(pkhg)_novaya-redaktsiya.pdf).
Methods of identification, assessment and minimization of risks in the field of industrial safety, labor protection and the environment Gazprom-UGS. Moscow, 2011. URL: [https://ugs.gazprom.ru/d/textpage/6a/106/metodika-otsenki-riska-\(pkhg\)_novaya-redaktsiya.pdf](https://ugs.gazprom.ru/d/textpage/6a/106/metodika-otsenki-riska-(pkhg)_novaya-redaktsiya.pdf)
10. ГОСТ 33433-2015. Безопасность функциональная. Управление рисками на железнодорожном транспорте. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200127759>.
GOST 33433-2015. Functional safety. Risk management in railway transport. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200127759>.
11. ГОСТ 12.0.003-2015. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. (Введен в действие приказом Росстандарта от 09.06.2016 г. № 602-ст). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200136071>.
GOST 12.0.003-2015. The interstate standard. Occupational safety standards system. Dangerous and harmful production factors. Classification. (Commissioned by Rosstandard order from 09.06.2016 № 602-st). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200136071>.
12. Орлов О.И., Мамонова Е.Ю., Леванов В.М. и др. Функциональный подход к группировке профессиональных рисков для здоровья // Авиакосм. и экол. мед. 2019. Т. 53. № 1. С. 48–54.
Orlov O.I., Mamonova E.Yu., Levanov V.M. et al. Functional approach to grouping occupational health risks // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2019. V. 53. № 1. P. 48–54.
13. Федеральный закон от 24.07.1998 № 125-ФЗ (ред. от 29.07.2017) «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19559.
The Federal Law from 24.07.1998 № 125-FZ (from 29.07.2017) «About obligatory social insurance from accidents on manufacture and occupational diseases». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19559.
14. Р2.2.1766-03.2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Руководство (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 24.06.2003). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130907/.
R2.2.1766-03.2.2. Occupational health. Guidelines for assessing occupational health risks for employees. Organizational and methodological bases, principles and evaluation criteria. Manual (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 24.06.2003). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130907/.
15. Постановление Госкомтруда СССР и Президиума ВЦСПС от 25-10-74 298П-22 (ред. от 29-05-91) «Об утверждении списка производств...» (Раздел IX. «Нефтяная и газовая промышленность»). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=20630>.
Resolution of the State Committee of Labor of the USSR and the Presidium of the VTSSPS of 25-10-74 298P-22 (ed.

from 29-05-91) «On approval of the list of productions...» (Section IX. «Oil and gas industry»). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=20630>.

Поступила 15.09.2020

USE OF THE RISK MANAGEMENT TECHNOLOGY IN EVALUATION OF HEALTH SERVICES FOR EMPLOYEES OF ENTERPRISES OF A LARGE OIL PRODUCING COMPANY

Orlov O.I.¹, Mamonova E.Yu.¹, Levanov V.M.^{1, 2}, Perevedentsev O.V.¹

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

²Privolzhsky Scientific-Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

Protection of personnel health is part and parcel of the corporate social policy adopted by oil producing companies with the divisional structure. The medical care system using

outsourcing needs a proficient control of its functioning. Since it incorporates dozens of objects, the control is workable only provided digital technologies are applied. We made choice of the infographic matrix to build up two matrices, i.e. one for health risk management and the other, for resources and processes management. Besides, we developed systems for quantitative risk evaluation, and to score key resources, processes, and medical personnel efficiency on 5-point scales. Weight coefficient was accepted for each factor. The technique has been implemented for health analysis and healthcare evaluation at 49 enterprises. Scrupulous attention was given to the enterprises within the orange zone (51-75 on the scale). Out of 9 to 10 enterprises that traveled in the zone over 3 years of monitoring, 4 were present in both matrices. Analysis of the reports provided guides to develop response measures suitable for specific enterprises. Health risk matrices can find application in a large number of enterprises for online information acquisition, problem identification and solving.

Key words: medical care system, petroleum industry, risk-oriented management in health care, risks to health, matrix technique, medical IT systems.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 90–98.

УДК 543.51: 615.074

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОРИСТЫХ ОБЪЕМНЫХ ПРОБООТБОРНИКОВ ДЛЯ ПРЯМОГО МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ

Левин Р.Е.¹, Шамраева М.А.¹, Ларина И.М.², Бормотов Д.С.¹, Пеков С.И.³, Шивалин А.С.¹, Силкин С.В.¹, Елиферов В.А.¹, Бочаров К.В.⁴, Николаев Е.Н.³, Попов И.А.¹

¹Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), г. Долгопрудный, Московская обл.

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

³Сколковский институт науки и технологий, Москва

⁴Обособленное структурное подразделение ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

E-mail: popov.ia@phystech.edu

В работе представлен метод экспресс-протеомного, метаболомного и липидомного исследования биологических образцов, полученных в полевых условиях при помощи объемных пористых пробоотборников, изготовленных из полипропилена. Использование пористых пробоотборников позволяет с легкостью собирать образцы с поверхности кожи (соскобы), слизистых, из биологических жидкостей, а также с поверхностей ран и других повреждений. Полученные пробы не требуют особых условий хранения, а сами пробоотборники отличаются малым объемом и массой. Они могут использоваться в задачах мониторинга состояния космонавтов до, во время и после полета с использованием одинаковых средств сбора биоматериала. Анализ образцов, собранных на пробоотборник, проводится методом прямой масс-спектрометрии, по технологии, близкой к уже известному методу dried blood spot. Однако использование объемных пористых пробоотборников позволяет расширить диапазон условий, при которых проводится ионизация молекул аналитов, в частности, диапазон значений прикладываемых напряжений, в котором сохраняется стабильность значений ионных токов, что повышает надежность процесса ионизации и расширяет набор классов анализируемых веществ.

Предложенный метод может быть использован для исследования соединений различных классов, в том числе белков, липидов, метаболитов как для систематического контроля состояния здоровья людей, находящихся в экстремальных условиях (спортсмены, космонавты), так и для исследования состояния пациентов в лечебных учреждениях.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, высушенная кровь, мониторинг здоровья, сбор биоматериала, хранение биоматериала.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 99–103.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-99-103

Развитие омиксных технологий в медицине и приход их в гравитационную физиологию привели к необходимости решения нескольких технологических задач, связанных с разработкой методов сбора, транспортировки и развития адекватных методов анализа образцов, собранных в полевых условиях. Гравитационная физиология и медицина поставила перед омиками (протеомикой, липидомикой, метаболомикой) задачи, обусловленные как характером собственных проблем, так и особенностями изучаемых субъектов. Так, контингент здоровых лиц со «штучной профессией» – космонавтов – требуется обследовать многократно и неинвазивно, используя в качестве биоматериала соскобы с поверхности кожи и слизистых, пробы физиологических жидкостей, в том числе мочи, слюны и капиллярной крови. Сбор образцов биоматериала следует организовать таким образом, чтобы во время космического полета космонавты смогли продолжать его самостоятельно, не обладая при этом специальными знаниями и опытом. Кроме того, вследствие трудностей и дороговизны грузопотока с Земли и на Землю пробоотборники должны иметь минимальные габаритно-весовые характеристики.

Следующий класс запросов, являющийся общим для космической и спортивной медицины, касается аналитической платформы для быстрого, воспроизводимого и максимально простого метода целевого анализа белков, метаболитов, липидов в биологическом образце, доставленном в лабораторию на адекватном носителе, с возможным достаточно большим концентрационным градиентом компонентов в составе образца. Речь идет о разработке простого и универсального метода сбора и хранения биологических образцов различной природы, а также об устранении из схемы анализа этапа пробоподготовки, что позволит ускорить процедуру

исследования, упростить ее и повысить количество анализируемых образцов.

Для решения этих задач, предпринята попытка разработки метода прямого масс-спектрометрического анализа биологических образцов с использованием пористых объемных пробоотборников.

Результаты отработки метода использования пористых объемных пробоотборников для прямого масс-спектрометрического анализа

Апробирована новая конструкция пробоотборников, позволяющая проводить отбор проб физиологических жидкостей, образцов с поверхности кожи (соскобы) и слизистых и их последующий анализ без сложной подготовки. Для этого образец наносится на пористый пробоотборник, представляющий собой стержень из очищенных и прессованных полимерных волокон (полипропилена низкой плотности). Нанесение анализа возможно путем «мазка» с анализируемой поверхности (кожи человека, слизистой оболочки, поверхности ткани при хирургическом вмешательстве) или смачивания в анализируемом растворе, нанесением капли анализируемой жидкости на пробоотборник для последующего высушивания и отправки в лабораторию с целью проведения анализа. При этом к условиям хранения не предъявляется специфических требований, в частности, соблюдения температурного режима. В наземных условиях возможна отправка образцов почтовыми службами в герметичных контейнерах.

В дальнейшем полученный образец исследуется с применением методов прямой масс-спектрометрии с помощью электрораспылительной ионизации образца непосредственно с поверхности пробоотборника (touch spray) [1–3]. Формирование электроспрея с предлагаемого пробоотборника осуществляется посредством подачи на него потока растворителя и постоянного высокого напряжения, в результате чего жидкость вытягивается из пробоотборника. На конце пробоотборника формируется конус Тейлора с последующей десольватацией и, в конечном счете образуются ионы анализируемых веществ.

В экспериментах ионный источник, находящийся при атмосферном давлении, был расположен на расстоянии 5–20 мм от входного интерфейса вакуумной системы масс-спектрометра. Для создания стабильного сигнала электроспрея без коронного разряда было приложено соответствующее напряжение (4,0–8,0 кВ). Растворитель поступал постоянно с помощью шприцевого насоса со скоростью 0,15–0,95 мл/ч, подавая непрерывный сигнал до истощения анализа.

Полученные экспериментальные зависимости полного ионного тока для растворителей и биологических образцов крови с использованием пористого ионного источника характеризуются большой стабильностью значений ионных токов для исследованных растворителей различного состава: смеси воды и метанола в соотношениях от 1:9 до 9:1; с добавлением 0,01, 0,1 и 1%-ной муравьиной кислоты; модельных растворов никотина с заданной концентрацией от 10 пг/мл до 100 нг/мл и образцов крови в широком диапазоне приложенных напряжений (от 4 до 8 кВ). Это позволило реализовать метод, позволяющий получить стабильный сигнал в течение длительного времени, что в свою очередь дает возможность обеспечить полноту анализа, в сравнении с «золотым стандартом» подобных методов анализа – *raref spray*, который характеризуется резким увеличением тока в данном диапазоне прикладываемых напряжений [4]. Увеличение тока приводит к возникновению коронного разряда (при напряжении более 4 кВ), который в свою очередь вызывает тление бумаги, ведет к неконтролируемым химическим реакциям с анализируемым веществом и искажению масс-спектра. Для экспериментальных зависимостей полного ионного тока образцов крови, высушенных в течение 24 ч (из смеси воды и метанола в соотношениях от 1:9 до 9:1, с добавлением 0,01, 0,1 и 1%-ной муравьиной кислоты), рассчитаны среднеквадратичные отклонения.

Поток растворителя экстрагирует молекулы анализа из пробоотборника с получением масс-спектра соединений. На рис. 1 проиллюстрировано распределение многозарядных ионов отдельных

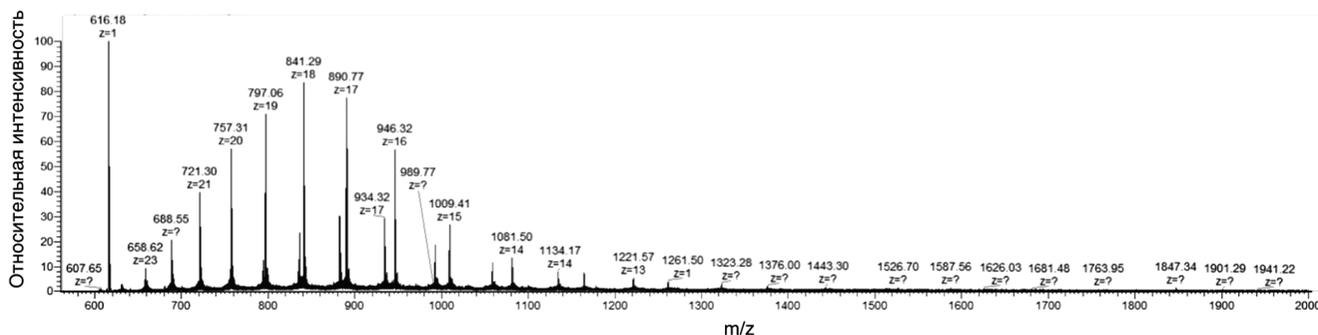
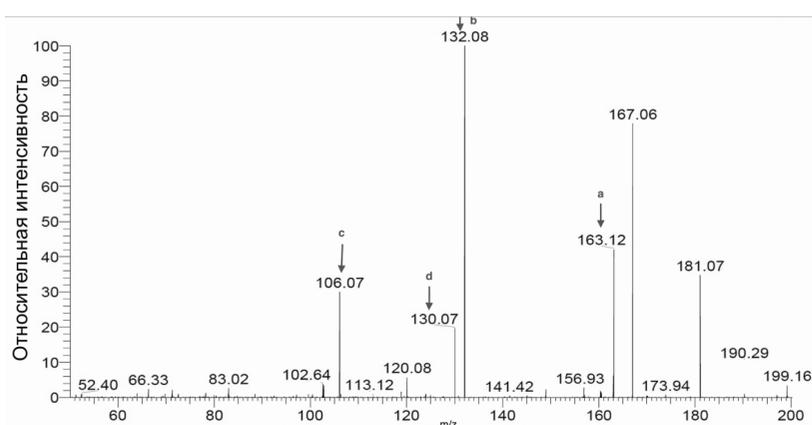
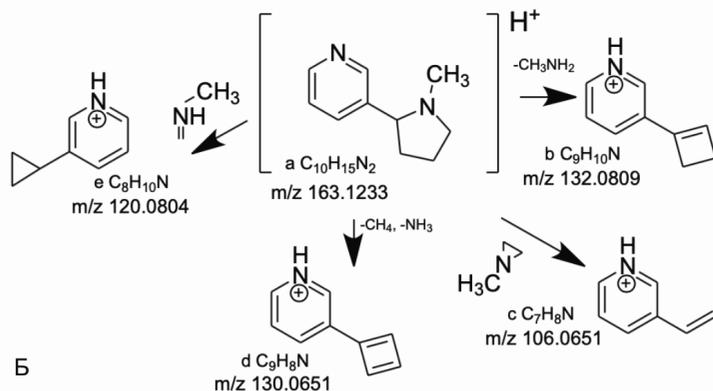


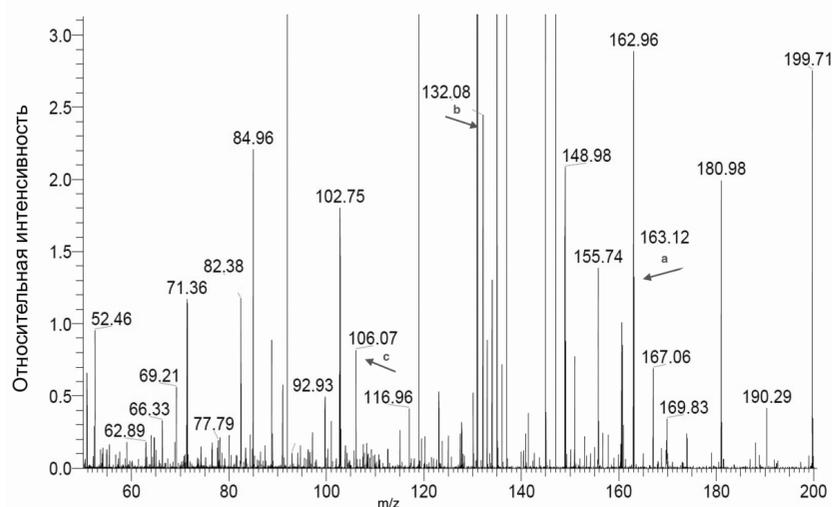
Рис. 1. Масс-спектрометрический профиль образца крови, полученный при помощи пористого пробоотборника сферической формы с использованием растворителя 90 % метанол, 10 % вода в режиме положительных ионов



A



Б



В

Рис. 2. Масс-спектры столкновительной диссоциации ионов никотина (Б), полученные с использованием пористого пробоотборника сферической формы, из модельного (А) раствора с концентрацией никотина 10 нг/мл и из крови курящего человека (В)

субъединиц гемоглобина, содержащихся в крови пациента. Варьированием экспериментальных параметров, в частности, с использованием различных растворителей возможно получение сигналов как белков, так и метаболитов и липидов, содержащихся в исследуемой биологической пробе.

Дополнительно был проведен эксперимент без предварительной пробоподготовки по определению никотина и котинина, являющегося метаболитом никотина, который в организме человека подвергается метаболизму с образованием нескольких дериватов. В экспериментах с модельными веществами и образцами крови курящего человека, высушенными в течение 24 ч в соответствии со стандартными требованиями при анализе DBS на paper spray, идентифицирован никотин с подтверждением структуры посредством масс-спектров столкновительной диссоциации наблюдаемых ионов (рис. 2, А, В).

Результаты и обсуждение

Только в последнее время методы прямой масс-спектрометрии, реализуемые при атмосферном давлении, стали доступны для практических аналитических приложений. Одним из решений, которое может способствовать скорейшему внедрению масс-спектрометрии в клиническую практику, является разработка методов, основанных на масс-спектрометрии с прямой ионизацией исследуемых образцов, не требующих сложных процедур подготовки проб.

Среди коллективов, работающих над развитием методов прямой масс-спектрометрии (tissue spray [5], leaf spray [6], touch spray [7], sponge spray [8] и др.), никто не использует комбинацию методов масс-спектрометрии сверх- и ультравысокого разрешения. Это связано не только с дороговизной и сложностью оборудования, но и со сложностью аналитических методов, необходимых для получения и обработки данных [9].

Одним из наиболее распространенных подходов, используемых для малоинвазивного мониторинга состояния организма, является dried blood spot (DBS) – анализ образца

крови, нанесенного на кусочек бумаги (обычно хроматографической) с последующим высушиванием [10]. Данный метод анализа получил распространение в скрининге патологий новорожденных, токсикологии, исследовании фармакокинетики и пр. Образец бумаги с высушенным пятном крови

транспортируется в обычных условиях без необходимости заморозки/охлаждения. Далее для анализа образца кровь элюируется подходящим растворителем или буфером для экстракции интересующих молекул, либо используется прием *raper spray* [11]. Чтобы избежать нанесения на бумагу жидкого образца, что неудобно в условиях невесомости, рассмотрена возможность использования объемного пористого пробоотборника (объемом и массой менее 1 см³ и 1 г), на поверхность которого можно наносить образцы и использовать его как пробоотборник с поверхности кожи, слизистых или ран, в том числе хирургических. Для этого достаточно провести пробоотборником по поверхности кожи или коснуться интересующего объекта. Преимуществом такого сбора образцов является не только простота, но и возможность многократного сбора, в частности, при анализе серий образцов для получения информации о метаболитах, выделяемых через кожу, содержащихся в биологических жидкостях и на слизистых оболочках, в локусах повреждения кожи.

Образцы не требуют специальных условий хранения и транспортировки, поэтому метод на основе предлагаемого пробоотборника может быть пригоден для сбора образцов в «полевых» условиях. При этом сохраняется общий принцип целевой масс-спектрометрии, а именно: таргетное исследование интересующих соединений разных классов (белков, липидов, метаболитов). Его можно выполнять с введением в состав образца (нанесением пипеткой на пробоотборник) меченых соединений в качестве внутреннего стандарта. Поверхность пробоотборника может быть модифицирована функциональными группами для повышения селективности к интересующим анализам, увеличения эффективности элюирования, увеличения количества ионов, обнаруживаемых масс-спектрометром.

Предложен вариант дальнейшего анализа проб при помощи прямого масс-спектрометрического анализа. Показано, что этот подход дает существенные преимущества над технологией *raper spray* вследствие того, что обеспечиваются большая стабильность условий экстракции за счет большего объема пробоотборника по сравнению с DBS, что увеличивает стабильность ионизации. В модельном эксперименте, в котором был идентифицирован никотин и котинин в крови курящего человека, было показано, что поток заряженных капель, попадающих в нагреваемый капилляр, характеризуется большей стабильностью, нежели *raper spray*. При этом капилляр является частью входного интерфейса вакуумной системы масс-спектрометра, с пористого одноразового пробоотборника со сферической формой рабочей поверхности, расположенный напротив входа в вакуумную систему масс-спектрометра. Среднеквадратичное отклонение полного ионного тока образцов крови составило 7 % против

16 %. В отличие от *raper spray* – предлагаемый пробоотборник не содержит гидроксильные группы в большом количестве, которые способны взаимодействовать с большим классом химических соединений, что снижает сложность элюирования.

В полученных масс-спектрах удалось зарегистрировать мажорные белки, в частности, гемоглобин, а также метаболиты в эксперименте с целью обнаружения никотина и его метаболита – котинина с подтверждением их структуры при помощи тандемной масс-спектрометрии. Разработанная технология может быть использована для профилирования тканей, в том числе во время хирургических операций (расширяя спектр возможностей уже существующих экспресс-методов масс-спектрометрического сопровождения хирургических операций) [3, 4, 12, 13].

Выводы

Метод прямого масс-спектрометрического профилирования биологических образцов с использованием пористых объемных пробоотборников может быть использован для исследования соединений различных классов, в том числе белков, липидов, метаболитов. Конструкция пробоотборника позволяет использовать его для систематического контроля состояния здоровья людей, находящихся в экстремальных условиях (спортсмены, космонавты), а также для исследования состояния пациентов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075-00337-20-02, проект № 0714-2020-0006) с использованием оборудования ЦКП ФИЦ ХФ им. Н.Н. Семенова РАН.

Список литературы

1. Bin Hua, Bo Zheng, Rickert D. et al. Direct coupling of solid phase microextraction with electrospray ionization mass spectrometry: A Case study for detection of ketamine in urine // *Analytica Chimica Acta*. V. 1075. 10 Oct. 2019. P. 112–116. DOI: 10.1016/j.aca.2019.05.044.
2. Lee Chuin Chen, Kentaro Yoshimura, Zhan Yu et al. Ambient imaging mass spectrometry by electrospray ionization using solid needle as sampling probe // *J. of Mass Spectrometry*. 14 Aug. 2009. DOI:10.1002/jms.1632.
3. Pirro V., Sero Llor R., Jarmusch A.K. et al. Analysis of human gliomas by swab touch spray-mass spectrometry: applications to intraoperative assessment of surgical margins and presence of oncometabolites // *Analyst*. Is. 21. 2017. DOI: 10.1039/c7an01334e.
4. Wang H., Manicke N.E., Yang Q. et al. Direct analysis of biological tissue by paper spray mass spectrometry // *Anal. Chem*. 2011. V. 83. P. 1197–1201. DOI:10.1021/ac103150a.

5. Yiping Wei, Liru Chen, Wei Zhou et al. Tissue spray ionization mass spectrometry for rapid recognition of human lung squamous cell carcinoma // *Scientific Rep.* 2015. V. 5. Art. 10077. DOI: 10.1038/srep10077.

6. Freund D.M., Sammons K.A., Makunga N.P. et al. Leaf spray mass spectrometry: a rapid ambient ionization technique to directly assess metabolites from plant tissues // *Vis. Exp.* 2018. Jun. 21. V. 136. Art. 57949. DOI: 10.3791/57949.

7. Kerian K.S., Jarmusch A.K., Cooks R.G. Touch spray mass spectrometry for in situ analysis of complex samples // *Anal. Chem. Analyst.* 2014. Jun. 7. V. 139. № 11. P. 2714–1720. DOI: 10.1039/c4an00548a.

8. Hecht M., Evard H., Takkis K. et al. Sponge spray – reaching new dimensions of direct sampling and analysis by MS // *Anal. Chem.* 2017. V. 89. № 21. P. 11592–11597. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b02957.

9. Zhvansky E.S., Sorokin A.A., Pekov S.I. et al. Unified representation of high- and low-resolution spectra to facilitate application of mass spectrometric techniques in clinical practice // *Clin. Mass Spectrometry.* V. 12. Apr. 2019. P. 37–46. DOI: 10.1016/j.clinms.2019.03.004.

10. Yannell K.E., Kesely K.R., Chien H.D. et al. Comparison of paper spray mass spectrometry analysis of dried blood spots from devices used for in-field collection of clinical samples // *Anal. and Bioanal. Chem.* 2017. V. 409. P. 121–131.

11. Yue Ren, He Wang, Jiangjiang Liu et al. Analysis of biological samples using paper spray mass spectrometry: an investigation of impacts by the substrates, solvents and elution methods // *Chromatographia.* 2013. Oct. 1. V. 76. № 19–20. P. 1339–1346. DOI: 10.1007/s10337-013-2458-y.

12. Pekov S.I., Eliferov V.A., Sorokin A.A. et al. Inline cartridge extraction for rapid brain tumor tissue identification by molecular profiling // *Scientific Rep.* 2019. V. 9. Art. 18960. DOI: 10.1038/s41598-019-55597-7.

13. If D.R., Eberlin L.S. Ambient ionization mass spectrometry for cancer diagnosis and surgical margin evaluation // *Clin. Chem.* 2016. V. 62. Is. 1. 1 Jan. P. 111–123. DOI: 10.1373/clinchem.2014.237172.

Поступила 08.11.2020

THE DEVELOPMENT OF A METHOD FOR DIRECT MASS SPECTROMETRIC ANALYSIS OF BIOLOGICAL SAMPLES USING POROUS SAMPLERS

Levin R.E.¹, Shamraeva M.A.¹, Larina I.M.², Bormotov D.S.¹, Pekov S.I.³, Shivalin A.S.¹, Silkin S.V.¹, Eliferov V.A.¹, Bocharov K.V.⁴, Nikolaev E.N.³, Popov I.A.¹

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Moscow region

²Institute of Biomedical Problems RAS, Moscow

³Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow

⁴Semenov Federal Center of Chemical Physics of RAS, Moscow

The paper presents a method for rapid multi-omics investigation of biological samples using polypropylene bulk porous samplers. The use of porous samplers makes it easy to collect samples from the surface of the skin, mucous membranes, and biological fluids even in a field, and the surfaces of wounds and injuries. Collected samples do not require special storage conditions, and the samplers are lightweight and very compact. They can be used to monitor the condition of cosmonauts before, during, and after the spaceflight with the same sample collection method. The analysis of biomaterial applied to the sampler is performed using direct mass spectrometry methods, similar to the dried blood spot technique that is already used in clinical practice. However, bulk porous samplers allow expanding the range of analytes ionization conditions, which increases the stability and reliability of the ionization process, which expands the variety of analyzed molecules. The proposed method can be used to study compounds of various classes, including proteins, lipids, and metabolites, to systematically monitor the status of people in extreme conditions (athletes, astronauts), or to study the condition of patients in the clinic.

Key words: mass spectrometry; dried blood spot; health monitoring; biomaterial sampling; biomaterial storage

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 1. P. 99–103.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Рецензируемый научно-практический журнал «Авиакосмическая и экологическая медицина» принимает экспериментальные и теоретические работы отечественных и зарубежных авторов по актуальным проблемам авиационной, космической, морской, водолазной, спортивной и экологической физиологии и медицины. Основные рубрики журнала: «Обзоры», «Экспериментальные и общетеоретические исследования», «Клинические исследования», «Методики», «Краткие сообщения», «Дискуссии», «Письма в редакцию», «Рецензии», «Из истории космической биологии и авиакосмической медицины», «Хроника и информация», «Лекции». Издание осуществляется на безгонорарной основе.

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, рекомендованных для опубликования материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Представление рукописей

Электронная версия статьи и сопроводительные документы присылаются по электронной почте на адрес: **e-mail: arhiv@imbp.ru**.

Статья должна сопровождаться сканом официального направления от учреждения, в котором она была подготовлена. На отдельном листе представляются: название статьи, сведения об авторах (Ф.И.О., организация, телефоны и e-mail для контактов), подписи всех авторов статьи. Скан этого документа направляется по электронной почте вместе с сопроводительным письмом и статьей. При наличии соавторов из зарубежных стран необходимо иметь подтверждение о согласии их на публикацию статьи.

Датой поступления считается дата получения редакцией рукописи. Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через месяц в виде исправленной электронной версии с выделением внесенных изменений и приложением ответа авторов рецензенту текста. Статьи, не возвращенные в редакцию в течение одного месяца, снимаются с редакционного учета. Решение об одобрении или отклонении представленной в редакцию статьи принимается редакционной коллегией и является окончательным. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы.

Объем рукописей

Объем передовых, обзорных, проблемных, итоговых и дискуссионных статей не должен превышать 25 страниц, экспериментальных и общетеоретических исследований – 15 страниц (включая иллюстрации, таблицы, реферат и список литературы); объем рецензий, кратких сообщений и других материалов – не более 5 страниц.

Оформление рукописей

Статья должна включать титульные данные, реферат, ключевые слова, разделы: введение (без заголовка) с формулировкой цели исследования, **методика** (методы исследования и способы статистической обработки), **результаты и обсуждение, выводы**. В конце статьи приводится **список литературы**.

1. **Титульные данные:** индекс УДК, заглавие, фамилии авторов и инициалы, полное название учреждения, город, e-mail автора (с которым следует вести переписку). Если авторов несколько и они из разных учреждений, то у каждой фамилии и учреждения ставится соответствующий индекс. Далее необходимо указать **место работы авторов статьи на английском языке**.

Образец представления титульных данных:

УДК 612.085.4

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Иванов И.С., Петров В.С., Сидоров Б.В.

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

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

E-mail: ivanov@mail.ru

УДК 591.392

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Симонов С.Э.¹, Мамонтов Л.А.²

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

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

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

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

E-mail: simonov@mail.ru

2. **Реферат.** Реферат, объемом не более 250 слов, должен обеспечить понимание главных положений статьи. Рекомендуется составление реферата по следующей схеме: тема, характер и цель работы, объекты исследований, методики, основные теоретические и экспериментальные результаты. Реферат переводится на английский язык в редакции.

3. **Ключевые слова:** не более 7.

4. **Текст.** Статья должна быть напечатана на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman, Arial илиTahoma 12 кегля через полтора интервала. Поля пронумерованных страниц должны быть: верхнее и нижнее – 2 см, левое – 3 см, правое – 1,5 см. Сохранять статью необходимо как документ Word 97-2003, с расширением *.doc.

5. **Единицы измерения и сокращения.** При выборе единиц измерения рекомендуется придерживаться международной системы единиц СИ.

В тексте допускается сокращение часто встречающихся терминов и понятий по начальным буквам входящих в них слов, если при первом упоминании приведено полное название. После числовых значений единицы измерения сокращаются (1 нед, 1 сут, 1 ч, 1 мин, 1 с и т.п.).

6. **Рисунки.** Количество рисунков в статье не должно превышать 5. Рисунки, представленные на электронных носителях в черно-белом изображении, должны быть в виде файлов программы, в которой они были созданы (Excel, Statistica и т.п.) или сохранены с расширением *.emf, *.wmf; либо в формате TIFF (расширение *.tiff) или JPEG (расширение *.jpeg), с разрешением не менее 300 dpi. Цифровые и текстовые обозначения делаются нежирным шрифтом Arial или Tahoma, крупно и четко. В комбинациях рисунков каждый из них обозначается прописными буквами (А, Б, В, Г) в левом нижнем углу.

В подрисуночных подписях приводятся: номер рисунка, его название и при необходимости – примечание, а также обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (если они не нанесены на рисунок). В комбинации рисунков подрисуночная подпись должна включать общее название и далее после двоеточия определения рисунков под буквами (А, Б, В, Г). В подписях к микрофотографиям указывают метод окраски и увеличение.

При использовании иллюстраций других авторов (из журналов или сайтов) необходимо иметь разрешение на их публикацию.

7. **Таблицы.** Сверху справа необходимо указать номер таблицы. Ниже дается ее название. Дублирование данных в тексте, таблицах и на рисунках недопустимо. Если таблица или рисунок один, то номер не присваивается.

8. **Формулы** необходимо составлять с помощью конструктора формул программы Word или специально предназначенной для этого программы (MathType). Формулы нумеруются арабскими цифрами. Номер формулы заключается в круглые скобки и ставится у правого края. Желательно нумеровать лишь те формулы, на которые имеются ссылки.

9. **Выводы**, если их несколько, представляются по пунктам. Выводы статьи не должны оформляться в виде заключения и содержать ссылки на литературные источники.

10. **Список литературы** составляется путем сквозной нумерации цитируемых источников в соответствии с порядком упоминания их в тексте. Ссылки в тексте на цитируемую литературу даются в квадратных скобках. В оригинальных статьях цитируется не более 20 источников, в передовых статьях и обзорах литературы – не более 50. Ссылки на публикации авторов статьи (самоцитирование) не должны превышать 15 % источников.

Библиографическое описание периодических изданий: фамилии и инициалы авторов, полное название статьи, стандартное сокращенное название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы. Для книг: название книги, место издания, издательство, год издания.

Допускается ссылка на интернет-ресурсы. В список литературы не могут быть включены рукописи, научные отчеты, патенты на изобретения.

Учитывая требования международных систем (таких как Web of Science и Scopus) в списке литературы под источником на русском языке помещается его библиографическая ссылка, имеющая следующую структуру: авторы (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате.

Примеры исключений при транслитерации: Kazan, Kharkov, Nalchik, Perm, Ryazan, Tver, Yaroslavl etc (опускается символ мягкого знака); Moscow (не Moskva) Rostov-on-Don (не Rostov-na-Donu), St. Petersburg (не Sankt-Peterburg), Yekaterinburg (не Ekaterinburg).

Образец представления списка литературы:

1. *Афонин Б.В., Носков В.Б., Поляков В.В.* Состояние пищеварительной системы в условиях длительного космического полета // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 5. С. 53–59.

Afonin B.V., Noskov V.B., Polyakov V.V. The state of the digestive organs during long-term spaceflight // Fiziologiya cheloveka. 2003. V. 29. № 5. P. 53.

2. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. М., 1999.

Sherlock Sh., Dooley G. Diseases of the liver and biliary system. Moscow, 1999.

3. *Виноходова А.Г., Быстрицкая А.Ф., Смирнова Т.М.* Способность к психической саморегуляции как фактор устойчивости к стрессу в экстремальных условиях космического полета // Авиакосм. и экол. мед. 2005. Т. 39. № 5. С. 14–18.

Vinokhodova A.G., Bystritskaya A.F., Smirnova T.M. Ability to control own psyche as a factor of stress tolerance in the extreme conditions of space flight // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2005. V. 39. № 5. P. 14–18.

Работы на кириллице можно автоматически транслитерировать на сайте translit.ru, выбирая стандарт BSI (British Standards Institution). Переводчик Google позволяет перевести описание источника.

Образец представления списка иностранной литературы:

1. *Berger M., Gerstenbrand F., Burlatchkova N.S. et al.* Eye-head-arm coordination and spinal reflexes in weightlessness // Health from Space Res. Ed. ASM. Wien, 1992. P. 19–135.

2. *Gallash E., Kozlovskaya I.B.* Vibrographic signs of autonomous muscle tone studied in longterm space mission // Acta Astronaut. 1998. V. 43. № 3–6. P. 101–106.

3. *Gitelson J.I., Lisovsky G.M., MacElroy R.D.* Manmade closed ecological systems. Taylor & Francis Group. London; N.Y., 2003.

Образец представления ссылки на интернет-ресурсы:

1. *Анисимов В.Н.* Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. [Электронный ресурс]. СПб., 2007. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/Farma/Melatonin/melatonin.html>.

Anisimov V.N. Melatonin: a role in an organism, use in clinic. [Electronic resource]. St. Petersburg, 2007. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/Farma/Melatonin/melatonin.html>.

2. *Сазонов В.Ф.* Гипоталамус. [Электронный ресурс]. URL: kineziolog.bodhy.ru [сайт]. URL: <http://kineziolog.bodhy.ru/content/gipotalamus>.

Sazonov V.F. Hypothalamus [Electronic resource]. URL: kineziolog.bodhy.ru [website]. URL: <http://kineziolog.bodhy.ru/content/gipotalamus>.

Биоэтика

В статьях, описывающих результаты исследований на человеке и на животных должны быть ссылки на одобрительное решение локальных (институтских) комиссий (комитетов) по биомедицинской этике с указанием даты и номера протокола. При проведении исследований с участием людей от каждого из них должно быть получено добровольное Информированное согласие, подписанное после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Редакционная этика

Представление в редакцию работ, которые уже опубликованы в других изданиях или посланы для публикации в другие издательства, не допускается. Статьи, принятые редакцией, не могут быть опубликованы

в других изданиях без письменного разрешения издателя журнала «Авиакосмическая и экологическая медицина». Редакция не несет ответственность за достоверность данных, представленных в статье.

Справки

Справки по всем вопросам, связанным с публикацией статей, можно получить у ответственного секретаря, заведующей делопроизводством журнала и в общем отделе редакции.

Контактная информация:

Заведующая делопроизводством журнала: тел., факс: **8(499)195-65-12**, Муромцева Татьяна Салеховна, e-mail: **arhiv@imbp.ru**.

Общий отдел редакции: тел. 8(499)195-68-74, e-mail: library@imbp.ru.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет
с юбилейными датами сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН:

Бенгина Виктора Владимировича

Дрогову Юлию Игоревну

Ильясова Фаниля Гареевича

Кондратьеву Наталью Михайловну

Коряка Юрия Андреевича

Кукобу Татьяну Борисовну

Мухамедиеву Лану Низамовну

Стародубцева Владимира Ивановича

Триколкина Владимира Ивановича

Усова Виталия Михайловича

Фунтову Ирину Исаевну

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!