ABUAKOCMUЧЕСКАЯ 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

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 Микаі Сh., М.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 АНРК (Казахстан)
Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)
Gharib C., Ph.D., professor (France)
Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

2021 T. 55 Nº 4

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1967 ГОДУ

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

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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

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

- \odot 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 19.07.2021 Подписано в печать 30.07.2021 Формат 60 × 84 1/8 Гарнитура Таhoma Печать офсетная Усл. печ. л. 11,63 Тираж 150 экз Заказ № ...

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

Содержание Contents

Обзоры Reviews

Голубкова М.А., Огнева И.В. Некоторые **5** аспекты роли фосфорилирования в регуляции подвижности сперматозоидов в условиях невесомости

5 Golubkova M.A., Ogneva I.V. Some aspects of the role of phosphorilation in regulation of spermatozoa motility in microgravity

Богомолов В.В., Поляков А.В., Ковачевич И.В., Репенкова Л.Г., Бундина М.В. Совершенствование средств оказания медицинской помощи при нарушениях функции органов пищеварительной системы в условиях космического полета

16 Bogomolov V.V., Polyakov A.V., Kovachevich I.V., Repenkova L.G., Bundina M.V. Improvement of medical supplies to help with disorders of the digestive system function during space mission

Поляков А.В., Бубеев Ю.А., Усов В.М., 23 Владимирский Б.М., Лахин О.И. Методология построения концептуальных схем распространения эпидемии COVID-19 для принятия решений о рисках инфицирования

23 Polyakov A.V., Bubeev Yu.A., Usov V.M., Vladimirsky B.M., Lakhin O.I. Methodology of constructing the conceptual COVID-19 spreading models to draw conclusions regarding the infection risks

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Макаров И.А., Богомолов В.В., Воронков Ю.И., **36** Алферова И.В., Криволапов В.В., Хорошева Е.Г., Аникеев Д.А. ОКТ-диагностика отека зрительного нерва в космическом полете. Анализ толщины перипапиллярной сетчатки

36 Makarov I.A., Bogomolov V.V., Voronkov Yu.I., Alferova I.V., Krivolapov V.V., Khorosheva E.G., Anikeev D.A. OCT-diagnostics of the ocular nerve edema in space flight: analysis of the peripapillary retinal thickness

Лысова Н.Ю., Фомина Е.В., Киреев К.С., **45** Гришин А.П. Влияние длительных космических полетов на биомеханические характеристики локомоций с дополнительной моторной задачей

45 Lysova N.Yu., Fomina E.V., Kireev K.S., Grishin A.P. Effect of long-term space missions on the biomechanical characteristics of locomotions with an additional motor task

Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Фомина М.Е., **51** Микуева В.С. Анализ хронической заболеваемости пилотов гражданской авиации

51 Bukhtiyarov I.V., Zibarev E.V., Fomina M.E., Mikueva V.S. Analysis of the long-term sickness rate among airline pilots

Еськов К.Н. Роль инструментального поведения операторов в реализации групповой взаимосвязанной деятельности

Eskov K.N. Role of the instrumental behavior of operators in implementation of the team interrelated work

Альхаддур А., Машкина Е.В. Влияние растительных экстрактов на уровень свободнорадикальных процессов в клетках человека

67 Alkhaddour A., Mashkina E.V. Effect of plant extracts on the level of free-radical processes in human cells

Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., **73** Яснецов В.В. Действие двух новых трипептидов на уровне гиппокампа у крыс

73 Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V. Effect of two new tripeptides on the hippocampus level in rats

Арокина Н.К. Особенности восстановления **78** работы сердца и дыхания у крыс при выходе из глубокой гипотермии в процессе саморазогревания и при внешнем согревании

78 Arokina N.K. Recovery of rat's heart and respiration functioning during emergence from deep hypothermia in the process of self-heating and with an external heater

Митрикас В.Г., Хорошева Е.Г. Длительная **86** эксплуатация дозиметрической аппаратуры «Пилле» на борту МКС

86 *Mitrikas V.G., Khorosheva E.G.* Long-term operation of dosimetry facility «Pille» onboard the ISS

Кудрявцева Н.С., Сорокин А.Е. Предварительная оценка комбинированных затрат на разработку и испытания высоконадежных физико-химических систем жизнеобеспечения для полетов в дальний космос с учетом отказов по общим причинам

91 Kudryavtseva N.S., Sorokin A.E. Preliminary estimation of combined expenses on research and development of high-reliability physico-chemical life support systems for remote space missions with regard to common cause failures

ОБЗОРЫ

УДК 577.15

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РОЛИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В УСЛОВИЯХ НЕВЕСОМОСТИ

Голубкова М.А.¹, Огнева И.В.^{1, 2}

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

E-mail: iogneva@yandex.ru

В обзоре рассмотрены механизмы регуляции двигательной активности сперматозоидов. Приведены данные о роли ферментов, обеспечивающих фосфорилирование аксонемных белков, действии разнообразных ингибиторов на двигательную активность сперматозоидов различных животных. Представлены результаты исследования подвижности сперматозоидов в условиях реальной и моделируемой микрогравитации.

Ключевые слова: микрогравитация, сперматозоид, цитоскелет, клеточная подвижность, фосфорилирование. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 4. С. 5–15.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-5-15

Аксонема — структура, обеспечивающая движение хвоста сперматозоида

Сперматозоиды – мужские гаметы, характерной особенностью которых в большинстве случаев является способность к прогрессивной подвижности. Морфологической структурой, обеспечивающей двигательную активность сперматозоидов, является жгутик. Основной составной частью жгутика служит аксонема - структура цитоскелета, состоящая из 9 дублетов гетеродимерных тубулиновых микротрубочек А и В, и аппарата центральной пары (структура $9 \times 2 + 2$), в основании которой расположено базальное тельце [1]. В проксимальной части хвоста сперматозоида аксонема окружена митохондриями, а в основной – волокнистой оболочкой, состоящей из нескольких кератиноподобных белков и имеющей вид двух продольных тяжей, соединенных кольцевыми ребрами [2-4]. Помимо собственной части структура волокнистой оболочки включает участки гликолитических ферментов, белки семейства AKAPs (A-kinase anchoring proteins), способствующие закреплению звеньев сигнальных каскадов и некоторые другие элементы. Подобный состав интегрированных компонентов предполагает, что волокнистая оболочка не только придает аксонеме жесткость, но и обеспечивает пространственную организацию ключевых регуляторов, участвующих в модуляции подвижности сперматозоидов [5].

Между митохондриями и аксонемой в проксимальной части хвоста и между волокнистой оболочкой и аксонемой в основной части хвоста сперматозоида расположены колонны внешних плотных волокон, прикрепленные снаружи к каждому из дублетов периферических микротрубочек [6]. Установлено, что состав внешних плотных волокон имеет перекрестные элементы с составом волокнистой оболочки и что внешние плотные волокна также состоят из большого количества промежуточных белков, несколько схожих с кератинами [3, 4]. Существует мнение, что внешние плотные волокна могут участвовать в формировании изгиба в сперматозоидах млекопитающих, поскольку базальное тельце, предположительно необходимое для этого у жгутиконосных клеток (в качестве соединительного элемента, обеспечивающего прочное сцепление микротрубочек относительно друг друга), у млекопитающих разлагается в процессе спермиогенеза [6, 7]. Внешние плотные волокна отсутствуют у простейших и в основном описаны в жгутиках сперматозоидов млекопитающих. Тем не менее они идентифицированы в сперматозоидах некоторых беспозвоночных, что позволяет предположить и в этом случае их возможную роль в генерации изгиба и последующем движении [1, 8, 9].

В соединении соседних дублетов микротрубочек между собой участвуют нексиновые звенья, каждое из которых состоит из опорной пластинки, прикрепленной к микротрубочке А со стороны центра аксонемы и линкерного участка, простирающегося от указанной опорной пластинки до микротрубочки В соседнего дублета. Кроме того, нексиновые звенья имеют участки, взаимодействующие с аппаратами радиальных спиц, отходящими от периферических микротрубочек к центральной паре, и участки, непосредственно связанные с внутренними и внешними динеиновыми ручками [10]. Последние служат молекулярными моторами, использующими

энергию гидролиза АТР для обеспечения движения жгутика: расщепляя АТР, динеин, отходящий от микротрубочки А, «шагает» по микротрубочке В соседнего дублета по направлению от (+) к (-) концу, а сопротивление, возникающее в этот момент вследствие прочного скрепления дублетов микротрубочек соединительными элементами, приводит к изгибу жгутика [1, 11, 12]. Компоненты создания упомянутого сопротивления, необходимого для возникновения изгибающего момента и формирования волнообразного движения, как уже отмечалось, могут отличаться у млекопитающих и более низших животных.

В целом существование связей между нексиновыми звеньями и динеиновыми ручками предполагает, что нексиновые звенья не только обеспечивают прочную круговую конфигурацию микротрубочек, но и могут участвовать в регуляции переключения режимов работы жгутика, образуя так называемый нексин-динеин-регуляторный комплекс и опосредуя передачу сигнала между аппаратом центральная пара/радиальная спица и динеиновыми ручками [10, 13–15].

Можно также предполагать, что в описанной передаче сигнала и, следовательно, в регуляции активности динеина могут участвовать фосфатазы и киназы, обнаруживаемые в районе центральной пары, радиальных спиц и периферических дублетов микротрубочек [16]. В частности, продемонстрировано, что фосфорилирование субъединицы внутренней ручки динеина I1 жгутика *Chlamydomonas* посредством сАМР-зависимой киназы ингибирует активность динеина, а дефосфорилирование этой же субъединицы динеина с помощью фосфатазы типа 1, напротив, приводит к его активации [17, 18].

Однако конечные эффекты фосфорилирования и дефосфорилирования в случае сперматозоидов животных могут отличаться от таковых у жгутиков простейших *Chlamydomonas*. Например, показано, что у асцидии (оболочник) фосфорилирование внутренних ручек динеина приводит к повышению активности белка и коррелирует с увеличением двигательной активности сперматозоидов [19].

Интересно, что фосфорилирование легких цепей внешних ручек динеина также отмечается в процессе приобретения сперматозоидами подвижности [19, 20]. В сперматозоидах лососевых рыб регулятором фосфорилирования легких цепей внешних ручек динеина, вероятно, является связка — сАМР-зависимая киназа/протеинфосфатаза типа 2A [21]. Также существует предположение, что в регуляции активности сАМР-зависимой киназы, фосфорилирующей внешние ручки динеина, может участвовать кальций-зависимая фосфатаза [21].

Несмотря на то что процесс формирования жгутиковой волны и переключение режимов подвижности жгутиконосных клеток все еще изучается, в

экспериментах с *Chlamydomonas* удалось установить, что внутренние ручки динеина, по всей видимости, ответственны за формирование изгиба жгутиков, в то время как внешние ручки, вероятно, участвуют в регуляции частоты биений жгутиков [22]. Результаты исследований сперматозоидов морского ежа коррелируют с данными по *Chlamydomonas* и свидетельствуют о том, что для инициации движения сперматозоидов нужны лишь внутренние динеиновые ручки, поскольку характер движения клеток, лишенных внешних ручек динеина, становится аномальным и характеризуется сниженной частотой биения жгутика [23].

Кроме описанных компонентов, среди составляющих аксонемального аппарата также различают Са²⁺-связывающие белки: кальмодулин, обнаруживаемый в качестве элемента центральной пары, радиальных спиц и периферических микротрубочек, и калаксин, локализующийся в районе внешних ручек динеина и связывающийся с ними при повышении концентрации кальция [16, 24]. Полагают, что калаксин является потенциальным Са²⁺-зависимым модулятором активности внешних динеиновых ручек [24].

Таким образом, несмотря на то что данные о строении и функционировании аксонемы, полученные на клетках простейших, возможно экстраполировать на сперматозоиды многоклеточных ввиду высокой степени консервативности механизма работы аксонемы и ее белкового состава [8], при анализе ответа сперматозоидов на динамично меняющиеся условия среды необходимо учитывать существование возможных различий как в составе ферментов — регуляторов движения, так и некоторые отличия строения самой аксонемы.

Фосфорилирование белков аксонемы способ регуляции двигательной активности сперматозоидов

Регуляторы фосфорилирования участвуют в передаче сигнала и способны модулировать активность белков-субстратов, индуцируя или ингибируя их работу, а само фосфорилирование является одним из самых распространенных видов посттрансляционных модификаций и описано у различных организмов от прокариот до эукариот [25].

Список аминокислотных остатков, по которым происходит фосфорилирование белков у прокариот, достаточно разнообразен [26]. В основном используется двухкомпонентная система передачи сигнала внутри клетки: сначала происходит аутофосфорилирование рецепторной гистидиновой киназы, а потом перенос этого остатка фосфорной кислоты на аспартат белка-мишени [27].

У эукариот преобладает фосфорилирование по серину, треонину и тирозину, но имеет место и фосфорилирование таких «неканонических»

аминокислот, как гистидин, аргинин, цистеин, лизин, глутамат и аспартат [28]. Однако данных по регуляторам фосфорилирования большинства упомянутых «неканонических» аминокислот недостаточно и в литературе удалось найти информацию лишь по регуляторам фосфорилирования по гистидину. Например, обнаружено, что гистидиновая фосфатаза PHPT1 (phosphohistidine phosphatase 1) совместно с гистидиновой киназой NDPK-B (nucleoside diphosphate kinase B) участвует в регуляции работы ионных каналов иммунных клеток [29, 30]. Кроме того, выявлено участие фосфатазы PHPT1 в образовании ламеллоподий в клетках гепатокарциномы, а также присутствие PHPT1 в предшественниках зрелых сперматозоидов человека и мыши [31, 32].

Состав и значимость регуляторов фосфорилирования, участвующих в инициации и поддержании двигательной активности сперматозоидов, до сих пор остаются малоизученным вопросом, для ответа на который чаще всего применяют ингибиторный анализ.

Фосфорилирование/дефосфорилирование аминокислотных остатков серина и треонина Протеинкиназа А (РКА)

Протеинкиназа A (protein kinase A – PKA; cAMP-dependent) является одной из самых вездесущих киназ и описана в сперматозоидах широкого круга организмов – от асцидий и морских ежей до человека [19, 20, 33].

В сперматозоидах в неактивном состоянии РКА существует в виде тетрамерного комплекса, состоящего из 2 регуляторных субъединиц RIIa или RIIB и 2 каталитических субъединиц Са2, причем каталитическая субъединица Са2 характерна только для сперматозоидов [33, 34]. Регуляторные субъединицы содержат участки, взаимодействующие с молекулами сАМР, и участки, взаимодействующие с АКАРѕ [35, 36]. Местом локализации протеинкиназы А, обнаруживаемой вдоль хвостов сперматозоидов, вероятно, служит аксонема, в которой, как полагают, РКА может быть сосредоточена в районе центральной пары и периферических дублетов микротрубочек [16]. При этом замечено, что блокировка связывания между РКА и АКАРѕ нарушает транслокацию РКА, которая осуществляется вдоль жгутика сперматозоида в процессе капацитации, и поскольку следствием отсутствия указанной транслокации РКА является снижение фосфорилирования субстратов киназы, полагают, что АКАРопосредованная транслокация необходима для адекватного функционирования сигнальных каскадов, в которых задействована РКА в конкретный момент времени [35].

Нокаут специфической для сперматозоидов каталитической субъединицы Ca2 у мышей приводит к бесплодности самцов и не влияет на фертильность

самок, гетерозиготные самцы также фертильны. Сперматозоиды гомозиготных самцов имеют сниженную амплитуду биения жгутика и не способны к нормальному прогрессивному движению [37].

Среди субстратов РКА можно обнаружить как некоторые другие регуляторы подвижности сперматозоидов [38, 39], способные образовывать с РКА петли взаимного влияния, так и динеиновые ручки [18, 19], что дает основания предполагать, что протеинкиназа А может участвовать в процессе инициации двигательной активности сперматозоидов косвенно, модулируя активность других регуляторов, и напрямую, управляя активностью ручек динеина.

Основные эффекты ингибирования протеинкиназы А заключаются в снижении пула фосфорилированных по серину и треонину белков и снижении подвижности сперматозоидов (табл. 1).

Киназа 3 гликоген-синтазы GSK3

Киназа 3 гликоген-синтазы GSK3 (glycogen synthase kinase 3) существует в виде изоформ α и β, каждая из которых кодируется отдельным геном [40]. Фермент описан как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных, однако состав изоформ GSK3 в этих двух группах различается. В целом полагают, что сперматозоиды всех животных, отличных от млекопитающих, содержат только GSK3β, а в сперматозоидах млекопитающих могут обнаруживаться обе изоформы, причем одна из них может быть преобладающей [34, 40]. Так, например, обе изоформы GSK3 присутствуют в сперматозоидах крупного рогатого скота, однако GSK3α преобладает [40].

Исследования локализации GSK3 в сперматозоидах быка, мыши и человека показали, что изоформа GSK3α сосредоточена вдоль всего жгутика сперматозоидов [38, 40, 41]. При этом GSK3β также локализуется вдоль всего хвоста, но ее распределение не является сплошным, по крайней мере у человека [41].

Установлено, что гомозиготные по Gsk3a-/- самцы мышей бесплодны и имеют сниженную амплитуду биения жгутика, хотя количество сперматозоидов при этом такое же, как и у контрольных животных. Помимо этого, установлено, что GSK3β, количество и активность которой в ходе данного эксперимента остались неизменными, не способна заменить GSK3a в сперматозоидах, что указывает на отсутствие функциональной эквивалентности между изоформами [38].

Поскольку ингибирование GSK3 сопровождается увеличением подвижности сперматозоидов (см. табл. 1) и активность GSK3 в неподвижных сперматозоидах, выделенных из головки эпидидимиса, выше, чем в подвижных сперматозоидах из каудальной части эпидидимиса, полагают, что GSK3

Результаты ингибирования серин/треониновых протеинкиназ

		Источник сперматозоидов: Асцидия (оболочник)	
Киназа	Ингибитор	Доза/Эффект	Источник
PKA	H89	10 мкМ — подвижность, индуцированная до добавления ингибитора фактором активации и притяжения сперматозоидов, снизилась (~ в 3 раза)	[19]
		100 мкМ – полное подавление индуцированной подвижности	
'		Морской еж	
PKA	H89	20 мкМ – снижение фосфорилирования белка FP160	[47]
'		Хряк	
GSK3	Альстерпауллон	30 мкМ — увеличение скорости движения сперматозоидов (~ в 2 раза)	[42]
PI3K	LY294002	100 мкМ — увеличение скорости движения сперматозоидов приблизительно (~ в 2 раза)	[48]
		Бык	
CaMKII	KN-93	>5 мкМ — снижение процента гиперактивированных сперматозоидов	[43]
		Человек	
PKA	H89	30 мкМ — снижение фосфорилирования по тирозину, отражающее в данном случае необходимость активности РКА для реализации РКА-опосредованной регуляции тирозиновых киназ	
PI3K	LY294002	10 мкМ – увеличение подвижности сперматозоидов	[33]
РКС	Ставроспорин	Снижение подвижности сперматозоидов, стимулированных активатором-РМА*	[44]

Примечание. * – y R. Rotem et al. нет данных по используемой дозировке, однако R. Ain et al. указывают, что для блока РКС применяют 1 нМ ставроспорина.

может являться киназой, обеспечивающей поддержание интрацеллюлярного состояния во время условного клеточного отдыха [40, 42].

Другие серин/треониновые протеинкиназы, обнаруженные в сперматозоидах

Помимо РКА и GSK3, в хвостах сперматозоидов обнаруживаются и другие киназы, например, CaMKII (Ca2+ /calmodulin-dependent protein kinase II) [43], PKC (protein kinase C) [44], PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) и PI4K (phosphatidylinositol 4-kinase) [45]. При этом ингибирование CaMKII, локализованной вдоль всего жгутика сперматозоида, вызывает снижение процента клеток, параметры движения которых отвечают стадии гиперактивации, главным критерием которой являются высокоамплитудные хлыстообразные движения жгутика (см. табл. 1) [43, 46].

Киназы РКС, РІЗК и РІ4К, по-видимому, в основном задействованы в процессе регуляции полимеризации актина, и их вклад в регуляцию подвижности сперматозоидов, вероятно, не такой, как у РКА и GSK3. Тем не менее ингибирование указанных киназ вызывает некоторые изменения двигательной активности сперматозоидов (см. табл. 1).

Серин/треониновые протеинфосфатазы

К настоящему времени серин/треониновые протеинфосфатазы, которые идентифицированы в жгутиках сперматозоидов и по своей пространственной ориентации способны к регуляторному дефосфорилированию белков аксонемы, принадлежат к семейству РРР (phosphoprotein phosphatases). Более того, эти фосфатазы РР1, РР2А и РР2В обладают фактически идентичными каталитическими доменами [34, 49].

Результаты ингибирования	серин/треониновых протеинфосфатаз
1 Coynbraid Mill Monpoballina	серин, греониновых протеинфосфатаз

Источник сперматозоидов: Бык						
Фосфатаза	Ингибитор	Доза/Эффект	Источник			
PP1	Окадаевая кислота	5 мкМ — индукция подвижности у половины неподвижных сперматозоидов, полученных из головки эпидидимиса; стимуляция двигательной активности сперматозоидов из каудального отдела эпидидимиса	[54]			
PP1	Каликулин А	7 нМ — индукция подвижности в неподвижных сперматозоидах, полученных из головки эпидидимиса; 3,5 нМ — стимуляция подвижности сперматозоидов из каудального отдела эпидидимиса	[54]			
PP2A	Окадаевая кислота	5 нМ — увеличение скорости движения сперматозоидов из каудальной области эпидидимиса (~ в 1,5 раза)	[60]			

Протеинфосфатаза типа 1 (РР1)

Протеинфосфатаза типа 1 (РР1) является комплексом каталитической и регуляторной субъединиц, причем генов, кодирующих регуляторные субъединицы, идентифицировано более 20. Каталитических субъединиц РР1 не так много, и они кодируются либо различными генами (субъединицы а и β), либо образуются в результате альтернативного сплайсинга одного гена (субъединицы РР1 γ 1 и РР1 γ 2) [50].

Фосфатаза РР1 в жгутике сперматозоидов, вероятно, локализована в аксонеме, причем как в районе аппарата центральной пары микротрубочек, так и в районе периферических дублетов микротрубочек – у внешних динеиновых ручек [16].

Распределение изоформ РР1 среди представителей низших и высших животных неодинаково, и, хотя гомологи РР1 млекопитающих присутствуют в тканях морского ежа, непосредственно в сперматозоидах морского ежа обнаруживается всего одна фосфатаза этого типа, несколько схожая с РР1а [51, 52]. В сперматозоидах земноводных идентифицируют РР1ү1 [52], и, наконец, изоформа ү2 фосфатазы РР1 присутствует только в сперматозоидах млекопитающих, не обнаруживается у других хордовых и отсутствует даже у утконоса, который, хотя и является млекопитающим, относится к подклассу Prototheria (первозвери) [34]. Исследование профилей активности фосфатаз показало, что PP1v2 является преобладающей серин/треониновой протеинфосфатазой в сперматозоидах млекопитающих [34].

Известно, что нокаут гена Ррр1сс, альтернативный сплайсинг которого обусловливает существование каталитических субъединиц РР1ү1 и РР1ү2, вызывает стерильность самцов мышей. Установлено, что изоформа РР1ү1 способна заменить РР1ү2 в яичке в ходе поддержания сперматогенеза, но ее недостаточно для созревания сперматозоидов. Движение сперматозоидов, несущих только РР1ү1, является

аномальным и характеризуется пониженной амплитудой биения жгутика. Указанные результаты свидетельствуют о том, что изоформы РР1ү1 и РР1ү2 не являются функционально эквивалентными [53].

Эксперименты с ингибиторами также показали, что фосфатаза PP1, вероятно, является одним из ключевых ферментов, регулирующих подвижность жгутика в сперматозоидах млекопитающих, поскольку было обнаружено, что ее ингибирования достаточно для того, чтобы более 50 % неподвижных сперматозоидов, выделенных из головки придатка яичка, стали подвижными (табл. 2) [54].

Можно полагать, что изоформа ү2 фосфатазы PP1 является одним из критических для подвижности ферментов ряда серин/треониновых фосфатаз сперматозоидов млекопитающих.

Протеинфосфатаза 2A (РР2A)

Протеинфосфатаза 2A (PP2A) представляет собой комплекс из 3 субъединиц: каталитической С, существующей в виде 2 изоформ; каркасной субъединицы А, также имеющей 2 изоформы, и регуляторной субъединицы В, имеющей около 15 изоформ [49, 55].

РР2А обнаруживается вдоль аксонем жгутиков сперматозоидов, причем предположительным местом локализации данной фосфатазы в самой аксонеме служит район периферических дублетов микротрубочек, в котором она, вероятно, колокализована с РР1 [16].

Ингибирование РР2А, как и ингибирование РР1, приводит к стимуляции подвижности сперматозоидов, при этом скорость движения сперматозоидов из каудального отдела эпидидимиса возрастает приблизительно в 1,5 раза (см. табл. 2).

Кальцинейрин

Кальцинейрин – кальций/кальмодулинзависимая протеинфосфатаза 2В (РР2В) состоит из

каталитической и регуляторной субъединиц, а также содержит самоингибирующее плечо, которое удаляется от сайта связывания фосфатазы с субстратом, вслед за ассоциацией кальмодулина с кальмодулин-связывающей областью каталитической субъединицы кальцинейрина [34, 49].

Кальцинейрин локализован вдоль всего жгутика сперматозоидов в аксонеме и вблизи от мембраны и описан как в сперматозоидах морского ежа, так и в сперматозоидах млекопитающих [56–58]. Полагают, что у некоторых амфибий кальцинейрин может участвовать в инициации прогрессивной подвижности сперматозоидов [59].

У мышей нокаут гена Ppp3r2, кодирующего специфическую для семенников регуляторную субъединицу кальцинейрина PPP3R2, вызывает абсолютную бесплодность самцов и не влияет на фертильность самок. Сперматогенез и количество клеток в эякуляте остается в нормальных пределах, однако сперматозоиды имеют высокие коэффициенты морфологической деформации и не способны к нормальному прогрессивному движению [57].

Фосфорилирование/дефосфорилирование аминокислотного остатка тирозина Протеинкиназы

Замечено, что в процессе приобретения сперматозоидами двигательной активности возрастает количество белков, фосфорилированных по тирозину [61, 62]. Тирозиновые киназы сперматозоидов представлены рецепторным (rePTKs – receptor tyrosine kinases) и нерецепторным (non-rePTK) рядом [63], и их влияние на подвижность сперматозоидов описано лишь у высших животных.

Одной из немногих тирозиновых киназ, участие которой в процессе регуляции двигательной активности сперматозоидов установлено, является нерецепторная Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase), обнаруживаемая в хвостах сперматозоидов млекопитающих [62].

Некоторое время считалось, что Src является РКА-активируемой киназой, непосредственно отвечающей за фосфорилирование тирозина в хвостах сперматозоидов в процессе гиперактивации [62], однако позже было выдвинуто предположение, что Src может влиять на фосфорилирование белков не напрямую, а опосредованно — путем инактивации серин/треониновых протеинфосфатаз [39, 64].

Рассматривая результаты экспериментов с ингибиторами (табл. 3), можно заключить, что влияние тирозиновых киназ на подвижность сперматозоидов очевидно, однако целенаправленный нокаут генов тирозиновых киназ не влияет на мужскую фертильность. Функция тирозинового фосфорилирования в регуляции подвижности сперматозоидов до сих пор недостаточно хорошо изучена [34].

Протеинфосфатазы

В группу тирозиновых протеинфосфатаз входят низкомолекулярные фосфатазы, фосфатазы двойной специфичности DSP (dual-specificity phosphatases) и классические тирозиновые фосфатазы PTP (protein tyrosine phosphatases). Среди PTP, в свою очередь, выделяют рецептороподобные трансмембранные фосфатазы RPTP (receptor type protein tyrosine phosphatases) и цитоплазматические фосфатазы NRPTP (nonreceptor protein tyrosine phosphatases), не имеющие трансмембранных доменов [49, 68].

Тирозиновые фосфатазы относительно широко распространены и встречаются как у низших, так и у высших животных, но состав тирозиновых регуляторов дефосфорилирования у низших животных, например у морских ежей, не так разнообразен, как у млекопитающих. Одни тирозиновые фосфатазы морского ежа гомологичны сразу нескольким тирозиновым фосфатазам хордовых, а другие (в основном рецепторного типа) - специфичны для морских ежей и у высших животных не встречаются [51]. Однако, несмотря на существующие различия, гомологи нескольких тирозиновых фосфатаз, обнаруживаемых в сперматозоидах млекопитающих, в частности PTPN1 (PTP1B), PTPN11, DUSP3 и DUSP4, обнаруживаются и в тканях морского ежа [51, 68, 69]. Следовательно, некоторые из них могут присутствовать и в сперматозоидах морского ежа, однако убедительных сообщений по этому поводу в литературе не обнаружено.

Необходимо отметить, что состав тирозиновых фосфатаз, обнаруживаемых в сперматозоидах млекопитающих, непостоянен среди различных видов. Так, например, нерецепторная фосфатаза PTPN1 (РТР1В), присутствующая в сперматозоидах крыс и человека [69, 70], отсутствует в сперматозоидах хряка, собаки и жеребца, а рецепторная фосфатаза PTPRB, присутствующая в сперматозоидах хряка и жеребца, не обнаруживается в сперматозоидах собаки [68]. Локализация упомянутых фосфатаз также различается: в то время как фосфатазы PTPRB и DUSP4 обнаруживаются по всей протяженности жгутиков, PTPN1 наряду с PTPN11 и DUSP3, вероятно, сосредоточены лишь в проксимальной части [68, 70]. Поскольку в экспериментах с использованием ингибиторов показано, что угнетение работы тирозиновых фосфатаз коррелирует со снижением подвижности сперматозоидов (табл. 4), можно полагать, что тирозиновые фосфатазы необходимы для поддержания двигательной активности сперматозоидов наравне с другими регуляторами.

Следует отметить, что ферменты, участвующие в регуляции подвижности сперматозоидов, образуют сложные саморегуляторные каскады. Например (рисунок), известно, что активность PP1 повышается при опосредованном влиянии GSK3 и снижается

Таблица 3

Результаты ингибирования тирозиновых протеинкиназ

		Источник сперматозоидов: Мышь	
Киназа	Ингибитор	Доза/Эффект	Источник
Src	SU6656	50 мкМ — снижение всех параметров скорости и процента подвижных клеток (устраняется добавлением к инкубируемой смеси окадаевой кислоты)	[64]
		Человек	
non-rePTK	Гербимицин	10 мкМ — снижение фосфорилированной по тирозину фракции белков; снижение фосфорилирования субстратов РКА	[65]
	Генистеин	400 мкМ — снижение фосфорилирования белков по тирозину и всех параметров подвижности сперматозоидов	[66]
Написано обобщенно – PTK	Ставроспорин	1 мкМ — снижение активности тирозиновых киназ; снижение параметров скорости, процента подвижных сперматозоидов и сперматозоидов, способных к прогрессивной моторике*	[66]

Примечание. * — необходимо учитывать, что ставроспорин является ингибитором киназ широкого спектра действия и способен также ингибировать серин/треониновые протеинкиназы: РКА в концентрации 1мкМ [66] и РКС в концентрации 1 нМ [67].

Результаты ингибирования тирозиновых протеинфосфатаз

Таблица 4

Источник сперматозоидов: Хомяк Ингибитор Доза/Эффект Источник Фосфатаза Разные Ортованадат 200 мкМ - снижение скорости движения и процента подвижных (неспецифический [71] натрия сперматозоидов ингибитор) Хряк Постепенное снижение процента подвижных сперматозоидов Разные (неспецифический Перванадат натрия при увеличении дозировки ингибитора – при 20 мкМ – 100 % [68] ингибитор) клеток статичны

Примечание. При использовании ортованадата и перванадата в качестве ингибиторов тирозиновых фосфатаз, в случае проверки их влияния на подвижность сперматозоидов необходимо учитывать, что производные ванадия могут использоваться и как ингибиторы активности динеиновых ручек [72, 73].

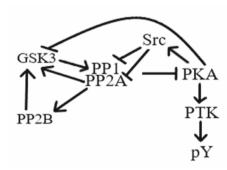


Рисунок. Взаимосвязь между серин/треониновыми киназами РКА и GSK3, серин/треониновыми фосфатазами РР1, РР2А и РР2В и тирозиновым киназами в сперматозоидах (по крайней мере, у млекопитающих)

под действием тирозиновой киназы Src [39, 54]. На активность GSK3 положительно влияет фосфатаза PP2A, которую, вероятно, также ингибирует Src [38, 39, 64, 74]. Установлено также, что PP2A способна дефосфорилировать фосфатазу PP2B, тем самым повышая ее активность [75], а фосфатаза PP2B приводит к увеличению активности GSK3 [34]. Наконец, и PP1, и PP2A ингибируют PKA, которая, как полагают, активирует Src и способна снижать активность GSK3 [39, 64, 76]. При этом существует явление PKA-зависимой активации тирозиновых киназ, которая не происходит в условиях ингибирования PKA [39].

Обобщая вышеизложенное, можно полагать, что вопрос регуляции двигательной активности

сперматозоидов, даже в нормальных условиях, далек от своего решения, в том числе и ввиду его существенной видоспецифичности. Тем более очень немногочисленны и обрывочны данные о двигательной активности сперматозоидов и ее регуляции в условиях реальной или моделируемой микрогравитации.

Подвижность сперматозоидов в условиях микрогравитации

Сперматозоиды демонстрируют тонкую чувствительность к изменениям гравитационных условий, одним из проявлений которой является изменение пула фосфорилированных белков, коррелирующее с изменением параметров подвижности сперматозоидов.

Обстоятельное исследование двигательной активности сперматозоидов морского ежа в условиях космического полета было проведено группой J.S. Tash et al. Сперматозоиды выделяли у морских ежей и до начала эксперимента хранили в буфере, поддерживающем их неподвижность при температуре 4-5 °C до начала эксперимента в условиях космического полета. Примерно через 19 ч после старта кассеты со сперматозоидами нагревали до 22 °C, сперматозоиды активировали морской водой и анализировали подвижность сразу, через 30 и 60 с после начала активации. Далее кассеты фиксировали и хранили при -20 °C вплоть до возвращения на Землю, где исследовали содержание белков. Белок FP130 морского ежа, фосфорилирование которого в условиях микрогравитации изменялось наиболее явно, был охарактеризован как субъединица внутренней ручки динеина I1 и является гомологичным белку FP138 Chlamydomonas, регуляция работы которого осуществляется фосфорилированием и дефосфорилированием через систему киназа/фосфатаза [18, 77, 78]. Интересно, что фосфорилирование белка FP130 также отмечается и в условиях гипергравитации в течение первых 30 с от начала эксперимента. Причем в условиях гипергравитации фосфорилирование FP130 не снижается при добавлении Н89 – ингибитора протеинкиназы А, что дает основания предполагать ведущую роль изменения активности фосфатаз в гравитационном ответе сперматозоидов морского ежа [47]. В условиях моделируемой микрогравитации скорость движения сперматозоидов Drosophila melanogaster также увеличивается, причем эффект имеет место через 6 ч экспозиции мух на машине случайного позиционирования [79].

Однако при исследовании сперматозоидов млекопитающих в условиях микрогравитации обнаружены противоположные эффекты, которые заключаются в снижении двигательной активности сперматозоидов человека (в течение параболического полета) и мыши (в течение 6 ч) [80, 81]. В

то же время существуют данные, согласно которым сперматозоиды быка демонстрируют улучшение параметров подвижности под воздействием микрогравитации в течение 6 мин, что может свидетельствовать о возможном существовании неоднозначности гравитационного ответа сперматозоидов млекопитающих [82]. С другой стороны, столь незначительная выборка результатов исследований, представленных в литературе на сегодняшний день, длительность и организация эксперимента которых несопоставимы, не позволяет сделать однозначные выводы о регуляции двигательной активности сперматозоидов различных животных в условиях реальной или моделируемой микрогравитации.

Выводы

Основываясь на данных по локализации протеинкиназ и протеинфосфатаз в структурах жгутиков сперматозоидов, а также принимая во внимание результаты экспериментов со специфическими ингибиторами и эксперименты в условиях микрогравитации, можно полагать, что вне зависимости от того, какие именно регуляторы фосфорилирования осуществляют контроль активности динеиновых ручек в жгутиках различных жгутиконосных клеток, посттрансляционные модификации аксонемальных динеинов, вероятно, способны модулировать подвижность не только в условиях силы тяжести Земли, но и в условиях космического полета, равно как и при воспроизведении его эффектов на Земле. Сопоставляя результаты воздействия условий невесомости на сперматозоиды различных организмов, можно предположить, что существующие отличия в гравитационном ответе сперматозоидов млекопитающих и более низших животных могут быть основаны на различиях отклика, состава и/или вовлеченности регуляторов фосфорилирования. Также нельзя исключать, что среди млекопитающих могут присутствовать свои межвидовые особенности ответа сперматозоидов на изменение условий гравитации.

Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИМБП РАН 65.4 и Программой стратегического академического лидерства (Сеченовский университет).

Список литературы

- 1. Inaba K. Molecular architecture of the sperm flagella: molecules for motility and signaling // Zoolog. Sci. 2003. V. 20. N_2 9. P. 1043–1056.
- 2. Miki K., Willis W.D., Brown P.R. et al. Targeted disruption of the Akap4 gene causes defects in sperm flagellum and motility // Dev. Biol. 2002. V. 248. N° 2. P. 331–342.

- 3. Eddy E.M., O'Brien D.A., Fenderson B.A. et al. Intermediate filament-like proteins in the fibrous sheath of the mouse sperm flagellum // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1991. V. 637. № 1. P. 224–239.
- 4. Oko R. Comparative analysis of proteins from the fibrous sheath and outer dense fibers of rat spermatozoa // Biol. Reprod. 1988. V. 39. № 1. P. 169–182.
- 5. Eddy E.M., Toshimori K., O'Brien D.A. Fibrous sheath of mammalian spermatozoa // Microscopy Res. and Technique. 2003. V. 61. № 1. P. 103–115.
- 6. Lindemann C.B., Lesich K.A. Functional anatomy of the mammalian sperm flagellum // Cytoskeleton. 2016. V. 73. № 11. P. 652–669.
- 7. Woolley D.M., Fawcett D.W. The degeneration and disappearance of the centrioles during the development of the rat spermatozoon // Anat. Rec. 1973. V. 177. № 2. P. 289–301.
- 8. *Inaba K.* Sperm flagella: comparative and phylogenetic perspectives of protein components // Mol. Hum. Reprod. 2011. V. 17. № 8. P. 524–538.
- 9. Linck R.W., Olson G.E., Langevin G.L. Arrangement of tubulin subunits and microtubule-associated proteins in the central-pair microtubule apparatus of squid (Loligo pealei) sperm flagella // J. Cell. Biol. 1981. V. 89. № 2. P. 309–322.
- 10. Heuser T., Raytchev M., Krell J. et al. The dynein regulatory complex is the nexin link and a major regulatory node in cilia and flagella // J. Cell. Biol. 2009. V. 187. N° 6. P. 921–933.
- 11. *Turner R.M.* Moving to the beat: a review of mammalian sperm motility regulation // Reprod. Fertil. Dev. 2006. V. 18. № 2. P. 25–38.
- 12. Gibbons I.R. Dynein family of motor proteins: present status and future questions // Cell. Motil. Cytoskeleton. 1995. V. 32. \mathbb{N}° 2. P. 136-144.
- 13. Piperno G., Mead K., LeDizet M. et al. Mutations in the 'dynein regulatory complex' alter the ATPinsensitive binding sites for inner arm dyneins in Chlamydomonas axonemes // J. Cell. Biol. 1994. V. 125. № 5. P. 1109–1117.
- 14. Smith E.F., Yang P. The radial spokes and central apparatus: mechano-chemical transducers that regulate flagellar motility // Cell. Motil. Cytoskeleton. 2004. V. 57. N_2 1. P. 8–17.
- 15. *Kikushima K.* Central pair apparatus enhances outerarm dynein activities through regulation of inner-arm dyneins // Cell. Motil. Cytoskeleton. 2009. V. 66. № 5. P. 272–280.
- 16. Wirschell M., Yamamoto R., Alford L. et al. Regulation of ciliary motility: conserved protein kinases and phosphatases are targeted and anchored in the ciliary axoneme // Arch. Biochem. Biophys. 2011. V. 510. № 2. P. 93–100.
- 17. Habermacher G., Sale W.S. Regulation of flagellar dynein by an axonemal type-1 phosphatase in Chlamydomonas // J. Cell. Sci. 1996. V. 109. P. 1899–1907.
- 18. Habermacher G., Sale W.S. Regulation of flagellar dynein by phosphorylation of a 138-kD inner arm dynein intermediate chain // J. Cell. Biol. 1997. V. 136. N° 1. P. 167–176.

- 19. *Nomura M., Inaba K., Morisawa M.* Cyclic AMP- and calmodulin-dependent phosphorylation of 21 and 26 kda proteins in axoneme is a prerequisite for SAAF-induced motile activation in ascidian spermatozoa // Dev. Growth Differ. 2000. V. 42. № 2. P. 129–138.
- 20. *Inaba K., Kagami O., Ogawa K.* Tctex2-related outer arm dynein light chain is phosphorylated at activation of sperm motility // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1999. V. 256. Nº 1. P. 177–183.
- 21. *Inaba K*. Dephosphorylation of Tctex2-related dynein light chain by type 2A protein phosphatase // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 2002. V. 297. № 4. P. 800–805.
- 22. *Kamiya R.* Functional diversity of axonemal dyneins as studied in Chlamydomonas mutants // Int. Rev. Cytol. 2002. V. 219. P. 115–155.
- 23. Gibbons B.H., Gibbons I.R. Functional recombination of dynein 1 with demembranated sea urchin sperm partially extracted with KC1 // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1976. V. 73. \mathbb{N}° 1. P. 1–6.
- 24. Mizuno K., Padma P., Konno A. et al. A novel neuronal calcium sensor family protein, calaxin, is a potential Ca(2+)-dependent regulator for the outer arm dynein of metazoan cilia and flagella // Biol. Cell. 2009. V. 101. N° 2. P. 91–103.
- 25. *Cohen P.* The origins of protein phosphorylation // Nature Cell Biology. 2002. V. 4. № 5. E127–E130.
- 26. Shi Y., Zhang Y., Lin S. et al. dbPSP 2.0, an updated database of protein phosphorylation sites in prokaryotes // Sci. Data. 2020. V. 7. № 1. Art. 164.
- 27. Hoch J.A. Two-component and phosphorelay signal transduction // Cur. Opinion in Microbiol. 2000. V. 3. N° 2. P. 165–170.
- 28. Hardman G., Perkins S., Brownridge P.J. et al. Strong anion exchange-mediated phosphoproteomics reveals extensive human non-canonical phosphorylation // EMBO J. 2019. V. 38. № 21. e100847.
- 29. Srivastava S., Li Z., Ko K. et al. Histidine phosphorylation of the potassium channel KCa3.1 by nucleoside diphosphate kinase B is required for activation of KCa3.1 and CD4 T cells // Mol. Cell. 2006. V. 24. N° 5. P. 665–675.
- 30. Srivastava S., Zhdanova O., Di L. et al. Protein histidine phosphatase 1 negatively regulates CD4 T cells by inhibiting the K+ channel KCa3.1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. \mathbb{N}^{9} 38. P. 14442–14446.
- 31. *Xu A., Li X., Li S. et al.* A novel role for 14-kDa phosphohistidine phosphatase in lamellipodia formation // Cell. Adh. Migr. 2017. V. 11. № 5–6. P. 488–495.
- 32. Zhang X.-Q., Sundh U.B., Jansson L. et al. Immunohistochemical localization of phosphohistidine phosphatase PHPT1 in mouse and human tissues // Upsala J. of Med. Sci. 2009. V. 114. Nº 2. P. 65–72.
- 33. Luconi M., Carloni V., Marra F. et al. Increased phosphorylation of AKAP by inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances human sperm motility through tail recruitment of protein kinase A // J. Cell. Sci. 2004. V. 117. \mathbb{N}° 7. P. 1235–1246.

- 34. Dey S., Brothag C., Vijayaraghavan S. Signaling enzymes required for sperm maturation and fertilization in mammals // Front. Cell. Dev. Biol. 2019. V. 7. Art. 341.
- 35. Stival C., Ritagliati C., Xu X. et al. Disruption of protein kinase A localization induces acrosomal exocytosis in capacitated mouse sperm // J. Biol. Chem. 2018. V. 293. \mathbb{N}° 24. P. 9435–9447.
- 36. Turner R.M., Eriksson R.L., Gerton G.L. et al. Relationship between sperm motility and the processing and tyrosine phosphorylation of two human sperm fibrous sheath proteins, pro-hAKAP82 and hAKAP82 // Mol. Hum. Reprod. 1999. V. 5. \mathbb{N}° 9. P. 816–824.
- 37. Nolan M.A., Babcock D.F., Wennemuth G. et al. Sperm-specific protein kinase A catalytic subunit Ca2 orchestrates cAMP signaling for male fertility // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. № 37. P. 13483–13488.
- 38. Bhattacharjee R., Goswami S., Dudiki T. et al. Targeted disruption of glycogen synthase kinase 3a (Gsk3a) in mice affects sperm motility resulting in male infertility // Biol. Reprod. 2015. V. 92. Nº 3. P. 1–12.
- 39. Battistone M.A., Da Ros V.G., Salicioni A.M. et al. Functional human sperm capacitation requires both bicarbonate-dependent PKA activation and down-regulation of Ser/Thr phosphatases by Src family kinases // Mol. Hum. Reprod. 2013. V. 19. P. 570–580.
- 40. Somanath P.R., Jack S.L., Vijayaraghavan S. Changes in sperm glycogen synthase kinase-3 serine phosphorylation and activity accompany motility initiation and stimulation // J. Androl. 2004. V. 25. № 4. P. 605–617.
- 41. Freitas M.J., Silva J.V., Brothag C. et al. Isoform-specific GSK3A activity is negatively correlated with human sperm motility // Mol. Hum. Reprod. 2019. V. 25. № 4. P. 171–183.
- 42. Aparicio I.M., Bragado M.J., Gil M.C. et al. Sperm motility is regulated by serine phosphorylation of the glycogen synthase kinase-3 alpha // Reprod. 2007. V. 134. № 3. P. 435–444.
- 43. *Ignotz G.G., Suarez S.S.* Calcium/calmodulin and calmodulin kinase II stimulate hyperactivation in demembranated bovine sperm // Biol. of Reprod. 2005. V. 73. \mathbb{N}° 3. P. 519–526.
- 44. Rotem R., Paz G.F., Homonnai Z.T. et al. Protein kinase C is present in human sperm: possible role in flagellar motility // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. V. 87. № 18. P. 7305–7308.
- 45. Etkovitz N., Rubinstein S., Daniel L. et al. Role of PI3-kinase and PI4-kinase in actin polymerization during bovine sperm capacitation // Biol. Reprod. 2007. V. 77. № 2. P. 263–273.
- 46. *Katz D.F., Yanagimachi R*. Movement characteristics of hamster and guinea pig spermatozoa upon attachment to the zona pellucida // Biol. Reprod. 1981. V. 25. № 4. P. 785–791.
- 47. Tash J.S., Kim S., Schuber M. et al. Fertilization of sea urchin eggs and sperm motility are negatively impacted under low hypergravitational forces significant to space flight // Biol. Reprod. 2001. V. 65. Nº 4. P. 1224–1231.

- 48. Aparicio I.M., Gil M.C., Garcia-Herreros M. et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase modifies boar sperm motion parameters // Reprod. 2005. V. 129. № 3. P. 283–289.
- 49. *Barford D., Das A.K., Egloff M.-P.* The structure and mechanism of protein phosphatases: insights into catalysis and regulation // Ann. Rev. of Biophys. and Biomolec. Structure. 1998. V. 27. № 1. P. 133–164.
- 50. Cohen P.T.W. Protein phosphatase 1 targeted in many directions // J. Cell. Sci. 2002. V. 115. № 2. P. 241–256.
- 51. Byrum C.A., Walton K.D., Robertson A.J. et al. Protein tyrosine and serine–threonine phosphatases in the sea urchin, Strongylocentrotus purpuratus: Identification and potential functions // Dev Biol. 2006. V. 300. № 1. P. 194–218.
- 52. Chakrabarti R., Cheng L., Puri P. et al. Protein phosphatase PP1 gamma 2 in sperm morphogenesis and epididymal initiation of sperm motility // Asian J. Androl. 2007. V. 9. № 4. P. 445–452.
- 53. Dudiki T., Joudeh N., Sinha N. et al. The protein phosphatase isoform PP1γ1 substitutes for PP1γ2 to support spermatogenesis but not normal sperm function and fertility // Biol. Reprod. 2019. V. 100. № 3. P. 721–736.
- 54. Vijayaraghavan S., Stephens D.T., Trautman K. et al. Sperm motility development in the epididymis is associated with decreased glycogen synthase kinase-3 and protein phosphatase 1 activity // Biol. Reprod. 1996. V. 54. № 3. P. 709–718.
- 55. Janssens V., Goris J. Protein phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signaling // Biochem. J. 2001. V. 353. \mathbb{N}^{9} 3. P. 417–439.
- 56. *Tash J.S., Krinks M., Patel J. et al.* Identification, characterization, and functional correlation of calmodulin-dependent protein phosphatase in sperm // J. Cell. Biol. 1988. V. 106. № 5. P. 1625–1633.
- 57. Liu Y., Zhang C., Wang S. et al. Dependence of sperm structural and functional integrity on testicular calcineurin isoform PPP3R2 expression // J. Mol. Cell. Biol. 2020. V. 12. № 7. P. 515–529.
- 58. Chung J.-J., Shim S.-H., Everley R.A. et al. Structurally distinct Ca(2+) signaling domains of sperm flagella orchestrate tyrosine phosphorylation and motility // Cell. 2014. V. 157. № 4. P. 808–822.
- 59. *Krapf D., O'Brien E., Maidagán P. M. et al.* Calcineurin regulates progressive motility activation of Rhinella (Bufo) arenarum sperm through dephosphorylation of PKC substrates // J. of Cell. Physiol. 2014. V. 229. № 10. P. 1378–1386.
- 60. Dudiki T., Kadunganattil S., Ferrara J.K. et al. Changes in carboxy methylation and tyrosine phosphorylation of protein phosphatase PP2A are associated with epididymal sperm maturation and motility // PLOS One. 2015. V. 10. N° 11. e0141961.
- 61. Visconti P.E., Bailey J.L., Moore G.D. et al. Capacitation of mouse spermatozoa. I. Correlation between the capacitation state and protein tyrosine phosphorylation // Development. 1995. V. 121. № 4. P. 1129–1137.

- 62. Baker M.A., Hetherington L., Aitken R.J. Identification of SRC as a key PKA-stimulated tyrosine kinase involved in the capacitation-associated hyperactivation of murine spermatozoa // J. Cell. Sci. 2006. V. 119. № 15. P. 3182–3192.
- 63. Signorelli J., Diaz E.S., Morales P. Kinases, phosphatases and proteases during sperm capacitation // Cell. Tissue Res. 2012. V. 349. № 3. P. 765–782.
- 64. *Krapf D., Arcelay E., Wertheimer E.V. et al.* Inhibition of Ser/Thr phosphatases induces capacitation-associated signaling in the presence of Src kinase inhibitors // J. Biol. Chem. 2010. V. 285. № 11. P. 7977–7985.
- 65. Leclerc P., De Lamirande E., Gagnon C. Regulation of protein-tyrosine phosphorylation and human sperm capacitation by reactive oxygen derivatives // Free Radic. Biol. Med. 1997. V. 22. № 4. P. 643–656.
- 66. *Bajpai M., Asin S., Doncel G.F.* Effect of tyrosine kinase inhibitors on tyrosine phosphorylation and motility parameters in human sperm // Arch. Androl. V. 49. № 3. P. 229–246.
- 67. Ain R., Uma Devi K., Shivaji S. et al. Pentoxifylline-stimulated capacitation and acrosome reaction in hamster spermatozoa: involvement of intracellular signaling molecules // Mol. Hum. Reprod. 1999. V. 5. № 7. P. 618–626.
- 68. González-Fernández L., Ortega-Ferrusola C., Macias-Garcia B. et al. Identification of protein tyrosine phosphatases and dual-specificity phosphatases in mammalian spermatozoa and their role in sperm motility and protein tyrosine phosphorylation // Biol. of Reprodu. 2009. V. 80. № 6. P. 1239–1252.
- 69. *Seligman J., Zipser Y., Kosower N.S.* Tyrosine phosphorylation, thiol status, and protein tyrosine phosphatase in rat epididymal spermatozoa // Biol. of Reprod. 2004. V. 71. № 3. P. 1009–1015.
- 70. *Tomes C., Roggero C., De Blas G. et al.* Requirement of protein tyrosine kinase and phosphatase activities for human sperm exocytosis // Develop. Biol. 2004. V. 265. № 2. P. 399–415.
- 71. *Uma Devi K., Jha K., Shivaji S.* Plasma membrane-associated protein tyrosine phosphatase activity in hamster spermatozoa // Mol. Reprod. Dev. 1999. V. 53. № 1. P. 42–50.
- 72. Gibbons B.H., Gibbons I.R. Vanadate-sensitized cleavage of dynein heavy chains by 365-nm irradiation of demembranated sperm flagella and its effect on the flagellar motility // J. Biol. Chem. 1987. V. 262. № 17. P. 8354–8359.
- 73. Gibbons I.R., Cosson M.P., Evans J.A. et al. Potent inhibition of dynein adenosinetriphosphatase and of the motility of cilia and sperm flagella by vanadate // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978. V. 75. Nº 5. P. 2220–2224.
- 74. *Chen J., Martin B.L., Brautigan D.L.* Regulation of protein serine-threonine phosphatase type-2A by tyrosine phosphorylation // Sci. 1992. V. 257. № 5074. P. 1261–1264.
- 75. Hashimoto Y., King M.M., Soderling T.R. Regulatory interactions of calmodulin-binding proteins: phosphorylation of calcineurin by autophosphorylated Ca2+/

- calmodulin-dependent protein kinase II // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. N_2 18. P. 7001–7005.
- 76. *Dey S., Goswami S., Eisa A. et al.* Cyclic AMP and glycogen synthase kinase 3 form a regulatory loop in spermatozoa // J. Cell. Physiol. 2018. V. 233. Nº 9. P. 7239–7252.
- 77. *Tash J.S., Bracho G.E.* Microgravity alters protein phosphorylation changes during initiation of sea urchin sperm motility // FASEB. J. 1999. V. 13. № 9001. P. 43–54.
- 78. Bracho G.E., Fritch J.J., Tash J.S. Identification of flagellar proteins that initiate the activation of sperm motility in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. V. 242. \mathbb{N}° 1. P. 231–237.
- 79. Ogneva I.V., Usik M.A., Burtseva M.V. et al. Drosophila melanogaster sperm under simulated microgravity and a hypomagnetic field: motility and cell respiration // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 17. Art. 5985.
- 80. Ikeuchi T., Sasaki S., Umemoto Y. et al. Human sperm motility in a microgravity environment // Reprod. Med. Biol. 2005. V. 4. N° 2. P. 161–168.
- 81. Ogneva I.V., Usik M.A., Biryukov N.S. et al. Sperm motility of mice under simulated microgravity and hypergravity // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 14. Art. 5054.
- 82. Engelmann U., Krassnigg F., Schill W.B. Sperm motility under conditions of weightlessness // J. Androl. 1992. V. 13. \mathbb{N} 5. P. 433–436.

Поступила 21.12.2020

SOME ASPECTS OF THE ROLE OF PHOSPHORILATION IN REGULATION OF SPERMATOZOA MOTILITY IN MICROGRAVITY

Golubkova M.A.¹, Ogneva I.V.^{1, 2}

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

²Sechenov First Moscow State Medical University

The review describes mechanisms of regulating the spermatozoa motor activity. The authors present the enzymes involved in phosphorilation of axonemal proteins, action of various inhibitors of the spermatozoa motility in animals, and discuss the results of investigations in simulated and space microgravity.

Key words: microgravity, spermatozoon, cytoskeleton, cell motility, phosphorilation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 5–15. УДК 613.693+614.888

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СРЕДСТВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Богомолов В.В.¹, Поляков А.В.¹, Ковачевич И.В.¹, Репенкова Л.Г.¹, Бундина М.В.²

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва ²Городская поликлиника № 3 Департамента здравоохранения города Москвы

E-mail: repenkova@imbp.ru

Проведен анализ нарушений функции органов пищеварительной системы (ПС) у российских космонавтов, участников 83 основных экспедиций, на орбитальной станции «Мир» и Международной космической станции. Эпизодически появляющиеся изменения ПС у космонавтов были успешно купированы применением бортовых лекарственных средств.

Сравнительная оценка неблагоприятного действия факторов космических полетов (КП) и факторов, повышающих риск заболеваний ПС, позволила внести в прогнозируемые полетные заболевания органов ПС гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, синдром раздраженного кишечника и функциональную диспепсию.

Разработаны предложения по модернизации состава бортовых медицинских укладок. В их состав включены: ингибиторы протонного насоса, блокаторы ${\rm H_2}$ -гистаминовых рецепторов, новые прокинетики, ряд антибактеральных средств, препараты урсодезоксихолевой кислоты, средства для купирования симптомов дисбактериоза кишечника. Предложено широкое использование преднаполненных форм инъекционных препаратов.

Ключевые слова: орбитальная станция, нарушение функции, органы пищеварительной системы, бортовые средства оказания медицинской помощи, стандарты лечения.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 4. С. 16—22.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-16-22

Многолетний опыт медицинского обеспечения пилотируемых космических полетов (КП) на орбитальных станциях свидетельствует о том, что, несмотря на профессиональный медицинский отбор, нельзя полностью исключить риск развития у космонавтов в полете заболеваний различных органов и систем организма [1].

Развитие в полете функциональных расстройств или заболеваний пищеварительной системы (ПС) может привести к ухудшению самочувствия, снижению работоспособности членов экипажей, что в конечном счете неблагоприятно скажется на эффективности выполнения полетной программы.

Заболевания ПС, в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко сопровождаются тяжелыми осложнениями, которые могут угрожать здоровью и жизни пациента [2, 3].

Цель работы — анализ реальных нарушений ПС в условиях пилотируемых космических экспедиций, пересмотр перечня прогнозируемых заболеваний в КП и обоснование путей модернизации медицинских укладок, предназначенных для оказания лечебно-профилактической помощи при функциональных и соматических нарушениях ПС с учетом достижений современной клинической медицины и существующих стандартов оказания медицинской помощи.

Методика

Проведено обобщение данных реальных медицинских ситуаций, связанных с нарушениями ПС членов экипажей 28 основных экспедиций на орбитальной станции (ОС) «Мир» и 55 основных экспедиций на Международной космической станции (МКС).

Все космонавты по состоянию здоровья (включая состояние органов ПС) были допущены к выполнению пилотируемых КП.

На основании данных, полученных в ходе медицинского сопровождения реальных орбитальных полетов, и анализа возможного неблагоприятного действия комплекса факторов на состояние ПС космонавтов выполнено обновление перечня прогнозируемых состояний, связанных с нарушением деятельности органов ПС в КП.

В соответствии с утвержденными Минздравом РФ стандартами оказания медицинской помощи, достижениями современной клинической медицины и с учетом особенностей выполнения терапевтической помощи в условиях КП разработаны предложения по совершенствованию средств оказания медицинской помощи при нарушениях ПС применительно к полетам на орбитальных станциях.

Результаты и обсуждение

В ходе выполнения пилотируемых экспедиций на ОС «Мир» и МКС были зафиксированы эпизодически выявлявшиеся острые нарушения функции ПС. К числу таких случаев можно отнести явления метеоризма, изжоги, запоров и диареи, которые носили кратковременный характер и купировались самостоятельно или с применением средств, входящих в бортовую систему оказания медицинской помощи и профилактики (СОМП).

Так, отмеченные явления кратковременной диареи у одного из членов экипажа, по его мнению, были связаны с чрезмерным применением острой приправы и сопровождались чувством дискомфорта в эпигастральной области. Наземной медицинской службой эти симптомы были расценены как проявление небактериальной диареи, связанной с погрешностями в питании. Рекомендованный однократный прием противодиарейного препарата и назначение диеты, исключающей пищевые продукты, которые усиливают моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника, дали положительный эффект.

Для коррекции явлений метеоризма космонавты применяли препарат из группы адсорбентов, который оказывал энтеросорбирующее, дезинтоксикационное и противодиарейное действия.

У 2 космонавтов отмечались жалобы на изжогу, возникающую после выполнения физических упражнений. Эти симптомы были купированы приемом антацидных средств.

У 1 из космонавтов в анамнезе были отмечены нарушения, квалифицированные как диафрагмальная грыжа. На основании этих данных было решено в КП провести у этого космонавта два 3-недельных курса приема препарата, входящего в группу ингибиторов протонной помпы (ИПП). Проведение указанных индивидуальных профилактических курсов следует признать успешным, так как это предупредило появление у него симптомов изжоги.

На начальных этапах эксплуатации ОС «Мир» у 3 космонавтов развились явления глоссита, что, по их мнению, было связано с изменениями органолептических свойств питьевой воды; эти симптомы носили кратковременный характер и прошли самостоятельно, без проведения корректирующей терапии.

При развитии нештатной ситуации (попадание теплоносителя в атмосферу ОС) у 1 члена экипажа на 116-е сутки КП были зафиксированы признаки, свидетельствующие о нарушении функции ЖКТ (тошнота, рвота). Специалисты наземной медицинской службы в этом случае рекомендовали прием препаратов из группы адсорбентов, а также обильное питье, что позволило полностью купировать указанные симптомы: на 120-е сутки полета

космонавт сообщил о полной нормализации состояния здоровья.

Следует отдельно отметить, что в ряде случаев, даже без наличия клинической симптоматики, у космонавтов во время КП были проведены профилактические курсы приема препаратов. Так, в связи с отмеченными при предполетных обследованиях изменениями микрофлоры ЖКТ у 4 космонавтов, им был рекомендован прием эубиотика бифидумбактерина, который на начальных этапах полетов на ОС «Мир» входил в состав российской системы СОМП. Затем, к сожалению, в связи с технологическими сложностями при осуществлении бортовых поставок этот препарат был изъят из состава медицинских укладок и больше при орбитальных полетах не назначался.

Для одного из участников экспедиций на ОС «Мир», исходно имеющего функциональные нарушения со стороны ЖКТ, была заблаговременно поставлена медицинская укладка с антацидными препаратами и средствами, снижающими активность кислотно-пептического фактора. Эти препараты были использованы для проведения 2 лечебно-профилактических курсов, что предупредило развитие у космонавта нежелательных осложнений.

При совершении пилотируемого полета на МКС космонавту, у которого до полета было диагностировано нарушение функции билиарной системы, были назначены два 3-месячных профилактических курса приема желчегонного и гепатопротекторного препаратов, после которых у него не отмечалось никаких симптомов нарушения функции желчного пузыря и желчных протоков.

Во всех указанных выше полетных нарушениях деятельности ПС для проведения лечебно-профилактических мероприятий использовались средства из бортовой СОМП, а также лекарственные препараты из индивидуальных укладок, поставляемых для космонавтов по медицинским показаниям (для проведения профилактических курсов).

Фармакологические средства, которые предназначаются для коррекции изменений функции органов ПС, находятся на орбитальных станциях в следующих медицинских укладках: желудочно-кишечной и урологической (ЖКУ), противовоспалительной (ПВ-2), с профилактическими средствами (П-2), а также для осуществления неотложной помощи (НП-2).

Медицинские укладки ЖКУ и ПВ-2 (рисунок) укомплектованы препаратами для перорального и перректального приема, предназначенными для купирования следующих состояний: диарея, запор, рвота, заболевания билиарной системы, острый гастрит, заболевания кишечника, дефицит ферментов поджелудочной железы, геморрой, отравление и желудочно-кишечных кровотечений.

В состав профилактической укладки П-2 входит гепатопротекторный препарат, содержащий



Рисунок. Медицинская укладка ПВ-2 (с суппозиториями)

эссенциальные фосфолипиды для проведения лечебно-профилактический мероприятий при нарушениях функции печени, в том числе при токсических поражениях.

В укладке неотложной помощи размещены следующие инъекционные формы препаратов, которые предназначены для проведения экстренной медицинской помощи, в том числе при нарушениях функции ПС: м-холиноблокатор, показанный при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром панкреатите, пилороспазме, спазмах кишечника, нарушении функции желчного пузыря и желчных протоков; гемостатик, применямый при различных видах кровотечений; комбинированный препарат, обладающий как обезболивающим, так и спазмолитическим действием, глюкокортикоиды, адреноэргические средства,

Как известно, в КП на организм человека оказывают влияние факторы, из которых наиболее значимыми следует признать микрогравитацию (и связанную с ее воздействием перестройку сердечно-сосудистой системы), нервно-психические нагрузки, длительную изоляцию, возможную психологическую несовместимость членов экипажа, развитие нештатных и аварийных ситуаций, а также перестройку суточного ритма, искусственную атмосферу корабля, особенности питания в полете (основную часть бортового рациона составляют консервированные продукты и продукты сублимационной и тепловой сушки) и т.д. [4, 5]. Кроме того, считается, что под влиянием микрогравитации возникают сдвиги в ПС, в частности, изменения в кишечном микробиоме, повышение секреторной активности и снижение всасывания в ЖКТ.

Так, при исследованиях, проведенных в рамках космического эксперимента «Спланх», было показано, что у человека в условиях невесомости электрическая активность во всех отделах ЖКТ снижается, а экскреция желудочного и кишечного сока увеличивается, в основе чего, скорее всего, лежит гемодинамический механизм изменений пищеварительной системы, возникших в КП [6].

В то же время известно, что в этиопатогенезе подавляющего числа заболеваний органов ПС существенное значение имеют практически те же факторы, которые действуют в условиях КП: длительное психоэмоциональное напряжение, алиментарный фактор, изменение секреции желудочного и кишечного сока, действие токсических агентов, перестройка микробиоценоза кишечника, нарушение двигательной функции пищеварительной системы.

Помимо этого, космонавты с нарушениями функции органов ПС могут быть допущены и допускаются к выполнению полетов, при этом нельзя исключить, что эти нарушения могут усугубляться под действием факторов КП.

Исходя из вышеизложенного, логично предположить, что комплексное действие факторов полета может реально повысить риски появления в условиях длительных пилотируемых КП ряда распространенных в настоящее время нарушений ПС, в том числе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), синдрома раздраженного кишечника (СРК), функциональной диспепсии (ФД). Эти расстройства ЖКТ, по нашему мнению, следует дополнительно включить в перечень полетных заболеваний органов ПС, разработанный нами около 20 лет назад [1].

Учитывая, что в настоящее время предписано оказывать медицинскую помощь при патологии ПС в соответствии с утвержденными Минздравом РФ стандартами и клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению заболеваний органов ПС, нами были проанализированы алгоритмы предлагаемой терапии для этих нозологических единиц, вновь включенных в перечень прогнозируемых заболеваний в КП, а также для уже входящих в этот список заболеваний органов ПС, таких, как язвенная болезнь и др.

Следует подчеркнуть, что при выборе средств оказания медицинской помощи при нарушениях ПС, перспективных для включения в состав СОМП, необходимо принимать во внимание тот факт, что не все лекарственные формы могут быть использованы в специфических условиях КП. Так, например, не могут быть использованы суспензии, порошкообразные фармакологические средства, требующие предварительного растворения в воде, а также препараты, содержащие спирт, и др.

Эти особые требования к поставляемым лекарственным препаратам могут в определенной

степени ограничивать применение всего ассортимента средств, которые в настоящее время используются для оказания медицинской помощи в клинической медицине. В связи с этим необходимо было провести отбор наиболее приемлемых и в то же время эффективных фармакологических средств для применения в КП, т.е. адаптировать существующие стандарты терапевтической помощи при заболеваниях ЖКТ к специфическим условиям орбитального полета.

Ниже рассматриваются разработанные алгоритмы оказания медицинской помощи при состояниях, дополнительно включенных в перечень полетных нарушений (ГЭРБ, СРК, ФД), а также при ряде других прогнозируемых нарушениях ПС, таких, как язвенная болезнь и др.

Включение ГЭРБ в список вероятных полетных заболеваний, по нашему мнению, является обоснованным, так как по распространенности в популяции это нарушение занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний [7, 8].

В соответствии с Клиническими рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению пациентов с ГЭРБ схема медикаментозного лечения включает антациды, которые можно применять как в качестве монотерапии, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как они эффективны в быстром устранении ее симптомов [8]. Среди рекомендованных для лечения ГЭРБ препаратов этой группы для терапии в специфических условиях КП следует отдать предпочтение лекарственным формам в виде таблеток, а не суспезий, например, гасталу, предназначенному для сублингвального приема.

Согласно утвержденному стандарту по лечению пациентов с ГЭРБ [9], схема терапии должна включать также применение прокинетиков, способствующих восстановлению физиологического состояния пищевода путем стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта [10]. Прокинетики можно применять в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ингибиторами протонного насоса (ИПН), кроме того допустимым при этой патологии ЖКТ является прием блокаторов Н₂-гистаминовых рецепторов. В соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи при ГЭРБ [10] при проведении терапевтических мероприятий следует применять такие препараты, как фамотидин (блокатор Н₂-гистаминовых рецепторов), омепразол (ИПН), домперидон (прокинетик). Фамотидин, омепразол, с нашей точки зрения, целесообразно ввести в состав медицинских укладок, предназначенных для лечения патологии ЖКТ. Что касается домперидона, то его аналог входит в состав бортовой СОМП, однако при длительном применении он может вызывать негативные побочные эффекты, в частности, нежелательную в

условиях КП сонливость. С этой точки зрения более оправданным будет включение в медицинские укладки селективного прокинетика второго поколения – итоприда, который обладает отличным лечебным эффектом и отсутствием побочных явлений.

Синдром раздраженного кишечника, согласно Римским критериям (в третьей редакции), определяется как функциональное расстройство ПС, которое может существенно ухудшать качество жизни пациентов, снижать их работоспособность [11]. В настоящее время в лечении пациентов, страдающих СРК, подтверждена эффективность спазмолитических препаратов, обладающих как нейротропной активностью (атропин и его производные), так и миотропной (мебеверин, дротаверин) [12]. Для купирования диареи при СРК применяются такие препараты, как имодиум, смекта [13]. Анализ рекомендуемых для лечения противодиарейных средств показал, что смекта является суспензией и ее использование проблематично для применения в условиях КП. В связи с этим для терапии в условиях КП следует выбрать имодиум, причем предпочтительной является его сублингвальная лекарственная форма.

Стандарт специализированной медицинской помощи предусматривает для купирования диареи при СРК применение ветрогонных средств, адсорбентов, а для лечения запоров — использование слабительных препаратов [14]. Препараты с указанным фармакологическим действием находятся в достаточном количестве в составе бортовой СОМП, поэтому специальных допоставок для лечения симптомов диареи или запоров при СРК не требуется.

Рядом рандомизированных исследований было подтверждено лечебное действие различных пробиотиков при СРК [15, 16], что дает основание рассмотреть вопрос о включении этих средств в состав бортовой СОМП.

В настоящее время под функциональной диспепсией (ФД) понимают комплекс симптомов: боли и чувство жжения в эпигастральной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у пациента и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [11]. Стандартная схема оказания лечебной помощи при этом нарушении в какой-то степени совпадает с алгоритмом пособия при ГЭРБ и предусматривает применение антацидов, прокинетиков, ИПН, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, антибактеральных средств [17].

Ниже рассматриваются оптимизированные с учетом современных стандартов схемы проведения лечебной помощи при ряде состояний соответственно первоначальному перечню прогнозируемых полетных заболеваний органов ПС.

Согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и

Стандарту специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, лечение этих заболеваний должно быть комплексным и включать в том числе антациды, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ИПН, которые на сегоднящний день являются средством базисной терапии обострений язвенной болезни [18, 19]. Важной составной частью противоязвенной терапии являются меры по устранению инфекции *Н. руloгі*. Алгоритмом эрадикционной терапии является стандартная тройная схема, включающая ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки).

Лекарственные средства, относящиеся к антибиотикам группы пенициллинов, а также антациды имеются в достаточном количестве в составе медицинских укладок, однако для проведения комплексной терапии язвенной болезни в условиях КП состав бортовых медицинских укладок необходимо дополнить препаратами, относящимися к блокаторам H_2 -гистаминовых рецепторов, ИПН, а также антибиотиками — макролидами (кларитромицином).

Желудочно-кишечные кровотечения возникают как осложнения многих заболеваний и нередко представляют опасность для жизни больного. В соответствии с утвержденным Стандартом скорой медицинской помощи [20] алгоритм консервативной терапии должен быть направлен на стабилизацию гемостаза и основных жизненных показателей и включать в себя следующие препараты для парентерального введения: м-холиноблокаторы, глюкокортикоиды, антифибринолитические и адреноергические средства, а также препараты для восполнения объема крови. Однако значительные трудности использования средств, предназначенных для парентерального введения, связанные со спецификой их применения в условиях микрогравитации, заставляют проводить изыскания по внедрению в состав СОМП новых лекарственных форм, так называемых преднаполненных шприцев.

Восполнение объема крови в условиях КП является еще более проблемной задачей, решение которой в настоящее время представляется чрезвычайно существенным и требуют дальнейшей разработки.

Лечебно-профилактические мероприятия при токсическом поражении ЖКТ и печени должны складываться в первую очередь из прекращения поступления токсического вещества в организм. Далее необходимо быстрое его обезвреживание и удаление из организма (при поступлении токсических веществ через ЖКТ — применение адсорбентов), которое следует дополнить приемом витаминов и эссенциальных фосфолипидов. Для проведения корригирующей терапии при нетяжелых токсических поражениях органов пищеварения

в составе бортовых средств медицинской помощи имеется достаточное количество фармакологических препаратов.

Что касается заболеваний билиарной системы, то, руководствуясь Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, в терапии этого нарушения следует отдавать предпочтение спазмолитическим препаратам (дюспаталин, тримедат, дицетел), а также блокаторам кальциевых каналов и нитратов, которые понижают базальное давление в сфинктере Одди [21]. Кроме того, с успехом также применяют желчегонные препараты и препараты урсодезоксихолевой кислоты, а также ферментативные и прокинетические средства. Лечебное пособие при остром холецистите регламентируется утвержденным Стандартом медицинской помощи больным с острым холециститом и включает прокинетики (метоклопрамид), ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства. Сравнительный анализ рекомендуемых медицинскими стандартами и находящихся в СОМП лекарственных средств для лечения нарушений функции желчного пузыря и желчевыводящих путей предполагает дополнительную поставку с бортовыми медицинскими укладками препаратов урсодезоксихолевой кислоты, а также прокинетических средств.

С нашей точки зрения, целесообразно пополнить состав СОМП средствами, применяемыми для купирования явлений дисбактериоза, в частности, пробиотиками и пребиотиками или их комбинированными препаратами (синбиотики), которые оказывают положительное влияние на микробиоту кишечника [22].

Таким образом, проведенный анализ позволяет отметить, что для большей части вероятных нарушений ПС на борту ОС находится достаточное количество лечебно-профилактических средств, а перечень средств для других функциональных и соматических нарушений со стороны органов ПС нуждается в дополнении или модернизации.

Выводы

- 1. Имевшие место в отдельных случаях нарушения функции ПС, зафиксированные при орбитальных КП, носили кратковременный характер и были успешно купированы с помощью фармакологических средств из бортовой СОМП.
- 2. Анализ неблагоприятного воздействия факторов КП на систему пищеварения дал основание расширить перечень прогнозируемых заболеваний ПС, в частности, дополнить этот перечень следующими состояниями: ГЭРБ, СРК, ФД.
- 3. В соответствии с утвержденными Минздравом РФ Стандартами оказания медицинской помощи

- и Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями ПС выработаны предложения по расширению бортовых средств оказания помощи при нарушениях функции органов ПС в условиях КП, а именно по включению в состав СОМП ИПН, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, ряда антибактериальных средств, препаратов урсодезоксихолевой кислоты, средств для купирования симптомов дисбактериоза кишечника, а также новых прокинетиков.
- 4. Учитывая особенности оказания медицинской помощи при неотложных состояниях в условиях КП, в том числе при заболеваниях ПС, необходимо максимально широко внедрять преднаполненные формы инъекционных препаратов.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.1.

Список литературы

- 1. Goncharov I.B., Kovachevich I.V., Zhenavkov A.F. Incidence of disease and injury in space // Space Biol. and Med. 1994. V. IV. Ch. 5. P. 87–97.
- 2. *Циммерман Я.С.* Гастроэнтерология: руководство. М., 2015.

Zimmerman Ya.S. Gastroenterology: a guide. Moscow, 2015.

3. *Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. и др.* Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта // Мед. совет. 2013. № 10. С. 22–26.

Mayev I.V., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. et al. Treatment of ulcerative bleeding and prevention of their recurrence:the view of the therapist // Meditsinskiy sovet. 2013. № 10. P. 22–26.

4. Нечаев А.П., Степанова С.И., Бронников С.В. и др. Исследование взаимосвязи напряженности режима труда и отдыха космонавтов и частоты ошибочных действий экипажа Международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2019. Т. 53. № 1. С. 39—43.

Nechaev A.P., Stepanova S.I., Bronnikov S.V. et al. Study of the relationship between the labor and recreation regime of astronauts and the frequency of erroneous actions of the crew of the International space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2019. V. 53. № 1. P. 39–43.

5. Агуреев А.Н., Каландаров С.К., Васильева В.Ф. и др. Питание экипажей длительных экспедиций на Международной космической станции // Там же. 2004. Т. 38. \mathbb{N}° 5. С. 19–23.

Agureev A.N., Kalandarov S.K., Vasilyeva V.F. et al. Feeding crews of long expeditions on the International space station // Ibid. 2004. V. 38. N_{2} 5. P. 19–23.

6. *Афонин Б.В.* Как космическая медицина может помочь гастроэнтерологам на Земле // Эффект от использования МКС для России. М., 2015. С. 8–11.

Afonin B.V. How space medicine can help gastroenterologists on Earth // The effect of the use of the ISS for Russia, Moscow, 2015, P. 8–11.

7. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бусарова Г.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели. 10-12 октября 2011 г.) // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22. \mathbb{N}^9 5. С. 13-23.

Mayev I.V., Yurenev G.L., Busarova G.A. Gastroesophageal reflux disease (Review of materials of the XVII Russian gastroenterological week. Oct. 10-12. 2011) // Rossiyskiy zhurnal gastroentorologii, gepatologii, koloproktologii. 2012. V. 22. № 5. P. 13–23.

8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 75–85.

Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // Rossiyskiy zhurnal gastroentorologii, gepatologii, koloproktologii. 2017. V. 27. № 4. P. 75–85.

9. Приказ от 9 ноября 2012 г. № 722н Минздрава России «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».

Order № 722n of the Ministry of Health of Russia «On the approval of the standard of specialized medical care for gastroesophageal reflux disease» from November 9, 2012.

- 10. Champion M.C. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease // Can. J. Gastroenterol. 1997. N^{o} 11. P. 55B–65B.
- 11. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process // Gastroenterol. 2006. V. 130 (5). P. 1377–1390.
- 12. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника// Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 2. С. 92—101.

Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome // Rossiyskiy zhurnal gastroentorologii, gepatologii, koloproktologii. 2014. V. 24. № 2. P. 92–101.

- 13. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrheapredominant irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V. 22 (12). P. 2266–2272.
- 14. Приказ от 9 ноября 2012 г. № 774н Минздрава России «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при СРК».

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from November 9. 2012. N^{o} 774n «On approval of the standard of emergency medical care for irritable bowel syndrome».

- 15. Bittner A.C., Croffut R.M., Stranahan M.C. Prescriptassist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: A methodologically oriented, 2-week randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study // Clinical. Therapeutics. 2005. V. 27(6) P. 755–761.
- 16. Kim H.J., Camilleri M., McKinzie S. et al. A randomized controlled trial of a probiotic, on gut transit and symptoms in diarrhoeapredominant irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. V. 17(7). P. 895–904.
- 17. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22. № 3. С. 80–92.

Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapin A.L. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of functional dyspepsia // Rossiyskiy zhurnal gastroentorologii, gepatologii, koloproktologii. 2012. V. 22. Nº 3. P. 80–92.

18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 773н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки».

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 9, 2012 N° 773n «On approval of the standard of specialized medical care for gastric and duodenal ulcer».

19. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 6. С. 40–54.

Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer // Rossiyskiy zhurnal gastroentorologii, gepatologii, koloproktologii. 2016. V. 26. № 6. P. 40–54.

20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1388н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при желудочно-кишечном кровотечении».

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 24, 2012 Nº 1388n «On approval of the standard of emergency medical care for gastrointestinal bleeding».

21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению

дискинезии желчевыводящих путей // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 3. С. 63–80.

Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of bile dyskinesia// Rossiyskiy zhurnal gastroentorologii, gepatologii, koloproktologii. 2018. V. 28. Nº 3. P. 63–80.

22. FLoch M.H., Madsen K.K., Jenkins D.J. et al. Recommendations for probiotic use // J. Clin. Gastroenterol. 2006. V. 40. P. 275–278.

Поступила 24.12.2020

IMPROVEMENT OF MEDICAL SUPPLIES TO HELP WITH DISORDERS OF THE DIGESTIVE SYSTEM FUNCTION DURING SPACE MISSION

Bogomolov V.V.¹, Polyakov A.V.¹, Kovachevich I.V.¹, Repenkova L.G.¹, Bundina M.V.²

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

²City polyclinic No. 3 of the Department of Health of the City of Moscow

Analysis of digestive function (DF) disorders in cosmonauts-participants in 83 main missions to the station Mir and ISS showed that episodic DF problems had been abated successfully with the help of onboard medicaments.

Comparative assessment of the spaceflight adversities and digestive disease risk factors resulted in drawing up a list of predictable digestive diseases that includes the gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome and functional dyspesia.

Following the ensuing recommendations, the onboard medical kits have been complemented with the proton pump inhibitors, H₂-histamine receptor antagonists, prokinetics of new classes, antibacterials, ursodesocholic acid preparations, and probiotics to treat gut dysbiosis. A broad use of prefilled syringes is advisable.

Key words: orbital station, dysfunction, digestive system organs, onboard medical care supplies, therapy standards.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 16–22. УДК 51.7+614.4+519.22+05.13.18+519.876.5+004.94

МЕТОДОЛОГИЯ ПОСТРОЕНИЯ КОНЦЕПТУАЛЬНЫХ СХЕМ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭПИДЕМИИ COVID-19 ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ О РИСКАХ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Поляков А.В.¹, Бубеев Ю.А.¹, Усов В.М.¹, Владимирский Б.М.², Лахин О.И.³

E-mail: apolyakov@imbp.ru

Принятие решений о факторах риска коронавирусной инфекции в условиях объективно складывающейся ситуации является важной частью работы медицинских специалистов.

Моделирование событий в рамках так называемых агентных моделей позволяет детализировать ожидаемые угрозы для объектов повышенного риска и путей контактного заражения. С этими подходами связана реализация индивидуально-ориентированной тактики предотвращения нежелательных контактов и избегания источников инфекции. Для построения указанных моделей необходим информационный подход, позволяющий перейти от вербальных описаний (объектов, их связей, факторов, входящих в анализ, и т.д.) к концептуальным построениям схемы знаний для компьютерного анализа распространения СОVID-19.

Концептуальные схемы знаний (синоним «информационной онтологии») одновременно могут помочь врачу донести до лиц опасных профессий достоверную информацию о существующих рисках для понимания установленных правил и смысла рекомендуемых мероприятий.

Ключевые слова: распространение COVID-19, моделирование эпидемий, принятие решений, сценарии противодействия, концептуальные схемы знаний, индивидуальные риски.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 4. С. 23-35.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-23-35

Распространение эпидемии COVID-19 предъявило жесткие требования к готовности системы общественного здравоохранения в условиях массового инфицирования населения. Это потребовало радикального улучшения организации медицинской помощи для предотвращения заболеваний, что имеет прямое отношение к задачам охраны здоровья лиц опасных профессий. Осознание глобальных проблем, которые высветила эпидемия COVID-19 во всех сферах современного общества, потребовало мобилизации сил и средств современной медицины, а также стимулировало поиск методологии и практических мер в области превентивных мероприятий. Масштаб

проблем охраны общественного здоровья и тактики медицинского обеспечения оперативных работ оказался самым разным — от потребностей защиты населения целых стран, мегаполисов, крупных населенных пунктов до потребностей прерывания путей инфицирования на отдельных небольших территориальных образованиях, в частности, мест (локаций) пребывания лиц опасных профессий на групповой изоляции. Существенно, что для многих уровней принятия врачебных решений не были предусмотрены диктуемые конкретными условиями возможности варьирования тактик медицинского обеспечения и психосоциальной поддержки, в то время как стрессирующие факторы при COVID-19 требуют индивидуально направленной психотерапевтической работы врача.

Наличие общедоступных массивов данных мониторинга распространения COVID-19 стимулировало интерес к ранее разработанным применительно к опасным инфекциям прогнозным моделям, которые отличаются разнообразием принимаемых исходных посылок, имеют разные цели использования и др. Возникают вопросы содержательной трактовки адекватности выбора типа модели и тех данных, на которые опирается исследователь, получая итоговый результат моделирования. В настоящее время известны информационные технологии, которые позволяют рассматривать эти вопросы с позиций формального представления знаний. В работе предлагается рассмотреть для этой цели применение так называемой методологии концептуализации знаний.

Концептуальные схемы знаний для систематизации данных о COVID-19

Мотивация применения методологии концептуальных схем для систематизации моделей распространения COVID-19: понятийный аппарат применения в информационной сфере

Мотивация использования методологии, основанной на концептуализации знаний при изучении

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

²Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону

³Научно-производственная компания «Разумные решения» (Smart Solutions), г. Самара

предметной области моделирования сложных явлений, состоит в следующем. В контексте темы исследования в качестве предметной области рассматриваются схемы формализации знаний и конструкции, на основе которых предпринимаются попытки промоделировать развитие инфекционного процесса в условиях различных ограничений, которые вводятся или реально складываются в общественной жизни. На этой основе директивные органы, принимающие решения о противодействии COVID-19, пытаются находить компромиссы между: а) потребностями оптимизировать ресурсы здравоохранения в условиях массового поступления новых заболевших, с одной стороны; б) существенно ограничить условия деловой и общественной активности работоспособного населения в жестких вариантах изоляции, с другой стороны.

Эта методология может быть принята за основу принятия решений врачом с учетом специфики медицинского и психологического обеспечения конкретных контингентов специалистов. Для того чтобы систематизировать использование моделей оценки рисков здоровью при COVID-19, целесообразно рассмотреть их с позиций «информационной онтологии проектирования знаний».

Применение информационной онтологии проектирования знаний для перевода предметного знания из вербально-описательной формы в форму, пригодную для компьютерного анализа

Данный вопрос требует терминологических пояснений, так как он недостаточно представлен в медицинской литературе. Одним из направлений формирования новых знаний является составление классификаций, в которых дается описание классов объектов (этап концептуализации) и их отличительные признаки (задание спецификаций). На декларативном (словесно-описательном) уровне – это необходимая для любого исследования методическая работа, которая может быть дополнена этапом компьютерного проектирования структур взаимосвязи понятий и переводом в формализованное представление с помощью языков программирования, что далее открывает путь компьютерному моделированию сложных явлений. В настоящее время предложены подходы к представлению знаний, которые связаны с развитием ряда новых областей информатики, разработки баз данных и знаний, ведения «Больших Данных» (англ. BigData), построения моделей сложных систем и др. Эти подходы в настоящее время внедряются также в конкретные области медицины [1].

Особенности информационных подходов к описаниям терминов предметной области и отношений между ними для построения интегрированных семантических ресурсов

Распространению идей концептуализации для наглядного, формализованного представления

знаний, получаемых с междисциплинарных позиций, способствовала востребованность в целостном видении ситуации в условиях многообразия, нечеткости и неопределенности данных о COVID-19.

В современной литературе для изложения идей концептуализации часто используется термин «онтология знаний» и/или «онтология информатики», и это требует отдельного обсуждения терминологических нюансов [2]. Ранние истоки термина «онтология» относятся к философским наукам. Онтология оформилась как философская дисциплина на закате немецкой классической философии. Несколько десятилетий назад она стала предметом изучения у программистов и лингвистов (условно лингвистический и информационный подходы к определению онтологии), после того как этот термин был предложен (T. Gruber, 1991) для применения в системах обработки знаний [2]. Характеристика информационных подходов для «формальных явных описаний терминов предметной области и отношений между ними» представлена в ряде работ [3-6]. Как итог: в ходе своего развития онтологическое направление получило новую трактовку, как разработка системы объектных знаний, которая представляет собой концептуальную систему, состоящую из организованных данных из совокупности предметов, их классов и взаимосвязей. Исходя из истории трансформации понятия «онтология», в данной работе принят термин «концептуальная схема» как термин из области проектирования и формализации знаний.

Согласно общим требованиям к формализации знаний, «концептуальные схемы» должны представлять собой описание исходных декларативных знаний, сделанное в виде классов систематизированных объектов с заданием отношений иерархии (соподчиненности) между ними. Каждый класс при этом характеризуется набором определенных признаков. Если исследователю необходимо отразить переходы между классами или событиями, то ему необходимо сформулировать условия, при которых это возможно и насколько это вероятно, если речь идет о случайных процессах. Для того чтобы автоматизировать такие процедуры, сегодня применяются специализированные языки программирования для решения этих задач на компьютере.

Наибольший интерес в контексте целей исследования представляют библиографические данные о концептуальных схемах и системах их инструментального проектирования для медицины и в медицине [7–10]. Публикация [10] заслуживает отдельного комментария и цитирования. Усилия по эффективной настройке общественного здравоохранения в связи с COVID-19 требуют обмена данными между различными специалистами на единой концептуальной основе. Результативности таких усилий во многом препятствует тот факт,

что соответствующая информация часто собирается с использованием специфичных для какой-то конкретной специальной области терминологии и таких систем кодирования, которые оптимальны только в рамках той или иной дисциплины. Более того, информация хранится в гетерогенных базах данных. Возникают закономерные вопросы, как обеспечить обмен данными между этими источниками и найти приемлемый для обширной аудитории специалистов разных дисциплин и единообразный по методологии способ интеграции и представления, в том числе на цифровых платформах. Именно в этом контексте происходит обращение к «концептуальным схемам» как одной из разновидностей проектирования знаний.

Особенности разработки интегрированных семантических ресурсов для мониторинга эпидемии

На пути реализации интегрированного представления закономерностей эпидемических процессов встречаются большие практические трудности, так как многие разработчики конкретных систем мониторинга данных эпидемии не предоставляют достаточных исходных данных, подразумевая, что прогноз строится на базе общепринятых эпидемиологических моделях. Таким образом, на практике универсальный подход в рамках концептуальных схем затрудняется их несогласованностью у разных авторов. В работе [10] предлагается решать эту проблему разработкой развитого набора взаимодействующих информационных «онтологических модулей», названных ResultsIDO, который призван обеспечить для сторонних разработчиков охват всех аспектов области инфекционных заболеваний, включая биомедицинские исследования, клиническую помощь и общественное здравоохранение. Вывод цитируемой работы состоит в том, что подход, предоставляющий возможные варианты построения моделей прогноза и их информационное обеспечение, может помочь в усилиях по борьбе с продолжающейся пандемией COVID-19, ускорить получение прогностических данных на ранних стадиях и снизить расхождение данных исследований инфекционных заболеваний.

Близкие позиции занимают авторы более ранней работы [11], которые полагают, что семантическая аннотация эпидемиологических ресурсов является краеугольным камнем эффективной поддержки исследовательской деятельности. Выявленная авторами актуальность дополнения семантических ресурсов медицины специфичными для эпидемиологии терминами решается посредством проектирования «онтологии эпидемиологии» (англ. Epidemiology Ontology — EPO) и описания ее интеграции с другими компонентами существующей семантической платформы.

Сегодня существует обширный пласт публикаций, которые охватываются библиографическим поиском информационных ресурсов Интернета с ключевыми словами «COVID-19 Infectious Disease Ontology» (IDO-COVID-19). Эти ресурсы уточняют содержание концептов «Infectious Disease Ontology» (IDO) и «Virus Infectious Disease Ontology» (VIDO), что в русском переводе «онтология инфекционного заболевания COVID-19» и «онтология вирусных инфекционных заболеваний» [12, 13].

Отметим полезность в практическом отношении этой обширной базы данных и результатов выполненной работы по составлению семантического базиса проектирования медицинских знаний и способов графического отображения взаимосвязей введенных в рассмотрение объектов.

Можно уверенно говорить о 3 составляющих: проектирование собственных исследовательских баз данных с хорошей перспективой их интеграции в более крупное информационное хранилище; составление маршрутов для поисковых запросов в интересах формирования выборок сравнения для моделей прогнозирования; проектирование формализованных прогнозных моделей. На последний аспект обращают внимание авторы публикации [14].

Связь информационных концептуальных схем с видами математического моделирования распространения эпидемических заболеваний

Концептуальные схемы в той или иной форме всегда присутствуют при попытках имитационного моделирования сложных явлений. Но особенно важно руководствоваться развернутыми концептуальными построениями при использовании так называемых агентных моделей распространения эпидемии, чтобы наиболее полно соотнести факторы и условия с конечными эффектами тактики превентивных мер [15]. Модели распространения эпидемических заболеваний позволяют лицам, принимающим решения, изучать последствия превентивных вмешательств для прерывания инфицирования в популяции. В публикации [16] говорится о проекте «Models of Infectious Disease Agent Study (MIDAS)», в котором преследуются цели сбора и систематизации таких моделей, а также публикаций, содержащих исторические свидетельства об эпидемиях.

Как итог можно сформулировать положение о том, что преимуществом концептуальных схем проектирования знаний в сравнении с исходным декларативным описанием наблюдаемых закономерностей предметных областей является их итоговая формализованная структура, которая упрощает их компьютерную обработку, что важно в эпоху компьютеризации научных исследований.

Применение моделей распространения эпидемии

Возможности использования концептуальных схем при планировании мероприятий противодействия распространению эпидемии COVID-19

При планировании мероприятий противодействия эпидемии приходится признать, что до настоящего времени сохраняется неопределенность в отношении многих эпидемиологических данных о COVID-19 (плотность возбудителя во внешней среде, способного оказать заражение окружающих лиц, устойчивость вируса в среде, стойкость иммунного ответа и пр.). Эпидемиологические сведения, положенные в основу методологии структурирования и концептуализации знаний о возможных угрозах для системы охраны здоровья, в целом вытекают из установок Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уточненных отечественными нормативными документами. В феврале 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии и присвоила заболеванию название «COVID-19» (англ. COronaVIrus Disease 2019). Вирус, который вызывает COVID-19, был тогда же обозначен как SARS-CoV-2, до этого он назывался 2019-nCoV. Информация о COVID-19 постоянно пополняется [17-19].

На основании приведенных источников можно дать краткое описание методического базиса, используемого при разработке концептуальной схемы знаний о стадийности протекания COVID-19 в популяциях, подверженных воздействию вируса. Противоэпидемические мероприятия, предпринимаются при COVID-19, описаны в ряде документов и научных публикаций, в том числе применительно к территории РФ [20]. Применяемые в настоящее время методы оценки вклада превентивных мероприятий в итоговую картину наблюдаемых потерь подчинены главной цели – судить о том, насколько велики угрозы в зависимости от выбранной тактики экстренного реагирования на распространение эпидемии COVID-19. При этом надо учитывать, что врачебные решения необходимо принимать в условиях высокой неопределенности оперативно поступающих из разных источников данных.

К вопросам количественной оценки показателей заболеваемости внимание исследователей привлечено по нескольким причинам [21]:

во-первых, это значимые для общественного здравоохранения показатели степени угроз новой эпидемии, тяжести заболевания, поиска надежных средств оказания помощи и профилактики (в том числе, вакцин и лекарств);

во-вторых, наряду с контролем реальных чисел возросшей госпитализации пациентов с типичной симптоматикой, численный прогноз на различный временной интервал при определенных условиях может быть оценен достаточно оперативно, фактически в темпе распространения эпидемии (хотя имеются методологические нюансы, о которых речь пойдет ниже);

в-третьих, возможность сопоставить рост негативных показателей в конкретный период времени с такими же периодами в другие годы наблюдений, при других опасных эпидемиях, а также при распространении хорошо изученных сезонных инфекций дает представление о степени угроз и планировании неотложных мероприятий.

Необходимым условием построения прогностических моделей, прежде всего в свете угроз коллапса системы здравоохранения, является организация сбора данных в виде таблиц (заболеваемости с разными исходами) и их «привязки» к контролируемым внешним параметрам распространения эпидемии (к локализации очага, режимам изоляции, местным ресурсам здравоохранения и др.). Этот подход позволяет решать задачи прогнозирования рисков в различных когортах в период COVID-19, в том числе в наиболее уязвимых слоях населения.

В этой связи естественной представляется попытка обратиться к рискометрическим моделям, которые позволяют оценить возможные издержки от негативных событий на конкретных территориях.

Концептуальные схемы для реализации моделей прогноза должны подчиняться некоторым содержательным принципам подготовки принятия решений.

Первый принцип — территориальный, когда при отборе исходных данных для анализа выполняется учет таких особенностей территории, как численность проживающей на ней популяции, возрастная структура населения, время начала эпидемии и динамика показателей по календарным срокам наблюдений. Таким образом, в концептуальной схеме прослеживается начальный выбор базовых объектов: «территория» и «кластер» (ассоциированный с очагом заражения), при этом кластеров может быть несколько на одной и той же территории, если инфицирование происходило по разным каналам, в разное время и от разных источников при высокой мобильности населения (например, от посещающих конкретную территорию туристов).

Второй принцип — временная протяженность (период наблюдения от начала вспышки и длительность сбора исходных данных). В разные периоды времени интенсивность заражения населения может меняться в зависимости от предпринимаемых ограничительных и защитных мер по отношению к населению. Этот принцип необходимо учитывать, если пытаться сделать прогноз на основании статистического подобия данных мониторинга разных, но сравнительно подобных по базовым характеристикам территорий (размеру, численности населения, времени возникновения очага инфицирования, возрастной и гендерной структуре популяции).

Третий принцип — формирование целевых групп повышенного риска, включение которых существенно влияет на результат прогноза рисков для общественной жизни. События в целом подтверждают тенденции к избыточной смертности в определенных когортах населения, хотя такие эпидемиологические исследования планируются к завершению только в течение ближайших лет.

При использовании аналитических моделей важно понимать существенную зависимость качества прогноза от исходных данных. Разные подходы к учету заболеваний и смертности при COVID-19 между странами, а также их изменения во времени представляют существенные ограничения для возможностей текущей оценки развития эпидемии. Именно по этой причине важно понимать, по каким критериям эти данные собираются, что отмечено в статье [22].

Приведем близко к тексту некоторые положения этой статьи, касающиеся источников неопределенности и неполноты исходной информации. Согласно выводам автора, на расхождение данных влияют факторы преимущественно методического плана:

- 1. Страны существенно отличаются в подходах к учету заболеваний и смертей от COVID-19.
- 2. На сопоставимость данных между странами могут влиять принятые в стране критерии тестирования на вирус (как прижизненного, так и посмертного), подходы к определению причины госпитализации людей с предшествующими хроническими заболеваниями.
- 3. Получение надежной оценки затрудняет тот факт, что в большинстве случаев размещенные в свободном доступе данные представлены в абсолютных числах, а не в расчете на душу населения.
- 4. Принятые для анализа показатели зависят от того, с какой полнотой выявляются случаи инфицирования COVID-19, как они диагностируются.
- 5. Во многих странах приняты такие критерии, что тесты в первую очередь делаются наиболее уязвимым группам населения, в том числе людям с хроническими заболеваниями. Это чаще всего пожилые люди. Соответственно можно ожидать, что результаты тестов у пожилых будут иными, чем у более молодых возрастных групп.

Из литературы известны различные описательные и формализованные модели эпидемиологических знаний распространения эпидемии, которые стали востребованы при COVID-19.

Классические подходы к аналитическому представлению эпидемических процессов

Наибольшее внимание привлечено к ранее разработанным математическим средствам моделирования различных сценариев противодействия распространению эпидемии COVID-19, в частности, к так называемым камерным (синоним

компартментальным, от англ. compartmental – разделенный на ячейки) моделям. Эти названия отражают исторически сложившуюся методологию. хотя в современных публикациях чаще применяются термины классы, группы и др. Концептуальные схемы этих моделей служат задачам подобрать наилучший вариант сценария противодействия эпидемии. Начальные классы в разработке концептуальной схемы для таких моделей составляют изолированные популяции, которые соотносятся по принадлежности к конкретным территориальным образованиям. Каждый объект из класса популяций имеет однозначно установленную связь с объектом из класса территорий. Эти объекты имеют определенные характеристики, которые могут влиять на распространение эпидемии. В самом простом варианте построения модели прогноза предполагается, что между территориями нет перемещения лиц, в том числе лиц инфицированных.

В соответствии с эпидемиологическими представлениями в наиболее простой редакции описания стадий инфицирования предполагается, что индивид в случае ретроспективного рассмотрения истории его заболевания последовательно проходит через ряд сменяющих друг друга состояний:

- 1) Здоров, но потенциально подвержен заболеванию из-за отсутствия иммунитета к вирусу.
- 2) Инфицирован и находится в инкубационной стадии (обычно в пределах 7 дней), без клинической манифестации, но при этом начинает распространять вирус (интенсивно в последние 3—4 дня перед клинической формой).
- 3) Инфицирован и в стадии клинической манифестации способен распространять вирус.
- 4) Вылечен и теряет способность и к распространению инфекции, и в определенный последующий период времени устойчив к повторному заболеванию из-за наличия иммунитета.

На определенные стадии могут быть разделены и периоды стационарного лечения.

Исходные предположения моделей не всегда имеют прочную доказательную базу. Например, малореалистичным предположением является отсутствие поступлений инфицированных лиц из смежных территорий, так как, особенно в начале эпидемии, в ряде стран не были закрыты границы для туристических групп, не ограничивалась внутренняя миграция, движение рабочей силы и пр.

При принятии представленного выше принципа разбиения все наблюдения (проживающих на отдельно взятой территории лиц) в замкнутой популяции предлагается представить в концептуальной схеме разделенными на группы (синонимы: ячейки, классы), соответствующие разным стадиям: «инфицирование — заболевание — завершение болезни». При этом каждый индивид в изолированной популяции может переходить между группами по

определенной схеме изменения состояния. Если удается прервать эти переходы в определенном числе случаев, то это закономерно повлияет на число наблюдений в каждой из выделенных групп, между которыми совершаются эти переходы.

Динамика изменения числа наблюдений в каждой группе за определенный период наблюдения дает исходную базу вынесения суждений о правильности выбора условий изоляции подверженных инфицированию лиц, показаний к госпитализации лиц с симптомами недомогания или других ограничительных мер. Заметим, что при этом использованы эпидемиологические знания закономерностей инфицирования и передачи вируса в разных стадиях изменения состояния подверженного инфицированию индивида. Для того чтобы сравнивать между собой варианты сценариев, необходимо задать перечень условий, непосредственно влияющих на переходы между группами, например, прерывающие переходы от подверженности к инфицированию в стадию инфекционного заражения. Основное предположение состоит в том, что применительно к коронавирусу без задания ограничительных условий будет наблюдаться схема распространения по типу цепной реакции, т.е. рост числа новых случаев по экспоненте. Задание того или иного сценария противодействия COVID-19 состоит в формулировке таких условий.

Каждое из предлагаемых к внедрению превентивных мероприятий, а соответственно и содержащий их сценарий характеризуется эмпирически определяемыми эпидемиологическими индексами. Их задание является одним из шагов конкретизации концептуальной схемы.

В интересах разработки мероприятий для ограничения мобильности населения используются различные эпидемиологические индексы, количественно отражающие влияние разных форм ограничений социального взаимодействия (например, социального дистанцирования) на сокращение или увеличение числа подтвержденных случаев инфицирования [23].

Одна из характеристик распространения вируса — это индекс R0, отражающий «эпидемический потенциал вируса» (в данном случае вируса SARS-CoV-2). Этот индекс используется для оценки распространения эпидемии среди подверженной данной инфекции популяции (максимальное значение принимает в случае отсутствия противоэпидемических мер). Его использование связано с расчетом ожидаемого числа случаев заражения, произведенных первичным зараженным за определенное время. Этот и другие, сходные по направленности, индексы призваны отразить динамику изучаемых соотношений показателей инфицированности, заболеваемости, выздоровления и смертности во времени развития эпидемии, а также влияние на

этот процесс сопутствующих условий (плотность населения, миграция, мобильность, туризм и пр.) или активно вводимых «превентивных факторов» (дистанцирования, изоляции, тестирования и пр.). Имеются данные исследования эпидемического потенциала COVID-19 по отдельным областям РФ, например в работе [24].

С принятием вышеперечисленных предположений концептуальная схема камерных моделей приобретает следующие черты:

- представлены в виде классов подмножества всех наблюдаемых случаев на изолированной территории, соответствующих стадиям инфекционного процесса, которые должны подчиняться четким правилам схемы перехода между группами (ячейками камерной модели);
- конкретизированы мероприятия (превентивные действия), которые прерывают переходы, для изучения в моделирующем эксперименте выбранных сценариев противодействия распространению эпидемии, чтобы получить динамику числа ожидаемых и подтвержденных случаев инфицирования;
- посредством задания управляющих индексов должны быть учтены факторы неопределенности, поскольку не удается однозначно задать вероятность разрешенного правилами перехода из одной группы в другую и длительность пребывания в каждом из них.

С помощью описанных моделей проверяются рабочие гипотезы о характере распространения эпидемии: оценивается, будет ли рост/снижение ожидаемых потерь при разных сценариях введения ограничительных и/или запретительных мер на конкретной территории и для конкретного состава популяции. Именно в этом состоит изучение влияния различных превентивных мероприятий на распространение COVID-19.

В указанных выше ограничениях с самого начала эпидемии строились расчетные графики, показывающие, в частности, что правильным подбором ограничительных мер можно влиять на динамику роста госпитализаций инфицированных пациентов [25].

Поскольку согласно простым камерным моделям в исследуемой популяции выделяются группы лиц, играющие разную роль в отношении распространения инфекции (S — уязвимый, I — заразившийся и распространяющий вирус, R — выздоровевший и получивший иммунитет), а переходы между ячейками модели обозначаются, как $S \to I \to R$, то и базовая модель получила аббревиатуру SIR [26].

В упомянутой выше работе [25] выполнен разбор вариантов построения модели и выполнения расчетов с выводом результатов на графики. Если в какой-то момент времени известно число людей в каждой группе (соответственно ячейке камерной модели), то можно предсказать активность распространения и длительность эпидемии.

Вариантами расширенной модели SIR стали следующие:

- SIRS для цепочки переходов «S-восприимчивые – I-инфицированные – R-выздоровевшие
 S-восприимчивые»: модель описания динамики заболеваний при условии временного иммунитета (притом, что выздоровевшие индивиды со временем снова становятся восприимчивыми);
- SEIR для цепочки переходов «S-восприимчивые – E-контактные – I-инфицированные – R-выздоровевшие»: модель для описания распространения заболеваний с инкубационным периодом;
- SIS для цепочки переходов «S-восприимчивые – I-инфицированные – S-восприимчивые»: модель для распространения заболевания, к которому не вырабатывается иммунитет, и др.

Эти модели описаны в литературе по моделированию инфекционных процессов, и поэтому более подробно в настоящей работе они не обсуждаются.

Основания принятия решений о введении ограничений социальной активности и мобильности населения на основе концептуальной схемы знаний SIR-подобных моделей

Поскольку длительность лечения COVID-19 значительно превосходит по величине тот период, за который инфицированный человек успеет заразить какое-то число лиц, с которыми он был в контакте, то в камерной модели наполнение ячейки I происходит значительно быстрее, чем ячейки R, когда значение индекса эпидемического потенциала вируса больше единицы. Именно по этой причине возникает опасность исчерпания ресурсов системы неотложной и специализированной медицинской помощи, если не предпринять ограничительных мер по прерыванию передачи вируса. Достаточно очевидно, что на пути к желаемой цели следует ограничить мобильность и социальные контакты, способствовать уменьшению плотности концентрации населения в местах возможного скопления (на транспорте, в торговых центрах, концертных залах, ресторанах и т.д.).

Это, собственно, и предпринималось на практике. Ограничения мобильности возрастных групп населения диктовалось соображениями длительности лечения и вероятными осложнениями, поэтому лица 65+ были подвергнуты наиболее жестким мерам самоизоляции. Также очевидно стремление экспертов ВОЗ ускоренными темпами приступить к вакцинации населения — это снижает в камерной модели наполнение ячейки S-восприимчивых к инфицированию.

Расчеты для камерных моделей неоднократно описаны в литературе, и имеются ресурсы в Интернете, позволяющие провести численные эксперименты при разной настройке SIR-подобной камерной модели и на разных входных данных для сравнения сценариев противодействия [27, 28].

Мотивация дополнения камерных моделей, отражающих преимущественно обобщенный взгляд на динамику роста/снижения случаев инфицирования, агентными моделями, более полно учитывающими локальные закономерности территории и активности населения

В развитие концептуальных схем камерных моделей сегодня исследуются способы создания «индивидуально-ориентированных» способов прогноза распространения COVID-19.

Рассмотренные выше аналитические модели основаны на использовании показателей относительной частоты интересующих исследователей явлений в классах принятой концептуальной схемы (число лиц с отличительными признаками относительной опасности для контактирования в классах: подверженные заражению, инфицированные, заболевшие и т.д.) в изолированной популяции, чтобы не только оценить риски для отдельных категорий населения, но и оценить динамику распространения эпидемии COVID-19.

Несколько иная постановка задачи прогноза и оценки рисков связана с переносом акцентов с анализа выборочной популяционной медицинской статистики (массовых событий инфицирования и заболевания на изолированной территории) на анализ «индивидуальных траекторий», стоящих на медицинском сопровождении индивидов в пространстве неблагоприятных событий. Те же классы и схемы переходов, которые введены в концептуальную схему камерных моделей, в целом сохраняют свою полезность, так как отвечают изученным эпидемиологическим закономерностям, т.е. могут быть приняты без существенных трансформаций. Также имеет практический смысл подходить к дискретности моделирования событий по SIR-подобной стандартной схеме переходов (календарные периоды неделя, месяц, квартал года и др.). Дополнительно предполагается, что индивид может по случайному закону перемещаться по разным маршрутам своей привычной повседневной активности, попадая в разные (с точки зрения опасности заражения) локации. Индивид представлен в модели как программный активный агент, и он может контактировать с другими индивидами (программными агентами), с разной степенью вероятности принадлежащих к одному из классов SIR-подобной стандартной схемы переходов. Для активных агентов можно задать ряд дополнительных свойств, связанных с их возрастом, родом деятельности, семейным статусом и др. Предполагается, что в случае заражения этот индивид создает риски для лиц из своего окружения или для случайных контактов на маршрутах перемещений (а представляющий его в модели агент

меняет свое состояние). Кардинальное отличие этого так называемого агентного подхода состоит в том, что акцент ставится на индивидуальный риск и на новые риски, которые рассматриваемый активный агент создает для своего ближнего окружения для заранее выделенных и контролируемых «зон возможного контакта» (локаций) и «маршрутов перемещения». В этом аспекте важной задачей эпидемиологического надзора является сбор и уточнение данных о рисках инфицирования в различных локациях. После выявления каждого нового случая инфицирования желательно ставить на динамическое наблюдение всех индивидов, ранее контактировавших с уже выявленными случаями. Также необходимо более тщательно изучить выявленные в процессе обследования контактировавших между собой лиц, учитывая случаи положительных тестов на коронавирус и легкие случаи заболевания при лечении на дому [29]. При принятии предположения о существенной роли возрастной, социальной и профессиональной структуры населения на конкретной территории решается задача отследить индивидуальную траекторию и тот эффект, который связан с контактами с зараженным индивидом. Такая постановка позволяет расширить концептуальную схему, добавляя классы прогнозируемых индивидуальных различий ожидаемого риска по включенным в концептуальную схему классам наблюдений: возрастной категории, принадлежности к профессии, социальному статусу, местам работы и проживания и др. Набор классов агентов в этом случае может быть достаточно разнообразным. Большое число охваченных анализом вариантов достигается уточнением факторов, которые влияют на распространение инфекции в конкретном регионе.

Немаловажное отличие состоит в возможности масштабирования исследовательской модели как в отношении введения новых классов контроля опасностей, так и по числу активных агентов, траектории которых представляют практический интерес для принятия врачебных решений.

В контексте оперативных задач медицинского обеспечения это дает возможность ввести в концептуальную схему новые целевые классы наблюдаемого контингента. В предыдущих постановках задач выделение целевых контингентов уже рассматривалось в свете групповых рисков для уязвимых групп (например, с коморбидной патологией). Здесь же интерес смещается в выделение условий, которые создают высокие риски для индивидов из целевых групп, например, лиц опасных профессий.

При построении индивидуальной траектории по типу цепочек переходов камерной модели между ячейками S -> I -> R и ее вариаций важно понять, как будут меняться индивидуальные риски для всех лиц, которые попадают в зоны контакта с конкретным зараженным индивидом на контролируемой

территории на всех расположенных в ней объектах. Это предполагает необходимость конструирования нового класса факторов концептуальной схемы, который условно можно обозначить как «зона контакта». При этом от пользователя — исследователя требуется задание сведений, кто конкретно из наблюдаемого контингента попадает в такую зону при типовом сценарии деловой и профессиональной активности индивида. Каждая из введенных в рассмотрение зон контактов предполагает наличие правдоподобных оценок, насколько велики риски заражения индивида с разным уровнем индивидуальной защиты (например, при ношении маски и без нее и пр.) и при разном отношении к выдерживанию социальной дистанции.

Такой класс агентных моделей позволяет преодолеть некоторые ограничения предположений, лежащих в основе ранее рассмотренных вариантов камерных моделей типа SIR. В частности, удается избежать требования «однородность», когда рассматриваемая популяция считается равномерно «перемешанной» и не учитываются различные каналы заражения, «очаговость» распространения инфекции и др. Кроме того, качественно возрастает «размерность» (массовость) моделируемого явления с учетом: 1) числа введенных в рассмотрение типов активных агентов (индивидов разного возраста, пола, социальной принадлежности, мобильности; 2) ценовой значимости для сохранения функционирования тех или иных организационных структур и др.); 3) детализации параметров внешних факторов, типов неблагоприятных случаев, типов обстановки пребывания и др.

Содержание вычислений можно кратко охарактеризовать как выполнение ряда дискретных шагов с заранее заданным интервалом времени, за которое могут произойти значимые для изменения обстановки или состояния агентов события. С точки зрения дискретных шагов моделирования каждый агент (представитель включенного в анализ типа индивида) характеризуется рядом последовательно развивающихся состояний (по одной из типовых схем SIR-переходов). Агент будет изменять свое состояние через переходы, которые могут быть вызваны (инициированы) определенными эпизодами (в основном инфицирования) при встречах и контактах с другими агентами, которые также могут находиться в разных состояниях SIR-переходов, что в итоге определяет картину распространения инфекции. При таком решении возможен адресный подход к ограничению активности конкретных типов агентов с введением предположений о влиянии на риски COVID-19 социальных факторов.

Более детальное изложение вопросов, связанных с агентным моделированием в данной публикации не предполагается, так как для ознакомления с их построением и применением имеется большой

массив публикаций. Выделим положение о том, что проведение совместного исследования в области имитационного моделирования требует участия специалистов как из предметных областей, так и из области информатики. Проблемами задания входных данных о структуре популяции по выбранному набору отличительных признаков для типов агентов должны заниматься в первую очередь эксперты предметных областей — медицины, социологии, управления городским хозяйством и др., а настройкой модели и проведением вычислений — специалисты в области информатики.

Теоретическое обоснование применения метода имитационного моделирования с использованием мультиагентного метода для эпидемиологии представлено в работе [30]. Согласно этой публикации, задавшись начальными параметрами по каждому типу агентов, а также системой правил, по которой агенты взаимодействуют друг с другом и окружающей средой, можно вычислить динамические закономерности развития инфекции и выявить наиболее существенные свойства агентов, способствующих изменению темпов распространения. Тем самым динамика сложного процесса представляет собой результат функционирования и взаимодействия относительно простых объектов (агентов с разными характеристиками), а основная настройка процесса вычислений заключается в формулировке правил взаимодействия агентов и описание их типов. Варианты агентного подхода требуют специальной постановки математического моделирования. Эти вопросы применительно к моделированию эпидемических процессов освещены в работах [31–33].

Резюмируя содержание подраздела построения концептуальных схем с учетом возможностей методологии многоагентных систем, можно констатировать, что в настоящее время наблюдается существенное продвижение технологий моделирования для описания результатов наблюдений сложных эпидемических процессов. Расширение методов научного описания и научной визуализации имеет большое методическое значение для таких областей, как экология человека, охрана здоровья целевых контингентов, организация для них мероприятий медицинской помощи.

Направления внедрения методологии концептуализации знаний в прикладной медицине

Для авиационной и экологической медицины выявляются ранее неизученные аспекты построения прогнозов риска инфицирования в условиях пандемии для тех контингентов работников, охрана здоровья которых влияет на надежность деятельности при групповой изоляции и требует проведения психопрофилактических мероприятий.

Учет вышеприведенных рекомендаций приводит к необходимости структурного описания знаний о

закономерностях снижения приспособительных возможностей организма при наличии у работника коморбидных заболеваний. Для врача, ответственного за ведение группы лиц опасных профессий, работающих в условиях длительной групповой изоляции, возможно, лучшей рекомендацией будет повысить требования к медицинскому отбору и углубленному обследованию, чтобы исключить обострение хронических соматических заболеваний не только в период подготовки к экспедициям, но и на время, сопоставимое с длительностью самой экспедиции.

Для специалистов авиационной и космической медицины эти результаты имеют дополнительный аргумент для выбора тактики медицинского наблюдения за переболевшими лицами из прикрепленного контингента. Если расценивать тяжесть «полиорганного поражения» при клинически выраженных случаях тяжелого течения заболевания COVID-19 с позиций появления нового фактора риска коморбидной патологии, то необходимо корректировать практику медицинского отбора и медицинского обследования на предмет определения годности к видам деятельности, предъявляющим высокие требования к резервам физического и соматического здоровья.

Настораживающими являются отдельные (пока еще доказательно не подтвержденные) информационные сообщения о фактах пересмотра практики призыва в зарубежных странах в сторону (возможно, временной) дисквалификации переболевших COVID-19 [34]. Причина в том, что до сегодняшнего дня нет полной ясности, какие долгосрочные последствия и вред организму наносит перенесенное заболевание COVID-19, в том числе в легкой клинической форме, и дает ли пережитая болезнь или вакцинация стойкий иммунитет к повторному заражению. Эти вопросы необходимо рассматривать как требующие дополнительных исследований.

При выполнении таких исследований в когортах авиационных специалистов, сформированных по профессиональному, возрастному и/или территориальному признакам, в определенном числе случаев полезно обратиться к методам статистического анализа таблиц сопряженности, если имеется возможность получения представительных данных [35, 36]. Пример получения исходных данных для таких вычислительных процедур дает работа [37]. Если исходить из положения об ускорении процессов «изнашивания организма» при действии комплекса экстремальных факторов авиационной профессии, то правомерна постановка задач статистических сравнений когорт авиационных специалистов из разных видов авиации, разных возрастных групп, проживающих в разных регионах (в том числе отличных по эпидемиологической обстановке).

Противодействие распространению эпидемии имеет дополнительный аспект при медицинском обеспечении лиц на групповой изоляции в экстремальных условиях деятельности. Опасность заболевания COVID-19 могут усугубить негативные переживания, непосредственно связанные со страхом болезни, инвалидизации и др. Когда речь идет об индивидуальном психологическом здоровье, его качественные и количественные характеристики зависят от многих факторов: статусной ролевой позиции, возраста, состояния функциональных резервов, биологических особенностей организма конкретного человека. Эти показатели, возможно, послужат предметом для расширения состава концептуальной схемы, так как есть основания рассматривать пандемию COVID-19 не только в рамках эпидемических, но и социально-психологических рисков для профессионального здоровья.

По данным публикации [38] факторами риска развития психических нарушений являются социально-демографические характеристики (возраст и пол), социальные факторы (отсутствие социальной поддержки, социальное отвержение или изоляция, стигматизация).

Согласно этой работе, в числе факторов стресса эпидемии COVID-19, выступают:

- 1) Резкая смена ролевой позиции в плане социального и профессионального статуса; поскольку возникают трудности планирования дальнейшей жизни, сужается «окно возможностей», что часто ведет к фрустрации.
- 2) Изменения в структуре и содержании значимых социальных ролей личности в сфере профессиональной занятости и родственно-семейных отношений. Также тяжелые последствия влекут экстремальные ситуации болезни и эпизоды личностных кризисов.
- 3) Деформации значимых социальных связей, которые провоцируют сильные эмоциональные переживания и обозначаются личностью как крупные жизненные неудачи. Эта деформация проявляется в таких формах, как утрата значимых личностных отношений, чрезмерное пребывание в агрессивной среде, потеря лидерских позиций в привычной группе общения, изгнание из значимой социальной общности, невозможность встречи с друзьями, длительное пребывание в несвойственной роли, разлука со значимыми для самоидентификации персонами, лишение групповой поддержки и др.

Подчеркнем значимость полного и своевременного информирования лиц, потенциально подверженных инфицированию, о реальных факторах, влияющих на риски инфицирования, особенно те, которые связаны с тем или иным образом жизни, психологическими особенностями реагирования на опасности среды обитания, подчинением или игнорированием социальным нормам и

индивидуально-адресованным рекомендациям. С учетом приведенных сведений возрастает роль (экспедиционного) врача и психолога в профилактике нарушений психического здоровья, в том числе за счет своевременного доведения конструктивной актуальной информации до лиц опасных профессий в части их собственной активной роли в противодействии распространению инфекции. Методической базой для планирования такого рода психотерапевтической работы могут послужить концептуальные схемы, пригодные для принятия решений о рисках инфицирования.

Выводы

- 1. Применение концептуальных схем знаний об эпидемии COVID-19 расширяет спектр инструментов информационной поддержки принятия решений в системе медицинского обеспечения лиц опасных профессий. Индивидуально-ориентированная методология позволяет более точно находить точки приложения превентивных мероприятий, что позволяет специалистам медицинской службы дополнительно к общим рекомендациям находить пути уточнения прогноза в контексте локально выявляемых рисков для конкретного контингента лиц, стоящих на медицинском и психологическом сопровождении.
- 2. Установлено, что стрессирующие факторы при COVID-19 требуют психотерапевтической и разъяснительной (воспитательной) работы авиационного врача (врача экспедиции и др.) ввиду рисков развития стресс-ассоциированных расстройств. Современные методы построения концептуальной схемы знаний о стадийности протекания инфекционного заражения и факторах риска инфицирования позволяют не только выполнять моделирование для информационной подготовки принятия решений о рациональных сценариях противодействия, но и готовить объяснительную базу для психотерапевтической работы с контингентом, подверженным стрессирующим воздействиям.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 01201370667, тема 65.1.

Список литературы

1. Абаян А.В., Карп В.П. Методы формализации и представления знаний о предметной области и процессах, протекающих в ней, при разработке информационных систем мониторинга и анализа сложно структурированных динамических медицинских данных [Электронный ресурс] // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т. 15. Вып. 12.

Abayan A.V., Karp V.P. Methods of formalization and representation of knowledge about the subject area and the

processes occurring in it, in the development of information systems for monitoring and analysis of complexly structured dynamic medical data [Electronic resource] // Elektronny nauchno-obrazovatel'ny vestnik zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2013. V. 15. Is. 12. P. 1–7.

2. Лапшин В.А. Онтологии в компьютерных системах [Электронный ресурс] // RSDN Magazine #4-2009. https://www.rsdn.org/ (сайт) // https://www.rsdn.org/ article/philosophy/what-is-onto.xml.

Lapshin V.A. Ontologies in computer systems. [Electronic resource] // RSDN Magazine #4-2009. https://www.rsdn.org/ (website) // https://www.rsdn.org/article/philosophy/what-is-onto.xml.

3. Митрофанова О.А., Константинова Н.С. Онтологии как системы хранения знаний. [Электронный ресурс] // Всерос. конкурсный отбор обзорно-аналитических статей по приоритетному направлению «Информационно-телекоммуникационные системы», 2008. URL: http://www.ict.edu.ru (сайт); URL: http://www.ict.edu.ru/ft/005706/68352e2-st08.pdf.

Mitrofanova O.A., Konstantinova N.S. Ontologies as knowledge storage systems. [Electronic resource] // Vserossiiskiy konkursnyi otbor obzorno-analiticheskikh statei po prioritetnomu napravleniyu «Informatsionnotelekommunikatsionnye sistemy». 2008. URL: http://www.ict.edu.ru/ft/005706/68352e2-st08.pdf.

- 4. Noy N.F., McGuinness D.L. Ontology Development 101: a guide to creating your first ontology // Stanford Knowledge Systems Laboratory Technical Report KSL-01-05 and Stanford Medical Informatics Technical Report SMI-2001-0880, March 2001. URL: http://protege.stanford.edu (website); URL: http://protege.stanford.edu/publications/ontology development/ontology 101.html.
- 5. Гаврилова Т.А. Использование онтологий в системах управления знаниями. [Электронный ресурс] URL: http://www.kmtec.ru/publications/library/authors/use_ontology_in_suz.shtml.

Gavrilova T.A. Using ontologies in knowledge management systems. [Electronic resource] URL: http://www.kmtec.ru (website); URL: http://www.kmtec.ru/publications/library/authors/use_ontology_in_suz.shtml.

6. *Боргест Н.М.* Антология онтологии: Подборка науч. статей. Самара, 2010.

Borgest N.M. Ontology anthology: a compilation of scientific articles. Samara, 2010.

7. Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений // Онтология проектирования. 2018. Т. 8. № 1(27). С. 58—73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.

Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun' D.B., Shalfeeva E.A. Ontology of medical diagnostics for intelligent decision support systems // Ontologiya proektirovaniya. 2018. V. 8. № 1(27). P. 58–73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.

8. Жаркова О.С., Шаропин К.А., Сеидова А.С. и др. Построение систем поддержки принятия решений в

медицине на основе деревьев решений // Современные наукоемкие технологии. 2016. N_0^0 6–1. С. 33–37.

Zharkova O.S., Sharopin K.A., Seidova A.S. et al. Constructing decision support systems in medicine based on decision trees // Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2016. \mathbb{N}° 6–1. P. 33–37.

9. *Нефедов Ю.В., Цыпленкова В.А*. Основные тенденции и особенности развития медицинских онтологий // Врач и информ. технологии. 2018. № 4. С. 6–19.

Nefedov Yu.V., Cyplenkova V.A. The main trends and features of the development of medical ontologies // Vrach i informatsionnye tekhnologii. 2018. № 4. P. 6–19.

- 10. Babcock Sh., Beverley J., Cowell L., Smith B. The infectious disease ontology in the age of COVID-19. DOI: 10.31219/osf. io/az6u5 [Electronic resource]. URL: https://bioportal.bioontology.org (website); URL: https://bioportal.bioontology.org/ontologies/IDO-COVID-19.
- 11. Pesquita C., Ferreira J.D., Couto F.M., Silva M.J. The epidemiology ontology: an ontology for the semantic annotation of epidemiological resources // J. Biomed. Semantics. 2014 Jan. V. 17. \mathbb{N}° 5 (1). P. 4. DOI: 10.1186/2041-1480-5-4.
- 12. He Yongqun, Yu Hong, Ong Edison et al. CIDO, a community-based ontology for coronavirus disease knowledge and data integration, sharing, and analysis // Scientific Data. 7. 10.1038/s41597-020-0523-6.
- 13. Beverley J., Babcock Sh., Carvalho G. et al. Coordinating coronavirus research: the COVID-19 infectious disease ontology. 10.31219/osf.io/5bx8c. [Electronic resource]. URL: https://www.researchgate.net/ (website); URL: https://www.researchgate.net/project/IDO-VIDO-CIDO-IDO-COVID-19.
- 14. Frank G., Wheaton W., Bakalov V. et al. An ontology for designing models of epidemics // Nature Precedings. 10.1038/npre.2009.3555.1.
- 15. Silva P.C.L., Batista P.V.C., Lima H.S. et al. COVID-ABS: An agent-based model of COVID-19 epidemic to simulate health and economic effects of social distancing interventions // Chaos Solitons Fractals. 2020 Oct. V. 139. Art. 110088. DOI: 10.1016/j.chaos.2020.110088.
- 16. Frank G., Wheaton W., Bakalov V. et al. An ontology for designing models of epidemics // Nature Precedings. 10.1038/npre.2009.3555.1.
- 17. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. [Electronic resource] URL: https://www.uptodate.com/ UpToDate (website); URL: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-epidemiology-virology-and-prevention // URL: https://medach.pro/post/2366.
- 18. *Meyerowitz E.A.* Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors // Ann. Intern. Med. 2021. V. 174. № 1. Art. 69. Epub 2020 Sep 17.
- 19. Islam M.S. Current knowledge of COVID-19 and infection prevention and control strategies in healthcare settings: A global analysis. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2020 Oct. V. 41. N^{o} 10. P. 1196–1206. DOI: 10.1017/ice.2020.237.

20. Шлемская В.В., Хатеев А.В., Просин В.И. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: краткая характеристика и меры по противодействию ее распространению в Российской Федерации // Мед. катастроф. 2020. № 1. С. 57–61.

Shlemskaya V.V., Hateev A.V., Prosin V.I. et al. New coronavirus infection COVID-19: a brief description and measures to counter its spread in the Russian Federation // Meditsina katastrof. 2020. Nº 1. P. 57–61.

21. Геронтология in silico: становление новой дисциплины: Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты: Сб. науч. тр. / Г.И. Марчук, В.Н. Анисимов, А.А. Романюха, А.И. Яшин, ред. М., 2007.

Gerontology in silico: the formation of a new discipline: Mathematical models, data analysis and computational experiments: Collection of scientific papers / G.I. Marchuk, V.N. Anisimov, A.A. Romanyukha, A.I. Yashin, eds. Moscow, 2007.

22. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных // Демографическое обозрение. 2020. Т. 7. № 1. С. 6—26. DOI: 10.17323/demreview.v7i1.10818.

Danilova I.A. Morbidity and mortality from COVID-19. Data comparability problem // Demograficheskoe obozrenie. V. 7. № 1. P. 6–26. DOI: 10.17323/demreview.v7i1.10818.

23. Санитарно-эпидемиологические критерии для корректировки мер по защите здоровья населения и социальных мер в связи с распространением COVID-19: Приложение к Принципам корректировки мер по защите здоровья населения и социальных мер в связи с распространением COVID-19, 12 мая 2020 г. [Электронный ресурс] URL: https://www.euro.who.int (сайт); URL: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/publications-and-technical-guidance/public-health-and-social-measures-in-the-context-of-COVID-19-annex-to-considerations-in-adjusting-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-COVID-19, -12-may-2020.

Sanitary and epidemiological criteria to adjusting public health and social measures in response to the spread of COVID-19: Appendix to the Principles for adjusting public health and social measures in response to the spread of COVID-19, 12 May 2020. [Electronic resource] URL: https://www.euro.who.int (website); URL: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/publications-and-technical-guidance/public-health-and-social-measures/public-health-criteria-to-adjust-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-COVID-19-annex-to-considerations-in-adjusting-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-COVID-19, -12-may-2020.

24. Блох А.И., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Лазарев И.И. Эпидемический потенциал COVID-19 в Омской области и оценка возможного влияния противоэпидемических мероприятий // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5. № 3. С. 8–17. URL: https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-8-17.

Blokh A.I., Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Lazarev I.I. Epidemic potential of COVID-19 in the Omsk region and assessment of the possible impact of antiepidemic measures // Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2020. V. 5. № 3. P. 8–17. URL: https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-3-8-17.

25. Кольцова Э.М., Куркина Е.С., Васецкий А.М. Математическое моделирование распространения эпидемии коронавируса COVID-19 в Москве // Computational nanotechnology. 2020. Т. 7. № 1. С. 99–105. DOI: 10.33693/2313-223X-2020-7-1-99-105.

Koltsova E.M., Kurkina E.S., Vasetsky A.M. Mathematical modeling of the spread of the COVID-19 coronavirus epidemic in Moscow // Computational nanotechnology. 2020. V. 7. № 1. P. 99–105. DOI: 10.33693/2313-223X-2020-7-1-99-105.

26. Carcione J., Santos J., Bagaini C., Ba J. A simulation of a COVID-19 epidemic based on a deterministic SEIR model // Frontiers in Public Health. V. 8. Art. 230. 10.3389/fpubh.2020.00230.

27. COVID-19 SIR model estimation. [Electronic resource] URL: https://github.com/ (website); URL: https://github.com/Lewuathe/COVID19-SIR.

28. COVID-19 dynamics with SIR model. [Electronic resource] URL: https://github.com/ (website); URL: https://github.com/ (website) covid-19-dynamics-with-sir-model.html.

29. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 мая $2020 \, \text{г. N}^{\circ} \, 15 \, \text{«Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». URL: https://www.garant.ru/ (сайт) URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74077903/.$

Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of May 22, 2020 Nº 15 «On the approval of sanitary and epidemiological rules of the joint venture 3.1.3597-20 «Prevention of new coronavirus infection (COVID-19)» URL: https://www.garant.ru/ (website); URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74077903/.

30. *Улыбин А.В.* Математическая модель распространения инфекции // Вестник Тамбовского уни-та. 2011. Том. 16. Вып. 1. С. 184—187.

Ulybin V.A. Mathematical model of the spread of infection // Vestnik Tambovskogo universiteta. 2011. V. 1 Is. 1. P. 184–187.

31. *Арзамасцев А.А., Зенкова Н.А., Улыбин А.В.* Математическая модель развития инфекционного процесса на основе мультиагентного подхода // Вестник Тамбовского уни-та. 2016. Т. 21. Вып. 6. С. 2352–2357.

Arzamastsev A.A., Zenkova N.A., Ulybin A.V. Mathematical model of the development of an infectious process based on a multi-agent approach // Vestnik Tambovskogo universiteta. 2016. V. 21. Is. 6. P. 2352–2357.

32. *Климентьев К.Е.* Мультиагентное моделирование процессов распространения и взаимодействия инфицирующих сущностей // Программные продукты и системы. 2018. № 1. С. 72–78. DOI: 10.15827/0236-235x.121.072-078.

Klimentev K.E. Multi-agent modeling of the processes of distribution and interaction of infectious entities //

Programmnye produkty i sistemy. 2018. № 1. P. 72–78. DOI: 10.15827/0236-235x.121.072-078.

- 33. Кондратьев М.А. Применение имитационного моделирования в медицине: многоагентная модель распространения гриппа // Компьютерные инструменты в образовании. 2011. \mathbb{N}^{0} 4. C. 32–36. Kondrat'ev M.A. The use of simulation in medicine: a multi-agent model for the spread of influenza // Komp'yuternye instrumenty v obrazovanii. 2011. \mathbb{N}^{0} 4. P. 32–36.
- 34. Coronavirus survivors banned from joining the military. [Electronic resource] URL: https://www.militarytimes.com (website); URL: https://www.militarytimes.com/news/your-military/2020/05/06/coronavirus-survivors-banned-from-joining-the-military/.
- 35. Владимирский Б.М., Горстко А.Б., Ерусалимский Я.М. Математика: общий курс: Учебник для бакалавров естественнонаучных направлений. 4-е изд. М., 2008.

Vladimirskii B.M., Gorstko A.B., Erusalimskiy Ya.M. Mathematics: general course: A textbook for bachelors of natural sciences. 4th ed. Moscow, 2008.

- 36. *Upton Graham J.G.* The analysis of cross-tabulated data (probability & mathematical statistics). Lecturer in Mathematics University of Essex. Chichester, 1978.
- 37. Книга В.В., Пицык С.Г. Особенности заболеваемости, трудопотерь, медицинской дисквалификации летного состава и совершенствование врачебно-летной экспертизы на современном этапе // Авиакосм. и экол. медицина. 2003. № 3. С. 42–48.

Kniga V.V., Pitsyk S.G. Features of morbidity, labor losses, medical disqualification of flight personnel and the improvement of medical and flight expertise at the present stage // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2003. Nº 3. P. 42–48.

38. Психическое здоровье и психосоциальная поддержка в условиях COVID-19. [Электронный ресурс] URL: https://gknd.by (сайт); URL: https://gknd.by/informacia/ novosti/666-psikhicheskoe-zdorove-i-psikhosotsialnayapodderzhka-v-usloviyakh-COVID-19.

Mental health and psychosocial support in the context of COVID-19. [Electronic resource] URL: https://gknd.by/informacia/

novosti/666-psikhicheskoe-zdorove-i-psikhosotsialnaya-podderzhka-v-usloviyakh-COVID-19.

Поступила 29.12.2020

METHODOLOGY OF CONSTRUCTING THE CONCEPTUAL COVID-19 SPREADING MODELS TO DRAW CONCLUSIONS REGARDING THE INFECTION RISKS

Polyakov A.V.¹, Bubeev Yu.A.¹, Usov V.M.¹, Vladimirsky B.M.², Lakhin O.I.³

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

²Southern Federal University, Rostov-on-Don

³Research and Production Company «Smart Solutions», Samara

Drawing conclusions about the coronavirus infection risks and real-time decision-making is a primary duty of healthcare professionals.

The agent-based modeling of events allows look closely at expectable hazards and paths of immediate infection as the grounds for planning personal tactics of infection prevention. The event modeling transforms verbal information (objects, relations, factors etc.) in constructs of knowledge for computer analysis of COVID-19 contagion.

The knowledge constructs or information ontology may be helpful to health-care professionals in bringing to people of risky occupations true information of hazards and validity of the existing rules and regulations.

Key words: COVID-19 contagion, epidemic modeling, problem-solving, response scenario, concept and construct of knowledge, personal risk.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 23–35.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.843.5612.843.78

ОКТ-ДИАГНОСТИКА ОТЕКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ. АНАЛИЗ ТОЛЩИНЫ ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ

Макаров И.А., Богомолов В.В., Воронков Ю.И., Алферова И.В., Криволапов В.В., Хорошева Е.Г., Аникеев Д.А.

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

E-mail: imak-ncn@mail.ru

Для анализа состояния 20 глаз 10 российских космонавтов предоставлены фундус-фотографии, мультиколоризображения, HRA- и OKT-изображения, выполненные на оптическом когерентном томографе Spectralis I и II на Международной космической станции (МКС).

При офтальмоскопическом осмотре было установлено наличие клинической папиллоэдемы II и III стадий по шкале L. Frisen на 4 глазах (20,0 %). Представлен анализ состояния показателей средней толщины сетчатки и ее объема по протоколам Thickness Map. Проводили квантитативные измерения, включающие определение расстояния между мембраной Бруха, максимальную толщину сетчатки в височной и носовой сторонах диска зрительного нерва (ДЗН), поперечные размеры папиллоэдемы. Расстояние между мембраной Бруха использовали для нахождения центра ДЗН и правильной центровки круга, в секторах которых анализировали данные толщины сетчатки. Поскольку размеры папиллэдемы не превышали 2,5 мм (2503 мкм), анализ средней толщины проводили в центре ДЗН и по его краям в круге диаметром 2 мм. Условные показатели нормы средней толщины сетчатки в височном секторе этого круга и круге, ограниченном диаметром в 1 мм в центральной зоне ДЗН, варьируют в широком диапазоне значений. Установлено, что динамическое наблюдение за состоянием ДЗН в космическом полете можно проводить при условии правильной центровки ДЗН и зрительной оси обследуемого глаза.

Ключевые слова: отек ДЗН, космический полет, MHOC/SANS, толщина сетчатки.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. $T. 55. \ N^{\circ} 4. \ C. 36-44.$

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-36-44

Отек диска зрительного нерва (ДЗН) относится к одному из основных симптомов микрогравитационного нейроофтальмологического синдрома, наблюдавшегося у некоторых космонавтов в длительном космическом полете на Международной космической станции (МКС) [1, 2].

Патогенетические механизмы этого состояния обусловлены перераспределением крови в

краниальном направлении, возникающие в условиях микрогравитации. Излишнее кровенаполнение венозной системы головного мозга и изменение градиентов кровяного давления в венозных синусах головного мозга, ответственных за резорбцию спинномозговой жидкости, обусловливают в той или иной степени длительное повышение внутричерепного давления в течение всего космического полета. Следствием этого и, возможно, по ряду других неблагоприятных факторов является отек интерстициального пространства волокон зрительного нерва, распространяющегося вплоть до края ДЗН внутри самого глазного яблока, и обусловливает столь характерную для папиллоэдемы клиническую картину [1–3].

Определяемая проминенция ДЗН и окружающей его перипапиллярной сетчатки в разных секторах ДЗН послужила основой для разработки общеизвестной классификации L. Frisen. Применяемые методы исследования глазного дна, такие, как офтальмоскопия и фундус-фотографирование, не всегда позволяли точно диагностировать и классифицировать стадии развития отека ДЗН, особенно в его невыраженных случаях [4, 5].

В настоящее время наиболее точным диагностическим методом исследования ДЗН и сетчатки является спектральная оптическая когерентная томография, нашедшая широкое применение в неврологической и офтальмологической практике [1, 2, 5, 6].

Цель работы – исследовать толщину перипапиллярной сетчатки на изображениях, полученных с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) глаз российских космонавтов в космическом полете для уточненной диагностики начального отека ДЗН и динамической оценки за его состоянием.

Методика

Всего в данное исследование включено 10 российских космонавтов, выполнявших длительные

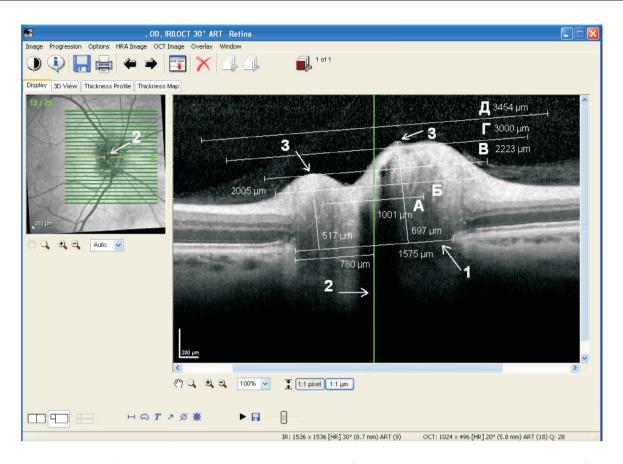


Рис. 1. Анализ ОКТ-изображения правого глаза в клиническом наблюдении. 1. Протокол исследования Display. 1 — расстояние между мембраной Бруха: 1575 мкм; 2 — вертикальная прямая зеленого цвета, которая устанавливается в центр диска зрительного нерва (ДЗН); 3 — толщина ДЗН: в височном секторе — 517 мкм, в носовом секторе — 697 мкм; A — A — поперечные размеры: A — A 1 мм (1001 мкм); B — A — A — A мм (2005 мкм), A — A 3,45 мм (3454 мкм)

космические полеты на МКС с 2016 по 2020 г. Исследования осуществлялись по программе SANS (Space flight associated neuro-ocular syndrome) [7], инициатором которой является Федеральное космическое агентство «Роскосмос» и Национальное агентство по исследованию космического пространства (NASA). В американском исследовательском блоке МКС обследование российских космонавтов проводилось до 2019 г. на оптическом когерентном томографе немецкого производителя фирмы Heidelberg Engineers Spectralis I, а с 2020 г. – на Spectralis II.

Квантитативный анализ выполняли на полученных с помощью этого прибора ОКТ-изображениях ДЗН путем применения оригинального компьютерного программного обеспечения прибора Spectralis I, предоставленного NASA.

В данной программе имеется опция по определению толщины сетчатки в 4 секторах установочного круга. Центр этого круга можно ориентировать самостоятельно на ОКТ-изображениях и тем самым изменять местоположение исследуемых областей ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Диаметр круга может

быть различным, охватывая им как область по краю ДЗН, так и перипапиллярную сетчатку на разном удалении от края ДЗН. Программа определяет толщину сетчатки от мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны сетчатки в микрометрах (мкм). Известно, что отек ДЗН и перипапиллярной сетчатки обусловлен слоем нервных волокон [8]. При этом остальные слои сетчатки остаются интактными по отношению к отеку, поэтому предполагаемые изменения толщины сетчатки будут отражать толщину отечного слоя нервных волокон.

При анализе ОКТ-изображений в программе прибора имеется функция сканирования ДЗН и перипапиллярной сетчатки по горизонтальным сканам (всего в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки 25 сканов). Для анализа отбирали один центральный 13-й горизонтальный скан, пересекающий ДЗН с височной стороны по носовую. На рис. 1 представлено ОКТ-изображение этого скана в 1-м клиническом наблюдении, где на правом глазу был диагностирован отек ДЗН (папиллоэдема) III стадии по классификации L. Frisen. В опции Display (см. рис. 1) устанавливали максимально возможное

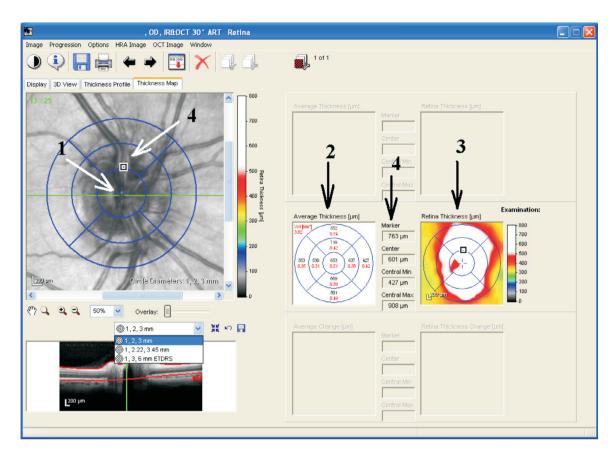


Рис. 2. Анализ ОКТ-изображения правого глаза в клиническом наблюдении 1. Протокол исследования Thickness map. 1 — центр ДЗН, в котором размещается центр круга; 2 — значения средней толщины сетчатки и ее объем по секторам; 3 — цветовое картирование толщины сетчатки в области ДЗН; 4 — значение толщины сетчатки в точке измерения 4

увеличение ОКТ-изображения для хорошей визуализации области ДЗН и проведения ряда измерений. Вначале производили определение горизонтальных размеров ДЗН по 1-й прямой, проложенной между окончаниями мембраны Бруха (стрелка 1 на рисунке). Для определения центра ДЗН по проекции мембраны Бруха эту величину делили пополам. Далее полученное значение отмеряли от края мембраны Бруха, тем самым получая центр ДЗН. В эту точку перемещали вертикальную прямую (в оригинальной программе прибора обозначена зеленым цветом), указанную на рисунках стрелкой 2. Определяли максимальную величину толщины ДЗН в височной и носовой сторонах (на рисунке указано стрелками 3). Для этого измерительную линейку в оригинальной программе прибора помещали на определяемую максимальную область проминенции, ориентируя ее перпендикулярно 1-й прямой, и замеряли полученное расстояние в микрометрах (MKM).

В опции Thickness Мар производили совмещение креста центра установочного круга (обозначен на рис. 2 синим цветом) с центром горизонтальной прямой линии зеленого цвета (на рисунке стрелка 1), которая на рис. 1 опции Display представлена вертикальной прямой, указанной стрелкой 2. Круг применяется для анализа толщины сетчатки по 4 секторам: височному, носовому, верхнему и нижнему, - ограниченным разными диаметрами круга (см. рис. 2, стрелка 2). На этом рисунке в окне, указанном стрелкой 2, приводятся средние значения толщины сетчатки и ее объем в этих секторах, которые были анализированы на всех 20 исследуемых глазах. Диаметры круга ограничены размерами 1; 2; 2,22; 3; 3,45 и 6 мм. Проведено измерение средней толщины сетчатки в 1-м клиническом наблюдении на правом глазу, где диагностирована самая большая по размерам папиллоэдема. В окне, указанном стрелкой 3, приводится цветовое картирование величин средней толщины сетчатки в области ДЗН, и распределение этих величин в зависимости от цветов на диаграмме в виде столбика справа от окна 3. В окне, указанном стрелкой 4, приводятся данные измерений в определенной точке, указанной маркером 4.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования правого глаза в 1-м клиническом наблюдении отражены в протоколе

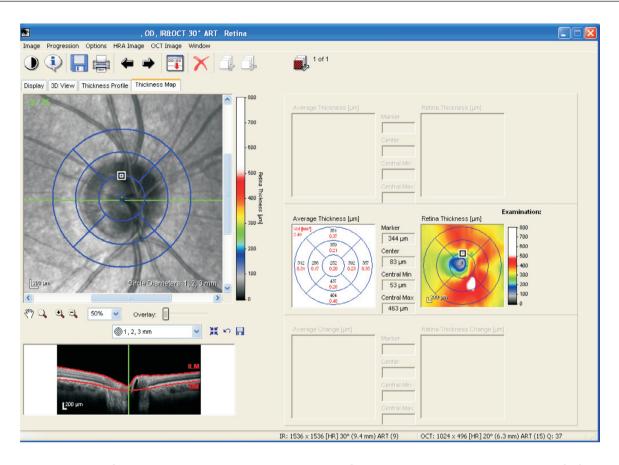


Рис. 3. Анализ ОКТ-изображения правого глаза в клиническом наблюдении 4. Протокол исследования Thickness map

Таблица 1

Результаты измерений средней толщины (в мкм) и объема (в мм³) перипапиллярной сетчатки и ДЗН в зависимости от его секторов и диаметра кругов в 1-м клиническом наблюдении на правом глазу

(папиллоэдема III стадии по L. Frisen)

Диаметр		Сектор ДЗН								
круга (мм)	височный	исочный верхний носовой		нижний						
1		653/	0,51							
2	530/0,31	719/0,42	637/0,38	669/0,39						
2,22	499/0,39	699/0,54	606/0,47	656/051						
3	353/0,35	552/0,54	427/0,42	501/0,49						
3,45	335/0,46	492/0,67	363/0,52	432/0,59						
6	329/1,35	349/1,85	303/1,51	333/1,77						

исследования, которое было подвергнуто обработки скриншота в виде рис. 2. В окне 3 этого рисунка наглядно представлено цветовое картирование толщины перипапиллярной сетчатки и ДЗН по переднезадней оси глаза, так что почти весь ДЗН окрашен в белый цвет, указывающий на толщину в 500 мкм и больше, как следует из диаграммы справа. Для сравнения наглядных результатов приводим рис. 3 клинического наблюдения № 4, где состояние ДЗН оценено как физиологически здоровое, соответствующее 0 стадии по классификации L. Frisen. В табл. 1 приводятся результаты измерений средней толщины перипапиллярной сетчатки и ДЗН в зависимости от секторов ДЗН и диаметра кругов в 1-м клиническом наблюдении на правом глазу.

На рис. 1 показаны прямые, обозначенные как А, Б, В, Г, Д, имеющие те же размеры диаметра круга, по секторам которых производились измерения, представленные в табл. 1. На рис. 1 видно, что поперечный размер ДЗН, ограниченный окончаниями мембраны Бруха, составляет примерно 1575 мкм, тогда как размер папиллоэдемы с отечными нервными волокнами в перипапиллярной

Таблица 2

Средние и максимальные значения толщины перипапиллярной сетчатки и ДЗН в зависимости
от его секторов во всех клинических наблюдениях (в мкм)

Νō	Глаза	Расстояние между		Максимальное значение толщины		ы ДЗН в кру (средние :	ге, диаметро значения)	м 2 мм	1 мм
		мембраной Бруха	височная	носовая	височная	носовая	верх	низ	
1	OD	1575	517	697	530	719	637	669	653
1	OS	1604	501	615	479	623	600	617	556
	OD	1672	287	475	303	446	474	441	216
2	OS	1571	337	486	320	494	488	472	320
	OD	1587	294	395	250	401	359	374	188
3	OS	-	-	-	-	-	-	-	-
	OD	1621	304	382	302	373	370	417	252
4	OS	1724	316	428	299	382	375	405	236
5	OD	1471	367	577	336	445	429	458	367
5	OS	1527	362	459	328	444	386	448	252
	OD	1649	323	487	293	415	371	392	154
6	OS	1641	271	451	281	399	368	365	208
7	OD	-	-	-	-	-	-	-	-
7	OS	-	-	-	-	-	-	-	-
	OD	1472	268	394	300	365	352	389	243
8	OS	1302	273	394	303	377	347	373	278
	OD	1470	320	445	329	392	391	397	240
9	OS	1501	303	450	220	323	410	410	198
10	OD	1512	277	359	255	374	335	352	163
10	OS	1550	288	436	298	397	342	401	249

Примечание. OD – правый глаз; OS – левый глаз; «-» – ОКТ-изображения отсутствуют или непригодны для анализа.

сетчатке находится в области соответствующей прямой В. Центр ДЗН располагается на расстоянии примерно 780 мкм от окончания мембраны Бруха. Максимальное поперечное расстояние (величина проминенции), определяемая от проекции мембраны Бруха до края ДЗН, в височной и носовой его стороне (прямые под номером 3) составило 517 и 697 мкм соответственно. Эти значения были зарегистрированы вокруг круга диаметром 1 мм, обозначенного на рис. 1 прямой А, длиной примерно в 1001 мкм. Все измерения произведены с помощью линейки, входящей в оригинальную программу прибора, непосредственно на представленном рисунке.

В табл. 1 видно, что максимальные средние значения поперечного расстояния от проекции мембраны Бруха до края ДЗН зарегистрированы непосредственно в ДЗН в круге, ограниченном диаметром 1 мм, что совпадает с самостоятельными измерениями на анализируемом выше рисунке. При этом максимальный размер папиллоэдемы в поперечнике на этом глазу составил по горизонтали примерно 2,5 мм (2503 мкм). Средняя толщина сетчатки с височной стороны в диаметре круга 2 мм (на рис. 1 величина прямой Б – 2003 мкм) составила 530 мкм, а в круге диаметром 3 мм (прямая Г), 3,45 мм (прямая Д) и 6 мм значения примерно

одинаковые. В таблице также отражены результаты объема сетчатки по секторам (4 квадрантам), которые увеличиваются по мере удаления от ДЗН. Во всех наших наблюдениях клинически выраженная папиллоэдема не превышает размера в 2,5 мм в диаметре. Отсюда можно сделать следующее заключение. Учитывая диаметр установочного круга в оригинальной программе ОКТ-прибора Spectralis в 2 мм, захватывающий ДЗН по его границам уже в перипапиллярной области сетчатки и 1 мм (0,5 мм от центра ДЗН) непосредственно в области ДЗН, о наличии или отсутствии отека ДЗН можно судить по средним значениям толщины сетчатки (Average Thickness).

Благодаря примененному способу центровки установочного круга, мы достаточно достоверно можем судить о толщине ДЗН и перипапиллярной сетчатки в исследуемых секторах на определенном расстоянии от края ДЗН.

В табл. 2 приводятся результаты измерения средней толщины ДЗН в диаметре круга 1 мм и толщины перипапиллярной сетчатки в диаметре круга 2 мм. Также в таблице приведены данные измерений максимальной толщины в височной и носовой сторонах ДЗН по протоколу, представленному на рис. 1, по всем исследуемым глазам 10 российских космонавтов.

В 1-м клиническом наблюдении на левом глазу размеры папиллоэдема в поперечнике больше, чем на правом (2549 мкм против 2503 мкм). Также немного больше расстояние между окончаниями мембраны Бруха (1604 мкм против 1575 мкм), что может указывать на разный поперечный размер интактного ДЗН. Однако толщина перипапиллярной сетчатки и ДЗН меньше, чем на правом глазу. В остальных клинических наблюдениях прослеживается подобная тенденция. Расстояние между окончаниями мембраны Бруха неодинаковое на двух глазах, и чем это расстояние меньше, тем толщина перипапиллярной сетчатки в круге диаметром 2 мм, как правило, больше, чем на другом глазу. Но есть некоторые исключения. Так, в клиническом наблюдении 4 на левом глазу ДЗН имеет эллипсоидную форму, где поперечный его размер больше по горизонтали. В клиническом наблюдении 8 и в меньшей степени в 9-м наблюдении ДЗН имеет также эллипсоидную форму, но ориентированную, наоборот, по вертикали.

При анализе ОКТ-изображениий было установлено наличие клинической папиллоэдемы в 1-м клиническом наблюдении на двух глазах, во 2-м клиническом наблюдении на левом глазу и в 5-м клиническом наблюдении на правом глазу. Эти изменения ДЗН классифицированы как II и III стадии по шкале L. Frisen. В этих наблюдениях на ОКТизображениях зарегистрированы самые высокие показатели средней толщины перипапиллярной сетчатки в круге, ограниченном диаметром 2 мм, по сравнению с остальными наблюдениями, где состояние ДЗН было оценено как физиологически здоровое, соответствующее 0 стадии по шкале L. Frisen. И в круге, ограниченном диаметром в 1 мм, во всех случаях с клинической папиллоэдемой также были характерны высокие значения толщины сетчатки, превышающие показатели, зарегистрированные на глазах с физиологически здоровым состоянием ДЗН. Эти высокие значения находились в прямой зависимости от размеров отека ДЗН. Однако обращает на себя внимание довольно большой разброс значений средней толщины сетчатки (Average Thickness) в височном секторе ДЗН на физиологически здоровых глазах, диагностированных при офтальмоскопическом осмотре. В 5-м клиническом наблюдении установлено, что значение толщины сетчатки в 328 мкм, зарегистрированное на левом глазу, может характеризовать состояние ДЗН как физиологически здоровое (границу нормы). Превышение толщины сетчатки до 336 мкм на другом глазу было диагностировано как наличие отека ДЗН II стадии. Вместе с тем только на одном клиническом наблюдении установить границу нормы индивидуальных особенностей для небольшого количества наблюдений, по крайней мере, преждевременно.

В настоящее время считается, что отек диска (сосочка, головки) зрительного нерва при

внутричерепной гипертензии обусловлен нарушением аксонального транспорта в волокнах зрительного нерва в преламинарной области головки зрительного нерва (ГЗН), приводящего, в свою очередь, к набуханию нервных волокон ГЗН, которые вторично вызывают компрессию мелких вен в зрительном нерве с последующим накоплением внеклеточной жидкости. Длительная внутричерепная гипертензия может привести к дегенерации зрительных волокон с утратой в той или иной степени зрительных функций [2, 3, 9, 10].

В нашем исследовании установлено, что из всех 20 глаз 10 обследуемых космонавтов при офтальмоскопическом осмотре была диагностирована клинически выраженная папиллоэдема на 4 глазах (20 %), соответствующая по классификации L. Frisen II и III стадии (1 глаз). В остальных клинических наблюдениях установлено физиологически здоровое состояние ДЗН, соответствующее по шкале L. Frisen 0 стадии.

Объективная диагностика состояния ДЗН была нами осуществлена с помощью функции анализа средней толщины сетчатки и ее объема по протоколам Thickness Мар. Вначале анализа нам представлялось важным точно определить центр ДЗН. Точное определение центра ДЗН позволяет правильно центрировать установочный круг, в 4 секторах которого программа прибора определяет средний показатель толщины перипапиллярной сетчатки и ее объем, а также продольные размеры ДЗН от проекции мембраны Бруха.

Было установлено, что в височном секторе средний показатель толщины сетчатки во всех клинических наблюдениях, как в случаях с папиллоэдемой, так и без нее, меньше, чем в остальных секторах. Очевидно, что это связано с толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), который хорошо визуализируется на ОКТ-изображениях ДЗН. В исследованиях было показано, что этот слой меньше с височной стороны из-за близко расположенной макулярной области, где формируется папилломакулярный пучок нервных волокон, являющийся важным в обеспечении зрительных функций [11].

Височная сторона ДЗН лучше, чем в остальных секторах, защищена от развивающегося отека ДЗН при внутричерепной гипертензии. Связано это, прежде всего, с взаимоотношением зрительного нерва со стекловидным телом, точнее, с особенностями прикрепления задней гиалоидной мембраны стекловидного тела к ДЗН, где она прикреплена непосредственно в самой чашке ГЗН. Эта особенность строения гиалоидного канала в эмбриогенезе и обусловливает перераспределение воздействия повышенного внутричерепного давления на носовую сторону ДЗН, где задняя гиалоидная мембрана берет свое начало далеко за пределами ДЗН, уже в перипапиллярной области сетчатки. В этом месте

отсутствует компрессия стекловидного тела, что объясняет появление краевой проминенции ДЗН с этой стороны при воздействии в широких пределах физиологических колебаний внутричерепного давления, что, вероятнее всего, обусловливает часто встречающиеся увеличения толщины слоя нервных волокон ГЗН и сетчатки в этих секторах. Величина компрессии стекловидного тела в основном зависит от внутриглазного давления, которое на протяжении всего космического полета имеет тенденцию к гипотензии, а следовательно, сама компрессия снижена. В свою очередь, величина аксонального транспорта зависит от гипотензии глаза [2, 12].

В данном исследовании установлено, что во всех клинических наблюдениях средний показатель толщины перипапиллярной сетчатки в носовой стороне ДЗН был больше, чем в височной, на 30–50 %, а в ряде случаев – почти в 2 раза (клиническое наблюдение 9).

Известно, что диагностика отека ГЗН (папиллоэдемы) основывается на визуальной оценке выстояния (проминенции) края ДЗН и окружающей перипапиллярной сетчатки над поверхностью интактной сетчатки при офтальмоскопическом исследовании или при оценке фундус-изображений. На этом основана известная классификация L. Frisen, где особую роль в диагностике начального отека по стадиям отводят проминенции в височном секторе ГЗН [4, 13].

Основное отличие 0, I и II стадий шкалы L. Frisen проявляется в области височного сектора ДЗН, ограниченной 90°. В нашем исследовании мы смогли достаточно точно определить границу нормы средней величины толщины сетчатки в височном секторе и превышение этой величины может говорить нам о наличии отека ДЗН. Результаты, полученные в центральной зоне ДЗН, ограниченной диаметром в 1 мм, дают более информативные показатели при клинической папиллоэдеме, установленной как II—III стадия по шкале L. Frisen.

Однако объективно дифференцировать и правильно классифицировать все начальные стадии от 0 до III путем анализа показателей средней толщины сетчатки и ее объема, используя оригинальную программу ОКТ-прибора Spectralis в данном исследовании, сейчас не представляется возможным. Отчасти это связано с небольшим количеством наблюдений, с другой стороны, может быть обусловлено особенностями программного обеспечения прибора. Последнее относится к анализу толщины сетчатки по часовым меридианам, которые не предусмотрены в программном обеспечении этого прибора. Следует отметить, что анализ по часовым меридианам и по 4-м секторальным квадрантам, во многих ОКТ-приборах, так же, как и в Spectralis, предназначен для анализа толщины СНВС [14–16]. Программы выполняют это по краям круга определенного диаметра. Надо отметить, что ОКТ-приборы

изначально разрабатывались для диагностики заболеваний зрительного нерва и сетчатки, встречающихся в общей офтальмологической и неврологической клинической практике [17, 18]. Как правило, ОКТ-приборы содержат в своем программном обеспечении математические алгоритмы, которые, по всей вероятности, вначале не предназначались для более тонкой диагностики таких небольших изменений зрительного нерва, которые были отмечены у некоторых космонавтов в космическом полете.

В этой связи видится недостаточно разработанное программное обеспечение ОКТ-томографов для исследований зрительного нерва в космической медицине. Прежде всего, это касается анализа толщины сетчатки по часовым меридианам в установочных кругах небольшого диаметра. Представляется, что новые результаты возможно будет трактовать путем применения разработанной для этого квантитативной классификации.

С другой стороны, в литературе встречаются результаты исследований по автоматической сегментации часовых секторов у здоровых субъектов, которые показали высокую вероятность получения ошибочных результатов [8, 19–21]. Однако можно предположить, что эти результаты обусловлены особенностями техники выполнения ОКТисследования, поскольку в работах нет сообщений о центрировании установочных кругов, используемых для анализа по часовым секторам.

Особенности ОКТ-диагностики заключаются в точной оценке изменений показателей толщины сетчатки с учетом соблюдения условий неизменной центровки установочного круга по центру ДЗН и захвата изображений для квантитативного анализа тех же секторов перипапиллярной сетчатки как в общей популяции обследуемых субъектов, так и при их динамическом наблюдении. К этому следует добавить соблюдение условий той же фиксации зрительной оси исследуемого глаза, как при первичном так и при последующих обследованиях.

Выводы

- 1. Точная диагностика отека ДЗН возможна путем применения правильной центровки установочного круга, используемого программой для определения толщины сетчатки и ее объема.
- 2. Результаты, полученные в центральной зоне ДЗН, ограниченной диаметром круга в 1 мм, дают более информативные показатели при клинической папиллоэдеме, установленной как II—III стадия по шкале L. Frisen.
- 3. Отсутствие автоматической сегментации по часовым секторам установочного круга в протоколе Thickness Мар не позволяет объективно классифицировать изменения ДЗН по полученным результатам, используя шкалу L. Frisen.

Работа выполнена по теме «Проведение работ по медико-биологическому обеспечению летных испытаний МКС (МКС-МБУ)».

Список литературы

1. *Макаров И.А., Воронков Ю.И.* Влияние длительной микрогравитации на орган зрения. Обзор литературы // Офтальмология. 2016. Т. 13. № 2. С. 74–82.

Makarov I.A., Voronkov Y.I. Changes of the eye during long-term spaceflight. Review // Oftal'mologiya. 2016. V. 13. \mathbb{N}° 2. P. 74–82.

2. *Макаров И.А., Даниличев С.Н.* Отек зрительного нерва в космическом полете: патогенез, диагностика и мониторинг // Офтальмология. 2020. Т. 17. № 4. С. 752–760.

Makarov I.A., Danilichev S.N. Papilledema in space flight: pathogenesis, diagnostics and monitoring // Oftal'mologiya. 2020. V. 17. № 4. P. 752–760.

- 3. Rohr J.J., Sater S., Sass A.M. et al. Quantitative magnetic resonance image assessment of the optic nerve and surrounding sheath after spaceflight // NPJ Microgravity. 2020. V.6. № 8. P. 30–46. URL: https://doi.org/10.1038/s41526-020-00119-3. eCollection 2020.
- 4. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme // J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1982. V. 45. \mathbb{N}° 1. P. 13–21.
- 5. Chan N.C.Y., Chan C.K.M. Optical coherence tomography in papilledema // J. Neuroophthalmol. 2014. V. 34. № 11S. P. 10–17. URL: https://doi.org/10.1097/WNO.00000000000000162.
- 6. *Kupersmith M.J., Sibony P., Mandel G. et al.* Optical coherence tomography of the swollen optic nerve head: deformation of the peripapillary retinal pigment epithelium layer in papilledema // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. V. 52. № 9. P. 6558–6564. URL: https://doi.org/10.1167/iovs.10-6782.
- 7. Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R., Tarver W. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome // JAMA Ophthalmol. 2017. V. 135. N° 9. P.992–996. URL: https://doi.org/ 10.1001/jamaophthalmol.2017.2396.
- 8. Aojula A., Mollan S.P., Horsburgh J., Yiangou A. et al. Segmentation error in spectral domain optical coherence tomography measures of the retinal nerve fibre layer thickness in idiopathic intracranial hypertension // BMC Ophthalmol. 2018. V. 17. № 1. P. 257–268. URL: https://doi.org/ 10.1186/s12886-017-0652-7.
- 9. *Hayreh S.S.* Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure // Prog. Retin Eye Res. 2016. V. 50. № 1. P. 108–144. URL: https://doi.org/ 10.1016 / j. preteyeres.2015.10.00110.1016.
- 10. Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R., Tarver W., Rabiei P., Riascos R.F., Galdamez L.A., Brunstetter T. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update // NPJ Microgravity. 2020. V. 6. № 1.

- P. 7–21. URL: https://doi.org/ 10.1038/s41526-020-0097-9. eCollection 2020.
- 11. Konieczka K., Bojinova R.I., Valmaggia C. et al. Preserved functional and structural integrity of the papillomacular area correlates with better visual acuity in retinitis pigmentosa // Eye (Lond). 2016. V. 30. № 10. P. 1310–1323. URL: https://doi.org/10.1038/eye.2016.136. Epub. 2016 Aug. 5.
- 12. Макаров И.А., Воронков Ю.И., Орлов О.И., Богомолов В.В. Способ определения динамики отека зрительного нерва // Патент РФ RU 2689891 С1. 29.05.2019. Бюл. № 16.

Makarov I.A., Voronkov Yu.I., Orlov O.I., Bogomolov V.V. Method for determining dynamites of optic disc edema // Patent RU 2689891 C1. 29.05.2019. Bull. № 16.

- 13. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a backstage view of a staging scheme // J. Neuroophthalmol. 2017. V. 37. N^{o} 1. P. 3–6. URL: http://doi.org/ 10.1097/ WNO.00000000000000019.
- 14. Akhtar N., Kausar A., Afzal F. et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements by Topcon SD-OCT in myopic patients // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2018. V. 28. № 1. P. 26–30. URL: http://doi.org/ 10.29271/jcpsp.2018.01.26.
- 15. Brusini P. OCT Glaucoma Staging System: a new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT // Eye (Lond). 2018. V. 32. N^2 1. P. 113–119. URL: http://doi.org/10.1038/eye.2017.159. Epub. 2017 Aug. 4.
- 16. *Taibbi G., Kim J.D., Bakir B.H. et al.* Correlation and agreement between Cirrus HD-OCT «RNFL Thickness Map» and scan circle retinal nerve fiber layer thickness measurements // J. Glaucoma. 2016. V. 25. № 2. P. 208-216. URL: http://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000149.
- 17. Garcia T., Bonnay G., Tourbah A., Arndt C. Optical coherence tomography in neuro-ophthalmology // Optical Coherence Tomography, Masanori Kawasaki, IntechOpen. 2013. Available from: https://www.intechopen.com/books/optical-coherence-tomography/optical-coherence-tomography-in-neuro-ophthalmology (дата обращения: 07.12.20200). URL: http://doi.org/10.5772/53510.
- 18. Aumann S., Donner S., Fischer J., Müller F. Optical coherence tomography (OCT): principle and technical realization // Source high resolution imaging in microscopy and ophthalmology: new frontiers in biomedical optics. 2019. Ch. 3. P. 59–85. URL: http://doi: 10.1007/978-3-030-16638-0.
- 19. Giannakaki-Zimmermann H., Munk M.R., Ebneter A. et al. Automated retinal layer segmentation and their thickness profiles in healthy subjects: a comparison of 55 wide-field and conventional 30 SD-OCT // Retina. 2019. V. 10. № 12. P. 1–6. URL: http://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002714.
- 20. Yoon Y.S., Park C.U., Song J.H., Min J.K. Comparison of retinal layer thickness measurements obtained using two different swept-source optical coherence tomography imaging modes // Int. Ophthalmol. 2020. V. 40. № 1. P. 1–8. URL: http://doi.org/10.1007/s10792-019-01276-5.

21. Wang J.K., Kardon R.H., Kupersmith M.J., Garvin M.K. Automated quantification of volumetric optic disc swelling in papilledema using spectral-domain optical coherence tomography // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. V. 53. № 7. P. 4069–4075. URL: http://doi.org/10.1167 / iovs.12-9438.

Поступила 11.02.2021

OCT-DIAGNOSTICS OF THE OCULAR NERVE EDEMA IN SPACE FLIGHT: ANALYSIS OF THE PERIPAPILLARY RETINAL THICKNESS

Makarov I.A., Bogomolov V.V. Voronkov Yu.I., Alferova I.V., Krivolapov V.V., Khorosheva E.G., Anikeev D.A.

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

In-flight analysis of 20 eyes (10 cosmonauts) was possible owing to the kindly granted fundus photos, multicolor images,

HRA- and OCT-images made on optical coherent tomographs Spectralis I and II onboard the International space station (ISS).

Ophtalmoscopic examinations diagnosed papilledemas graded stages II and III on the L. Frisen scale (4 eyes, 20.0 %). Mean retinal thickness and volume were determined using the Thickness Map protocols. Quantified were Bruch membrane, maximal retinal thickness in the temporal and nasal optic nerve disk (OND), and lateral papilledema sizes. The Bruch membrane was used to detect the OND center and to correct circle alignment in the sectors selected for the retinal thickness data analysis. Since papilledemas did not exceed 2.5 mm (2503 µm), mean thickness was measured in the OND center and edges along the circle of 2 mm in diameter. Conventional normal values of the mean temporal thickness within this circle and a circle of 1 mm in diameter in the OND central area vary within a wide range. Dynamic ONL observation in space missions will be credible provided a correct OND alignment with the ocular axis.

Key words: OND edema, space mission, MHOC/SANS, retinal thickness.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 36–44.

УДК 612.812

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ НА БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛОКОМОЦИЙ С ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ МОТОРНОЙ ЗАДАЧЕЙ

Лысова Н.Ю.¹, Фомина Е.В.¹, Киреев К.С.², Гришин А.П.²

¹Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва ²Научно-исследовательский испытательский центр подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина, Звездный городок, Московская обл.

E-mail: cehbr@list.ru

Задача исследования — расширение знаний о гравизависимых перестройках в моторном контроле, обусловленных длительным пребыванием в условиях космического полета (КП) с использованием теста «переступание через препятствие».

В статье представлены результаты анализа биомеханических характеристик локомоций, выполнявшихся 7 космонавтами – участниками длительных космических полетов (КП) на Международной космической станции продолжительностью 171 ± 19 сут.

Проведен анализ времени одноопорного периода и зазора между препятствием и коленным, голеностопным суставами, дистальной частью стопы. Определяли межзвенные углы тазобедренного, коленного и голеностопного суставов ноги, выполняющей первой задачу переступания через препятствие.

Обнаружено, что после длительного пребывания в условиях КП при выполнении переступания через препятствие движения в суставах имеют меньшую амплитуду, чем до КП. Время одноопорного периода и расстояние между ногой и препятствием, первой выполняющей переступание, увеличивались значимо только на высоте 30 см

Ключевые слова: невесомость, биомеханические характеристики локомоций, переступание через препятствие.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. T. 55. № 4. C. 45-50.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-45-50

Длительное пребывание в условиях невесомости влечет за собой ряд функциональных перестроек в системе управления движениями. Показано, что изменение гравитации ведет к развитию пространственной дизориентации [1], перцептивных иллюзий [2], глубоким изменениям координации движений [3], развитию признаков гипогравитационого двигательного синдрома [4]. Вышеперечисленные эффекты, в свою очередь, сопровождаются затруднениями выполнения целенаправленных движений глаз, головы, конечностей, нарушениями постурального контроля [5, 6] и локомоций [7]. Исследования

влияний длительных космических полетов (КП) на организацию локомоций выявили такие эффекты, как изменение порядка активации мышц [8, 9], увеличение длины шага [10], уменьшение амплитуды суставных углов в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах [11], неустойчивость походки, особенно в первые часы после приземления [12], увеличение числа падений [13] и др. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение локомоторного акта после длительного КП. В связи с решаемыми в настоящее время задачами освоения дальнего космоса особенно актуальными становятся задачи связанные с пилотируемыми КП, они предполагают выполнение рабочих операций на поверхности космических объектов, что может быть существенно затруднено ввиду негативных эффектов в мышечной системе и системе управления движением, развивающихся в условиях длительного КП. С учетом рельефного ландшафта выполнение локомоции будет совершаться с дополнительными моторными задачами, такими как наступание на возвышенность, переступание или обход препятствия. В условиях Земли переступание через препятствие представляет наибольший риск и является наиболее частой причиной падения [14].

Задачей данного исследования явилось расширение знаний о гравизависимых перестройках в управлении локомоциями после длительного пребывания в условиях КП, в частности, в тесте «переступание через препятствие».

Методика

В исследовании приняли участие 7 космонавтов, у 5 из которых настоящий КП был вторым, а у 2 — первым. Длительность КП в группе составляла 171 ± 19 сут.

Изучение биомеханических характеристик локомоций проводилось в тесте, выполнявшемся за 60–30 сут до полета и на 3-и сутки после приземления. Каждый испытуемый во время ходьбы по жесткой поверхности с произвольной скоростью выполнял переступание через препятствия высотой 5, 10 и 30 см. Регуляция высоты обеспечивалась перемещением поперечной планки по опорным стойкам. Расстояние до препятствия во время выполнения теста было строго задано и составляло 2 м, в каждой попытке испытуемый проходил дистанцию 7–8 м. Во всех попытках испытуемые начинали движение (ходьбу) с левой ноги.

Биомеханические характеристики локомоций регистрировали с использованием аппаратно-программного комплекса «Видеоанализ-Биософт 3D» и программного обеспечения Videomotion_3D. Видеосъемку осуществляли с использованием 2 цифровых видеокамер Ваите с частотой регистрации 90 Гц. Камеры находились на расстоянии 8 м от объекта

исследования, расстояние между камерами составляло 6 м. Перед каждым тестированием выполняли калибровку точности расчета координат с помощью тест-объекта.

Светоотражающие маркеры были расположены на плечевом суставе (на уровне акромиального отростка лопатки – A), тазобедренном суставе (в области проекции наиболее выступающей части большого вертела – B), коленном суставе (2 см выше латеральной суставной щели – C), голеностопном суставе (нижний край маркера на уровне латеральной лодыжки – D), тыльной поверхности дистальной части стопы (область головки пятой плюсневой кости – E); 2 маркера были расположены на планке по ее краям – F, G (рис. 1). Освещение светоотражающих маркеров выполнялось инфракрасными лампами.

Для определения биомеханических характеристик локомоций нами были выбраны следующие параметры: амплитуда суставных углов, величина зазора между ногой и препятствием, время переноса ноги через препятствие.

Угол в тазобедренном суставе рассчитывали между продольными осями туловища и бедра с вентральной стороны, в коленном суставе – между продольными осями бедра и голени с дорсальной стороны, в голеностопном суставе – между продольными осями голени и стопы со стороны передней поверхности голени и тыльной поверхности стопы (рис. 2).

Амплитуду углов рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значениями угла. Для тазобедренного и голеностопного суставов амплитуду рассчитывали от максимального значения угла в момент отрыва носка от поверхности пола до минимального значения угла при максимальном

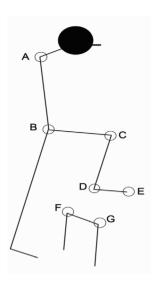


Рис. 1. Схема расположения маркеров

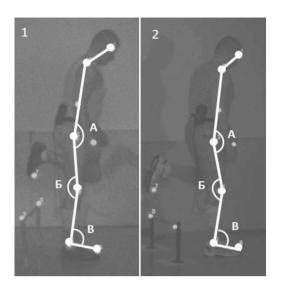


Рис. 2. Углы в тазобедренном (A), коленном (Б) и голеностопом (B) суставах до (1) и после (2) космического полета

сгибании в момент переноса ноги через препятствие. Для коленного сустава амплитуду рассчитывали от минимального значения при максимальном сгибании сустава во время переноса ноги через препятствие до максимального значения при постановке пятки на опору.

Время переноса ноги через препятствие рассчитывали с момента отрыва от поверхности пола носка ноги, первой выполняющей переступание, до постановки пятки этой ноги на опорную поверхность.

Зазоры между препятствием и коленным, голеностопным суставами и дистальной частью стопы рассчитывали по перемещению маркеров по вертикальной оси (Z). Анализировали максимальное расстояние между маркерами, расположенными на коленном, голеностопном суставах и дистальной части стопы по отношению к маркерам, расположенными на планке.

Обработку данных выполняли в программе Statistica-10 с использованием непараметрических методов описательной статистики. Для сравнения показателей внутри группы использовали критерий Вилкоксона, для сравнения показателей между группами — критерий Манна — Уитни. Вычисляли медиану и межквартильный размах.

Исследование было одобрено Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Все испытуемые в соответствии с Хельсинкской декларацией подписали Информированное согласие на участие в эксперименте.

Результаты и обсуждение

Анализ временных характеристик выполнения переступания через препятствие показал, что до КП

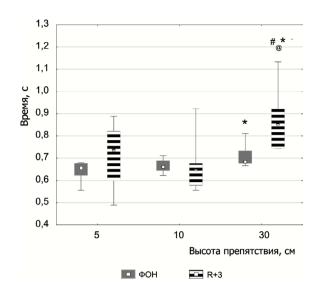


Рис. 3. Время переноса ноги при выполнении переступания через препятствие.

@ — значимые различия по сравнению с фоном при p < 0.05; * — значимые различия по сравнению с препятствием 5 см при p < 0.05; # — значимые различия по сравнению с препятствием 10 см при p < 0.05

время переноса ноги увеличивается с увеличением высоты препятствия. Так, время переступания через препятствие высотой 30 см было значимо большим, нежели для препятствия высотой 5 см. При этом вариативность данного показателя практически не менялась (рис. 3).

После КП время переступания через препятствие также увеличивалось при увеличении высоты препятствия и на высоте 30 см значимо отличалось от препятствий высотой 5 и 10 см. При этом до КП разница между 5 и 30 см составляла 0,03 с, после КП - 0,12 с. Вариативность данного показателя после КП существенно возрастала по сравнению с фоновыми значениями (см. рис. 2).

Сравнительный анализ времени переступания через препятствие показал, что время переноса ноги после длительного КП было значимо увеличено только для высоты 30 см, в то время как на высотах 5 и 10 см значимых изменений выявлено не было (см. рис. 2).

Сравнительный анализ величины зазора между ногой и препятствием не выявил значимых различий при выполнении переступания через препятствия высотой 5 и 10 см после КП по сравнению с фоновыми исследованиями. Однако после КП преодоление препятствие высотой 30 см происходит со значительным запасом по высоте. Так, расстояние между препятствием и дистальной частью стопы, а также коленным и голеностопным суставами после КП было значимо увеличено в среднем по группе на 6.74 ± 1.90 ; 5.97 ± 1.34 и 5.24 ± 1.05 см соответственно (табл. 1).

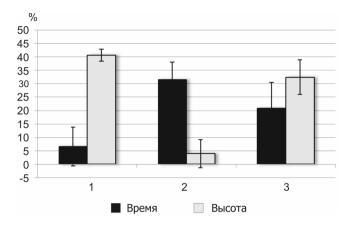


Рис. 4. Изменение времени преодоления и зазора между ногой и препятствием при выполнении переступания через препятствие высотой 30 см по сравнению с фоном. Индивидуальные данные 7 космонавтов. По оси абсцисс: 1, 2, 3 — стратегия выполнения переступания

Зазор между ногой и препятствием после КП становится больше с увеличением высоты препятствия. На всех изучаемых высотах препятствия изменение зазора было более выражено для дистальной части стопы.

Сопоставление изменений величины зазора между ногой и препятствием и времени преодоления препятствия высотой 30 см позволило выявить 3 стратегии выполнения переступания через препятствие после длительного КП (см. рис. 3). Первая стратегия осуществлялась за счет увеличения зазора между ногой и препятствием без значительного увеличения времени переступания (см. рис. 1, 3). Вторая стратегия состояла в увеличении времени выполнения переступания практически без увеличения зазора (см. рис. 2, 3). При использовании третьей стратегии увеличились и зазор, и время выполнения движения (см. рис. 2, 4).

Сравнительный анализ кинематических характеристик локомоций показал, что после длительного пребывания в условиях КП амплитуда углов в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах значимо снижалась при переступании через все изученные нами высоты (табл. 2) по сравнению с предполетными данными. В тазобедренном суставе амплитуда угла снижалась на 16,2; 12,4 и 7,9 % для высоты препятствия 5, 10 и 30 см соответственно. В коленном суставе амплитуда угла снизилась на 11,6; 5,9 и 7,0 % соответственно тем же высотам. В голеностопном суставе амплитуда угла снизилась на 13,0; 11,4 и 9,6 %. Наибольшее снижение амплитуды было выявлено при переступании через препятствие высотой 5 см.

В тазобедренном и голеностопном суставах наблюдалась тенденция увеличения амплитуды с увеличением высоты препятствия как до, так и после КП.

Таблица 1

Расстояние между препятствием и коленным и голеностопным суставами и дистальной частью стопы при переступании через препятствие 5, 10 и 30 см после КП

Высота	Коленны	й сустав, см	Голеностопн	ный сустав, см	Дистальная часть стопы, см		
	До КП	После КП	До КП	После КП	До КП	После КП	
5 см	6, 3	6,2	2,9	2,9	1,9	2,0	
10 см	6,5	6,4	3,0	3,1	2,0	2,0	
30 см	6.9	7.4	3.1	3.6	2.5	3.2	

 Таблица 2

 Амплитуда суставных углов при переступании через препятствие разной высоты до и после КП

Высота	Тазобедреннь	ій сустав, град.	Коленный с	устав, град.	Голеностопный сустав, град.		
рысота	До КП	После КП	До КП	После КП	До КП	После КП	
5 см	72,9	60,7	86,6	76,4	25,8	22,3	
10 см	81,7	71,4	94,7	89,0	24,5	21,7	
30 см	109,8	101,0	116,1	107,8	24,3	21,6	

Результаты исследования свидетельствуют об изменении биомеханических характеристик при выполнении переступания через препятствие после длительного КП.

Показано увеличение вариативности времени переступания через препятствие после длительного пребывания в условиях КП на всех изучаемых высотах. Такие результаты могут свидетельствовать о снижении стандартности выполнения моторной задачи после КП. Подобные изменения были получены при изучении других сложно-координационных движений, таких, как реакция установки взора и коррекционные позные ответы [4]. Кроме того, такие результаты могут быть обусловлены индивидуальными особенностями скорости реадаптации системы моторного контроля к условиям Земли.

Увеличение времени переступания и зазора между препятствием и ногой при преодолении препятствия высотой 30 см может свидетельствовать о более внимательном преодолении препятствия данной высоты. Данная стратегия является наиболее безопасной, так как позволяет увеличить время для корректировки движения, что, в свою очередь, снижает риск падения [15]. Подобные стратегии переступания через препятствия используются пожилыми людьми или людьми с нарушениями позы и локомоций [16]. В нашем исследовании было показано, что после длительного КП более осторожное преодоление препятствия высотой 30 см по сравнению с фоном осуществляется разными космонавтами с использованием 3 стратегий, направленных на снижение риска падения.

Сопоставление изменения расстояния между препятствием и различными сегментами ноги выявило более выраженное изменение расстояния

между дистальной частью стопы по сравнению с коленным и голеностопным суставами, что, по всей видимости, обусловлено ведущей ролью зазора между носком и препятствием или носком и поверхностью опоры в прогнозировании риска падения [15, 17, 18].

В нашем исследовании было выявлено увеличение зазора между ногой и препятствием с увеличением высоты преодолеваемого препятствия как до, так и после полета. Таким образом, наши результаты согласуются с данными исследований, где переступание через препятствия различной высоты выполнялось в условиях нормальной гравитации, где было также показано, что величина зазора между ногой и препятствием зависит от высоты препятствия [15, 19]. При этом стоит отметить, что существуют исследования, где данная зависимость не была выявлена [20].

В работе было показано, что с увеличением высоты препятствия амплитуда движения в коленном и тазобедренном суставах увеличивается как до, так и после КП. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, где было показано, что с увеличением высоты препятствия максимальный угол во время переноса ноги над препятствием в коленном, тазобедренном и голеностопном суставах увеличивается как у молодых, так и у пожилых обследуемых [21]. Однако в нашем исследовании не было выявлено подобной тенденции в голеностопном суставе.

На 3-и сутки после завершения КП амплитуда углов в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах при переступании на всех исследованных нами высотах была существенно снижена по сравнению с предполетными показателями. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами об уменьшении амплитуды суставных углов после длительного пребывания в условиях КП при выполнении нормальной ходьбы [10].

Предполагаем, что наблюдаемые нами изменения могут быть обусловлены несколькими причинами. Одной из причин могут явиться изменения в мышечной системе, возникающие при длительном пребывании в невесомости. Данные, собранные за 50 лет полетов человека в космос, указывают на то, что человек в условиях КП продолжительностью от 8 до 197 сут теряет от 6 до 24 % объема мышц нижних конечностей [22]. Кроме того, после длительного пребывания в условиях КП происходит снижение сократительных способностей мышц, что хорошо демонстрирует снижение максимальной произвольной силы. Было показано, что после пребывания в условиях КП происходит снижение максимальной произвольной силы мышц нижних конечностей [23, 24].

Другой причиной изменения амплитуды движения в суставах может явиться снижение тонуса постуральных мышц после пребывания в условиях КП. Неоднократно было показано, что после пребывания в условиях невесомости или в экспериментах, моделирующих эффекты невесомости, происходит снижение мышечного тонуса, наиболее выраженное в экстензорах [4, 5]. Стоит также отметить, что в условиях микрогравитации повышается активность флексоров, что, в свою очередь, приводит к развитию флексорной позы, сохраняющейся и после возвращения к условиям нормальной гравитации [4]. Таким образом, экстензорная гипотония и флексорная гипертония после КП приводит к уменьшению амплитуды движений в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах.

Выводы

- 1. Изменение в управлении движениями после длительного пребывания в условиях невесомости оказывает влияние на выполнение моторных задач переступания через препятствие. Амплитуда движений после длительного пребывания в условиях КП во всех изучаемых суставах на всех рассматриваемых высотах уменьшается при увеличении высоты препятствия до 30 см. Значимое увеличение высоты подъема ноги и большее время выполнения моторной задачи отмечено только для препятствия высотой 30 см, для препятствий 5 и 10 см изменения этих параметров не обнаружены.
- 2. Преодоление высоты препятствия до 10 см не является сложной моторной задачей для космонавтов, поэтому перенос нижней конечности через низкое препятствие, осуществляется с минимальными кинематическим изменениями после КП (зазор между препятствием и дистальной частью стопы, а

также время перешагивания до и после полета статистически не отличается).

3. Преодоление высоты препятствия в 30 см приводит к изменению способа выполнения данной моторной задачи, который выражается в увеличении высоты переноса ноги на $26,6 \pm 16,5 \%$ по отношению к предполетным данным и времени выполнения моторной задачи на $18,8 \pm 12,3 \%$.

Работа поддержана базовым финансированием РАН 63.1.

Список литературы

- 1. Gurfinkel V.S., Lestienne F., Levik Yu.S. et al. Egocentric references and human spatial orientation in microgravity. II. Body-centred coordinates in the task of drawing ellipses with prescribed orientation // Exp. Brain Res. 1993. V. 95. № 2. P. 343–348.
- 2. Clément G., Moore S.T., Raphan T., Cohen B. Perception of tilt (somatogravic illusion) in response to sustained linear acceleration during space flight // Exp. Brain Res. 2001 V. 138. Nº 4. P. 410–418.
- 3. Липшиц М.И., Гурфинкель Е.В., Мацакис Й., Лестьен Ф. Влияние невесомости на сенсомоторное взаимодействие при операторской деятельности: зрительная обратная связь // Авиакосм. и экол. мед. 1993. Т. 27. № 2. С. 22—25.

Lipshits M.I., Gurfinkel E.V., Matsakis J., Lestien F. The effect of weightlessness on sensorimotor interaction during operator activity: visual feedback // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 1993. V. 27. № 2. P. 22–25.

4. *Козловская И.Б.* Гравитация и позно-тоническая двигательная система // Авиакосм. и экол. мед. 2017. Т. 51. № 3. С. 5–21.

Kozlovskaya I.B. Gravity and pose-tonic motor system // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2017. V. 51. \mathbb{N}° 3. P. 5–21.

- 5. Baroni G., Pedrocchi A., Ferrigno G. et al. Static and dynamic postural control in long-term microgravity: evidence of a dual adaptation // J. Appl. Physiol. 1985. V. 90. N^{o} 1. P. 205–215.
- 6. Black F.O., Paloski W.H., Reschke M.F. et al. Disruption of postural readaptation by inertial stimuli following space flight // J. Vestib. Res. 1999. V. 9. Nº 5. P. 369–378.
- 7. Bloomberg J.J., Mulavara A.P. Changes in walking strategies after spaceflight // IEEE Eng. Med. Biol. Mag. 2003. V. 22. \mathbb{N}° 2. P. 58–62.
- 8. Layne C.S., Lange G.W., Pruett C.J. et al. Adaptation of neuromuscular activation patterns during treadmill walking after long-duration space flight // Acta Astronaut. 1998. V. 43. P. 107–119.
- 9. Layne C.S., McDonald P.V., Bloomberg J.J. Neuromuscular activation patterns during treadmill walking after space flight // Exp. Brain Res. 1997. V. 113. P. 104–116.
- 10. Courtine G., Papaxanthis C., Pozzo T. Prolonged exposure microgravity modifies limb endpoint kinematics

during the swing phase of human walking // Neurosci. Lett. 2002. V. 332. P. 70–74.

11. Шпаков А.В., Воронов А.В., Фомина Е.В. и др. Сравнительный анализ эффективности различных режимов локомоторных тренировок в длительных космических полетах по данным биомеханических и электромиографических характеристик ходьбы // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 2. С. 60–69.

Shpakov A.V., Voronov A.V., Fomina E.V. et al. Analysis of the effectiveness of various modes of locomotor training in long space flights according to the biomechanical and electromyographic characteristics of routes // Fiziologiya cheloveka. 2013. V. 39. Nº 2. P. 60–69.

12. Чекирда И.Ф., Богдашевский Р.Б., Ермолаев А.Е. Координационная структура ходьбы у членов экипажа до и после полета // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1971. Т. 5. \mathbb{N}^{9} 6. С. 48–52.

Chekirda I.F., Bogdashevsky R.B., Ermolaev A.E. The coordination structure of walking with crew members before and after the flight // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1971. T. 5. № 6. P. 48–52.

- 13. Miller C.A., Peters B.T., Brady R.R. et al. Changes in toe clearance during treadmill walking after long-duration spaceflight // Aviat. Space Environ. Med. 2010. V. 81. N° 10. P. 919–928.
- 14. Austin G.P., Garrett G.E., Bohannon R.W. Kinematic analysis of obstacle clearance during locomotion // Gait Posture. 1999. V. 10. № 2. P. 109–120.
- 15. Pan H.F., Hsu H.C., Chang W.N. et al. Strategies for obstacle crossing in older adults with high and low risk of falling // J. Phys. Ther. Sci. 2016. V. 28. № 5. P. 1614–1620.
- 16. *Galna B., Murphy A.T., Morris M.E.* Obstacle crossing in people with Parkinson's disease: foot clearance and spatiotemporal deficits // Hum. Mov. Sci. 2010. V. 29. P. 843–852.
- 17. Barrett R.S., Mills P.M., Begg R.K. A systematic review of the effect of ageing and falls history on minimum foot clearance characteristics during level walking // Gait Posture. 2010. V. 32. P. 429–435.
- 18. Garman C.R., Franck C.T., Nussbaum M.A., Madigan M.L. A bootstrapping method to assess the influence of age, obesity, gender, and gait speed on probability of tripping as a function of obstacle height // J. Biomech. 2015. V. 48. P. 1229–1232.
- 19. Chen H.C., Ashton-Miller J.A., Alexander N.B., Schultz A.B. Stepping over obstacles: gait patterns of healthy young and old adults // J. Gerontol. 1991. V. 46. P. 196–203.
- 20. Chou L.S., Draganich L.F. Stepping over an obstacle increases the motions and moments of the joints of the trailing limb in young adults // J. Biomech. 1997. V. 30. N^{o} 4. P. 331–337.
- 21. Lu T.W., Chen H.L., Chen S.C. Comparisons of the lower limb kinematics between young and older adults when crossing obstacles of different heights // Gait Posture. 2006. V. 4. P. 471–479.

- 22. Narici M.V., Boer M.D. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth // Eur. J. Appl. Physiol. 2011. V. 111. \mathbb{N} 3. P. 403–420.
- 23. *Кукоба Т.Б., Фомина Е.В.* Аксиальное нагружение различной интенсивности при резистивной тренировке космонавтов как метод профилактики гипогравитационных нарушений // Авиакосм. и экол. мед. 2017. Т. 51. № 1. С. 18–24.

Kukoba T.B., Fomina E.V. Axial loading of various intensities during resistive training of astronauts as a method for the prevention of hypogravitational disturbances // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2017. V. 51. N_2 1. P. 18–24.

24. *Koryak Yu.U.* Electrically evoked and voluntary properties of the human triceps surae muscle: effects of long-term spaceflights // Acta Physiol. et Pharmacol. Bulgar. 2001. 26. P. 21–27.

Поступила 30.09.2020

EFFECT OF LONG-TERM SPACE MISSIONS ON THE BIOMECHANICAL CHARACTERISTICS OF LOCOMOTIONS WITH AN ADDITIONAL MOTOR TASK

Lysova N.Yu.¹, Fomina E.V.¹, Kireev K.S.², Grishin A.P.²

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

²Gagarin Research and Test Cosmonaut Training Center, Star City, Moscow region

Goal of the investigation is extantion of our knowledge about the gravity-dependent changes in motor control due to a prolonged stay in the spaceflight conditions using the stepping-over-obstacle test.

The paper presents mechanical characteristics of locomotions performed by 7 cosmonauts onboard the International space station in 171 ± 19 day missions.

Subjects of analysis were time of standing on one leg and distance of the knee joint, ankle joint and distal aspect of foot elevation over the obstacle, as well as angles of the hip, knee and ankle joints of the leg first to step over.

It was shown that after long space missions the steppingover task was fulfilled with lowered joint amplitudes as compared to the pre-flight data. Time of standing on one leg and distance between the obstacle and leg first to step over were both increased considerably only at the hight of 30 cm.

Key words: microgravity, biomechanical characteristics of locomotions, stepping over an obstacle.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. Nº 4. P. 45–50.

УДК 613.693

АНАЛИЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПИЛОТОВ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ

Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Фомина М.Е., Микуева В.С

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

Email: zibarevevgeny@gmail.com

Проведен ретроспективный анализ состояния здоровья 211 пилотов и 168 бортмехаников воздушных судов гражданской авиации с признаками хронической нейросенсорной тугоухости. Обследование проводилось с 2015 по 2020 г. в клинике профпатологии Научно-исследовательского института медицины труда. Для сравнения использовались 2 контрольные группы. Первая — со схожими условиями труда по уровню воздействия шума и показателям напряженности труда — водители автобусов. Вторая группа включала работников без превышений уровней шума на рабочих местах, но с высокой напряженностью труда — операторов энергетических установок.

Результаты исследований выявили статистически значимые различия между пилотами и обследуемыми контрольных групп по частоте болезней системы кровообращения у пилотов — 22,45 (в контрольных группах — 7,08 и 71,19), органов дыхания соответственно — 0,18 (0,07 и 0,44), органов пищеварения — 17,13 (1,90 и 154,21), костно-мышечной и соединительной ткани — 15,44 (0,93 и 254,97), нервной, мочеполовой систем — 11,49 (0,79; 167,61).

У пилотов по сравнению с контрольной группой установлен высокий риск (OШadj) развития церебрального атеросклероза — 13,79 (в контрольных группах — 2,81; 67,58), эссенциальной гипертензии 14,25 (в контрольных группах — 1,01; 200,78), остеохондроза позвоночника 3,00 (в контрольных группах — 0,39; 22,95), гиперплазии предстательной железы 2,29 (в контрольных группах — 0,11; 48,82), хронического простатита 3,43 (в контрольных группах — 0,20; 57,65).

Установлены достоверные статистические различия по среднему количеству хронических заболеваний при выходе на пенсию в группе пилотов и бортмехаников по сравнению с работниками контрольных групп: пилоты 6 (4–8), бортмеханики 6 (4,5–8,0), водители 3 (1–5), операторы 2 (1–3), p < 0.05.

Ключевые слова: пилоты, бортмеханики, хроническая заболеваемость, летный стаж, риски.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. T. 55. № 4. C. 51–59.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-51-59

Условия труда, в которых осуществляют свою трудовую деятельность пилоты гражданской

авиации, оказывают существенное влияние на состояние здоровья. В отличие от других профессий, летный труд характеризуется особыми условиями труда, а именно выполнением работы в необычной, несвойственной человеку среде, в условиях дефицита времени, с высокой степенью ответственности за результат, обусловленной значимостью возможной ошибки, возможностью возникновения особых ситуаций в полете (иллюзии пространственного положения, знакопеременная гравитация, угловые и кориолисовы ускорения), способных создать риск как для собственной для жизни, так и для здоровья других лиц [1]. Все перечисленные факторы негативно влияют на состояние здоровья пилотов, что в итоге проявляется увеличением частоты хронических болезней органов кровообращения, пищеварения, опорно-двигательного аппарата, уха и сосцевидного отростка, нервной системы [2], влечет раннюю дисквалификацию летного состава [3] и более раннюю смертность, связанную с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [4] по сравнению с общей популяцией.

Основными факторами производственной среды и трудового процесса, оказывающими существенное влияние на продолжительность трудового долголетия, являются ионизирующее излучение, шум и напряженность труда. Последние экспериментальные исследования свидетельствуют о чрезвычайно высоких уровнях напряженности труда у пилотов, которые в 9,5 раза превышают максимальные значения, установленные российскими документами – Руководством Р 2.2.2006-05 и МИ НТП.ИНТ-17.01-2018 [5]. В исследовании 4 из 6 оцениваемых показателей сенсорных нагрузок соответствовали классу 3.2, а общая оценка условий труда характеризовалась классом 3.3. Высокая напряженность труда, обусловленная в том числе эмоциональным стрессом, высокая экспозиционная нагрузка ионизирующим излучением и шумом за весь период профессиональной деятельности способствуют росту хронической патологии, преждевременному старению организма и снижению среднего возраста дисквалификации летного состава по состоянию здоровья. Установлено, что количество хронических заболеваний тесно коррелирует с интегральным уровнем здоровья летного состава, который включает показатели бинокулярной остроты зрения, бинауральной остроты слуха (шепотной акуметрии), данные вестибулометрии, время световой адаптации. С увеличением числа заболеваний снижается интегральный уровень здоровья и увеличивается вероятность непригодности к летной работе [6].

Несмотря на специфичность воздействия отдельных вредных производственных факторов (шума, вибрации, ионизирующего излучения, микроклимата, перепадов атмосферного давления, пониженного парциального давления кислорода в воздухе, СВЧ-излучения и радиационного (фонового) облучения, стрессовых ситуаций; работы в ночное время, работы в условиях сдвига часовых поясов и быстрой смены климатических зон, тяжести и напряженности труда), следует отметить их сочетанное влияние, что проявляется полисистемным воздействием и, как правило, приводит к возникновению заболеваний сразу в нескольких классах болезней [7].

Результаты экспертной деятельности Центральной врачебно-летной экспертной комиссии (ЦВЛЭК) показали, что в период 2000-2008 гг. средний возраст освидетельствуемых вырос с 41,8 до 44,2 года [8]. Количество лиц летного состава, признанных негодными по состоянию здоровья, также возросло в количественном отношении - с 429 человек (2000) до 487 человек (2008). Средний возраст лиц летного состава, признанных негодными, вырос за этот период с 51,3 до 56,9 года. Процент отстраненных лиц летного состава от профессиональной деятельности составил в среднем 2 % от общего количества обследованных. Однако в настоящий период – 2013–2017 гг., процент отстраненных лиц летного состава от профессиональной деятельности увеличился и составил в среднем 2,6 %, при среднем возрасте негодных пилотов 56 лет. По материалам ЦВЛЭК у пилотов в возрасте 50 лет и старше происходит значительное увеличение количества заболеваний, несовместимых с летной работой (в 4,5 раза относительно группы лиц в возрасте 40-49 лет). Причинами дисквалификации летного состава являлись заболевания уха и сосцевидного отростка (51,7 %), системы кровообращения (22,6 %) нервной системы (11,9 %), глаз и придаточного аппарата (3,3 %). Около 8,8 % случаев связано с необходимостью проведения хирургического лечения [9].

Заболевания системы кровообращения достоверно свидетельствуют о негативном влиянии на безопасность полетов. Так, результаты исследований группы пилотов с гипертонической болезнью показали ухудшение психической работоспособности. Была установлена зависимость между формой и степенью нарушений психических функций и работоспособности, с одной стороны, и клинической выраженностью заболевания — с другой.

При гипертонической болезни I стадии скрытые формы нарушения психической работоспособности определялись с помощью нейропсихического тестирования в 65 %, а при гипертонической болезни II стадии — в 90 % [10]. При этом распространенность гипертонической болезни среди пилотов старшей возрастной группы составила 26,7 % [11].

Ретроспективный анализ хронической заболеваемости крупной когорты (более 10 тыс. человек) показал, что среди общего населения ее уровень к 50 годам увеличивается почти в 5 раз по сравнению с возрастной группой 20—29 лет, в то время как у летного состава этот показатель увеличивается почти в 37 раз по сравнению с возрастной группой пилотов 20—29 лет [12].

Состояние здоровья пилотов влияет на аварийность полетов, обусловленных так называемым человеческим фактором, что требует от регулятора активных и решительных действий при формировании государственной политики в сфере безопасности полетов [13].

При анализе хронической заболеваемости «летающих» пилотов следует учитывать, что нежелание потерять работу по медицинским противопоказаниям является фактором, непозволяющим оценить истинную картину в данной профессиональной группе. Как правило, эта ситуация может продолжаться до появления признаков профессиональных заболеваний или после выхода пилотов на пенсию. Именно в этот период для пилотов характерна более высокая обращаемость за медицинской помощью. Поэтому считаем, что наиболее достоверную информацию о состоянии здоровья пилотов можно получить на основании анализа медицинских карт в центрах профпатологии, где в рамках проведения экспертизы связи заболевания с профессией анализируется вся существующая медицинская документация о состоянии здоровья пилотов, а также дополнительные жалобы и результаты обследования на момент экспертизы.

В данном исследовании проведен ретроспективный анализ хронической заболеваемости пилотов, обследованных в клинике профпатологии, при проведении экспертизы связи заболевания с профессией.

Целью исследования являлось изучение хронической заболеваемости у пилотов воздушных судов гражданской авиации в различных возрастных группах с учетом продолжительности летного стажа и часов налета.

Методика

Объектами исследований стали работники транспортной и энергетической отрасли. Изучаемым явлением была частота хронических заболеваний и расчет риска развития отдельных классов болезней и отдельных форм хронических заболеваний. В рамках исследования были сформированы 2 основные группы — пилоты (n=211) и бортмеханики (n=168) и 2 контрольные группы — (водители автобусов (n=174) и операторы энергетических установок (n=146) группы.

Критериями включения работников основной группы в исследование послужили следующие признаки: длительность стажа более 10 лет; наличие превышений уровней шума и показателей напряженности труда на рабочих местах; наличие клинических признаков хронической нейросенсорной тугоухости; наличие санитарно-гигиенической характеристики по условиям труда. В качестве 1-й контрольной группы (водители автобусов) были отобраны работники, имеющие схожие условия труда – превышение гигиенических нормативов по уровням шума и показателям напряженности труда на рабочем месте, в качестве 2-й контрольной группы (операторы энергетических установок) были отобраны работники, имеющие превышения гигиенических нормативов на рабочем месте только по показателям напряженности труда.

У каждого работника, включенного в исследование, оценивались условия труда на рабочем месте: у пилотов и бортмехаников по результатам санитарно-гигиенической характеристики условий труда; у водителей автобусов и операторов энергетических установок — по картам специальной оценки условий труда.

Оценка состояния здоровья, в том числе выявленные случаи хронических заболеваний у работников основной и контрольной группы, проводилась по результатам медицинских обследований, проведенных в клинике профпатологии ФГБНУ «НИИ МТ», в период 2015—2020 гг. Все случаи хронических заболеваний были закодированы в соответствии с МКБ-10, заболеваемость анализировалась в различных стажевых и возрастных группах.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (процент наблюдений) для качественных переменных, среднего (стандартного отклонения) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных.

Для изучения зависимости двух категориальных переменных использовался точный тест Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при р < 0,05. Для сравнения 2 количественных переменных использовался тест Манна — Уитни, различия считали статистически значимыми при р < 0,05. Для сравнения количественных переменных в более чем двух группах использовался тест Краскела — Уоллиса и тест Данна в качестве posthoc метода, различия считали статистически значимыми при р < 0,05.

Для изучения ассоциации качественных и количественных переменных (в том числе с учетом возможных статистических взаимодействий) с бинарными зависимыми переменными использовалась логистическая регрессия с оценкой отношения шансов в качестве меры размера эффекта. Для оценки эффекта качественных и количественных переменных в отношении количества заболеваний (дискретная количественная переменная) использовались модели пропорциональных шансов с применением ограниченных кубических сплайнов для количественных предикторов (возраста) с последующей оценкой условной медианы. Ассоциацию считали статистически значимыми при р < 0,05.

Результаты и обсуждение

В рамках проведенного исследования установлено, что средний возраст (лет) в группах составил: пилоты 59,0 (54,5-62,5), бортмеханики 58,0 (53,2-61,8), водители автобусов 50,0 (42,0-56,8), операторы энергетических установок (42,0-55,5), p = 0,057. Статистически значимых различий по возрасту в группе не выявлено, что указывает на относительную однородность по возрасту изучаемых групп. Средний стаж работы (лет) в группах составил: у пилотов 33,0 (27,0-38,0), у бортмехаников 31,0 (25,8-35,2), у водителей автобусов 29,4 (26,3-34,5), у операторов энергетических установок 28,1 (25,5–33,0), p = 0,06. Статистически значимых различий по стажу в группах также не выявлено, следует отметить, что изучаемые группы были относительно однородны и по стажу.

Условия труда пилотов по данным санитарно-гигиенических характеристик были отнесены к вредному труду 3-й степени (класс 3.3), а бортмехаников – к классу 3.2 в основном за счет превышения уровней шума и показателей напряженности труда на рабочем месте, относительно гигиенических нормативов. Условия труда водителей автобусов по данным карт специальной оценке условий труда были отнесены к вредному труду 2-й степени (класс 3.2) – за счет превышения уровней шума и показателей напряженности труда на рабочем месте; операторов энергетических установок – к вредному труду 2-й степени (класс 3.2) – за счет превышения по показателям напряженности труда.

Анализ профессионального маршрута и уровней воздействия вредных производственных факторов в течение всего стажа показал, что на рабочих местах регистрировались следующие превышения уровней шума по максимальным уровням, относительно ПДУ: у пилотов на 16,5 дБА (11,0–26,7), у бортмехаников на 14,5 дБА (12,0–18,3), у водителей автобусов на 9,7дБА (8,8–12,8), р = 0,22. Превышения уровней шума по эквивалентным уровням относительно ПДУ составили: у пилотов на 2,0 дБА (1,0–3,9), у

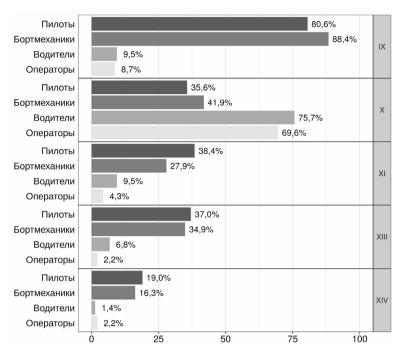


Рис. 1. Частота хронических заболеваний в различных классах болезней со статистически значимыми отличиями

бортмехаников на 3,1 дБА (2,1–8,7), у водителей автобусов 1,8 дБА (1,3–2,3), р = 0,01. Условия труда по воздействию уровней шума у пилотов, бортмехаников и водителей автобусов соответствовали 3.1–3.2 классу, у операторов энергетических установок — 2-му классу. Напряженность труда у пилотов оценена как 3.3 класс, у бортмехаников — 3.1 класс, у водителей автобусов и операторов энергетических установок — 3.2 класс.

Анализ распространенности хронических заболеваний показал, что в исследуемых группах регистрировались все классы болезней в соответствии с МКБ-10. При этом нами были установлены статистически значимые отличия по частоте выявления между основной и контрольной группами в отношении болезней системы кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной и соединительной ткани, а также нервной, мочеполовой систем (рис. 1).

По данным количества случаев хронических заболеваний нами проведен сравнительный анализ риска развития болезней системы кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной и соединительной ткани, а также нервной, мочеполовой систем между пилотами (бортмеханиками) и водителями (операторами).

Анализ результатов исследования (табл. 1) показал, что болезни системы кровообращения регистрировались у пилотов в 22,4 раза, а у бортмехаников в 56,1 раза чаще, чем у водителей, и в 10,2 раза у пилотов и 25,6 раза у бортмехаников чаще, чем у операторов энергетических установок (р < 0,05). Самыми распространенными заболеваниями у пилотов являются церебральный атеросклероз (53,2 %), атеросклероз аорты (47,7 %) и гипертоническая болезнь (27,8 %). У бортмехаников заболеваемость этими нозологическими формами составляет 55,8; 55,8 и 34,9 % соответственно, что статистически достоверно выше в основных группах, чем в контрольных (р < 0,0001).

Риск развития церебрального атеросклероза у пилотов по сравнению с водителями и операторами составил 13,79 (2,81; 67,58), р = 0,0001 и 5,11 (0,66; 39,22), р = 0,1684 соответственно; у бортмехаников по сравнению с водителями и операторами – 17,99 (3,13; 103,55), р = 0,0001 и 6,66 (0,77; 57,54), р = 0,1076 соответственно. Риск развития эссенциальной гипертензии у пилотов по сравнению с водителями и операторами составил 14,25 (1,01; 200,78), р = 0,0485 и 1,82 (0,22; 14,75), р = 0,883 соответственно; у бортмехаников по сравнению с водителями и операторами

-23,00 (1,49; 356,33), p = 0,017 и 2,94 (0,33; 26,32), p = 0,5878 соответственно (табл. 2).

Болезни органов пищеварения регистрировались у пилотов в 6,7 раза, а у бортмехаников в 4,2 раза чаще, чем у водителей и в 17,1 раза у пилотов и в 10,8 раза у бортмехаников чаще, чем у операторов энергетических установок ($p \le 0,05$). У пилотов наиболее распространены хронический гастрит (9,7 %, p = 0,008) и язва двенадцатиперстной кишки (11 %, p = 0,08) по сравнению с другими группами исследования.

Болезни костно-мышечной и соединительной ткани регистрируются у пилотов в 6,2 раза, а у бортмехаников в 6,1 раза чаще, чем у водителей (p < 0,05), и в 15,4 раза у пилотов (p = 0,058) и 15,1 раза у бортмехаников чаще (p = 0,073), чем у операторов энергетических установок. Самыми распространенными заболеваниями у пилотов являются остеохондроз позвоночника (11,6 %) и дорсалгия (8,8 %), у бортмехаников регистрируются эти же заболевания с частотой 7 и 14 % соответственно, что статистически достоверно выше в основных группах, чем в контрольных (p < 0,005).

Риск развития остеохондроза позвоночника у пилотов по сравнению с водителями составил 3,00 (0,39; 22,95), p = 0,508; у бортмехаников по сравнению с водителями -1,84 (0,16; 21,86), p = 0,92.

Болезни мочеполовой системы регистрируются у пилотов в 11,5 раза, а у бортмехаников в 10,2 раза чаще, чем у водителей (p > 0,05), и в 4,5 раза у пилотов (p = 0,058) и в 4 раза у бортмехаников чаще (p > 0,05), чем у операторов энергетических

Таблица 1

Сравнительная	оценка	риска	развития	заболеваний

Класс	Профессиональные группы	ОШ	р	ОШ _{аф}	р
	Пилоты / Водители	39,65 (13,04; 120,54)	<0,0001	22,45 (7,08; 71,19)	<0,0001
Болезни нервной системы	Пилоты / Операторы	43,50 (10,57; 179,00)	<0,0001	10,24 (2,03; 51,70)	0,0013
Болезни нервной системы	Бортмеханики / Водители	72,74 (14,80; 357,45)	<0,0001	56,11 (10,02; 314,37)	<0,0001
	Бортмеханики / Операторы	79,80 (12,97; 490,79)	<0,0001	25,61 (3,31; 198,00)	0,0003
Болезни органов дыхания	Пилоты / Водители	0,18 (0,08; 0,39)	<0,0001	0,18 (0,07; 0,44)	<0,0001
	Пилоты / Операторы	0,24 (0,10; 0,60)	0,0003	0,25 (0,07; 0,86)	0,0197
	Бортмеханики / Водители	0,23 (0,08; 0,67)	0,0021	0,25 (0,08; 0,76)	0,0075
	Бортмеханики / Операторы	0,32 (0,10; 0,99)	0,0467	0,34 (0,09; 1,39)	0,2015
	Пилоты / Водители	5,97 (2,02; 17,62)	0,0001	6,70 (1,97; 22,75)	0,0004
Болезни органов пищеварения	Пилоты / Операторы	13,73 (2,07; 91,02)	0,0021	17,13 (1,90; 154,21)	0,0050
Боле орга	Бортмеханики / Водители	3,71 (0,97; 14,20)	0,0591	4,22 (1,00; 17,85)	0,0505
	Бортмеханики / Операторы	8,52 (1,09; 66,30)	0,0369	10,79 (1,07; 109,21)	0,0412
, z Hox Hox	Пилоты / Водители	8,12 (2,34; 28,15)	0,0001	6,23 (1,65; 23,51)	0,0023
Болезни костно- -мышечной системы и соединительной ткани	Пилоты / Операторы	26,47 (1,92; 364,48)	0,0073	15,44 (0,93; 254,97)	0,0588
езни мышо систе дини тка	Бортмеханики / Водители	7,39 (1,74; 31,40)	0,0021	6,11 (1,35; 27,61)	0,0110
Бол -1 Сое,	Бортмеханики / Операторы	24,11 (1,58; 367,53)	0,0143	15,15 (0,85; 271,03)	0,0731
ž	Пилоты / Водители	17,10 (1,24; 235,61)	0,0278	11,49 (0,79; 167,61)	0,0889
Болезни мочеполовой системы	Пилоты / Операторы	10,54 (0,76; 147,05)	0,0989	4,48 (0,25; 80,70)	0,5420
Болезни учеполов системы	Бортмеханики / Водители	14,19 (0,87; 232,06)	0,0699	10,21 (0,60; 174,24)	0,1520
Ψ	Бортмеханики / Операторы	8,75 (0,53; 144,72)	0,1932	3,98 (0,19; 81,72)	0,6435

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ОШ – отношения шансов; ОШ $_{adj}$ – отношения шансов, скорректированные на различия в возрасте.

установок. У пилотов наиболее частым заболеванием в данном классе является хронический простатит (6,9 %), однако различия достоверно незначимые в сравнении с другими группами.

Риск развития гиперплазии предстательной железы у пилотов по сравнению с водителями составил 2,29 (0,11; 48,82), р = 0,89; у бортмехаников по сравнению с водителями – 7,21 (0,31; 167,26), р = 0,37. Риск развития хронического простатита у пилотов по сравнению с водителями составил 3,43 (0,20; 57,65), р = 0,67. При этом в исследовании выявлено, что болезни органов дыхания в основных группах регистрируются достоверно реже, чем в контрольных, что может объясняться отсутствием переохлаждения организма за счет постоянного функционирования системы поддержания микроклиматических условий на рабочем месте.

При изучении общего количества диагностированных хронических заболеваний были установлены статистически значимые отличия при сравнении основных и контрольных групп (рис. 2). Среднее

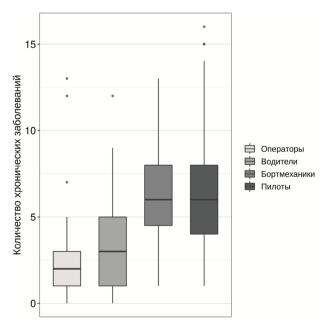


Рис. 2. Среднее количество диагностированных хронических заболеваний в профессиональных группах

C				
Сравнительная о	ценка	риска	развития	заоолевании

Класс	Заболевание	Сравнение	ОШ	р	ОШ _{аdj}	р
		Пилоты / Водители	26,95 (5,70; 127,46)	<0,0001	13,79 (2,81; 67,58)	0,0001
	Церебральный	Пилоты / Операторы	25,05 (3,78; 165,79)	0,0001	5,11 (0,66; 39,22)	0,1684
	атеросклероз	Бортмеханики / Водители	29,89 (5,42; 164,81)	<0,0001	17,99 (3,13; 103,55)	0,0001
Класс IX		Бортмеханики / Операторы	27,79 (3,69; 209,01)	0,0001	6,66 (0,77; 57,54)	0,1076
NIACC IX	Эссенциальная гипертензия	Пилоты / Водители	28,08 (2,06; 383,38)	0,0058	14,25 (1,01; 200,78)	0,0485
		Пилоты / Операторы	8,46 (1,27; 56,46)	0,0201	1,82 (0,22; 14,75)	0,8833
		Бортмеханики / Водители	39,11 (2,60; 589,13)	0,0029	23,00 (1,49; 356,33)	0,0173
		Бортмеханики / Операторы	11,79 (1,55; 89,84)	0,0098	2,94 (0,33; 26,32)	0,5878
Класс XIII	Остеохондроз позвоночника	Пилоты / Водители	4,71 (0,69; 32,17)	0,1619	3,00 (0,39; 22,95)	0,5081
	Гиперплазия	Пилоты / Водители	2,44 (0,15; 38,96)	0,8404	2,29 (0,11; 48,82)	0,8989
Класс XIV	предстательной железы	Бортмеханики / Водители	7,49 (0,40; 138,42)	0,2864	7,21 (0,31; 167,26)	0,3706
	Хронический простатит	Пилоты / Водители	5,45 (0,37; 79,17)	0,3632	3,43 (0,20; 57,65)	0,6753

количество хронических заболеваний у пилотов составило 6,0 (4,0–8,0), у бортмехаников 6,0 (4,5–8,0), у водителей 3,0 (1,0–5,0), у операторов 2,0 (1,0–3,0), (p < 0,05).

Ввиду выявленных незначительных различий между группами по возрасту нами для более объективной оценки медианного количества диагностированных заболеваний была построена полупараметрическая модель пропорциональных шансов. Оценка медианного количества хронических заболеваний в профессиональных группах в зависимости от возраста представлена на рис. 3. В полученной модели помимо различий между группами (р < 0,0001) были выявлены статистически значимые отличия в отношении влияния возраста на количество заболеваний между группами (p = 0.0484). Результаты исследования показали, что у пилотов и бортмехаников в возрасте до 40 лет хроническая заболеваемость значительно ниже, чем в контрольной группе, однако после 40 лет наблюдается рост хронической патологии как у пилотов, так и у бортмехаников.

Анализ количества заболеваний у пилотов и бортмехаников в различных возрастных группах (рис. 4) показал статистически значимую связь роста

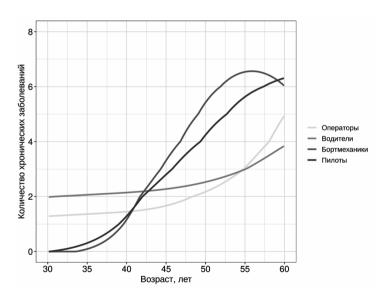
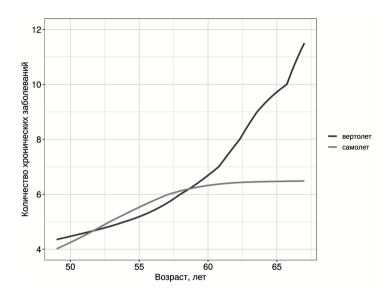


Рис. 3. Медианное количество хронических заболеваний в зависимости от возраста (модель проанализированных шансов с использованием кубических сплайнов)

количества заболеваний с возрастом (p = 0,0017). Работники в возрастных группах 50–60 лет и более 60 лет имели статистически значимо более высокое количество заболеваний по сравнению с более



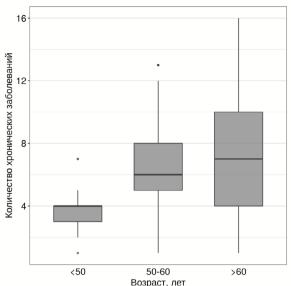


Рис. 4. Количество хронических заболеваний в возрастных группах пилотов и бортмехаников

Рис. 5. Медианное количество хронических заболеваний у пилотов в зависимости от типа воздушного судна в различных возрастных группах

молодыми (p = 0,0060 и p = 0,0013 соответственно). При этом различий между пилотами и бортмеханиками в данных возрастных группах выявлено не было.

Была выявлена тенденция роста количества хронических заболеваний у пилотов вертолетов в возрасте старше 60 лет (p = 0,0559). В модели пропорциональных шансов были выявлены статистически значимые отличия влияния возраста на количество заболеваний внутри группы пилотов в зависимости от типа воздушного судна (вертолет/самолет) (p = 0,0293; рис. 5). Это свидетельствует о более высокой хронической заболеваемости пилотов

вертолетов, регистрируемой после завершения трудовой деятельности – при выходе их на пенсию.

Сравнение количества хронических заболеваний между пилотами и бортмеханиками в зависимости от трудового стажа и общего летного времени не выявило статистически значимых различий (p = 0.2322) и (p = 0.8415) между группами, в отличие от контрольной группы, в которой количество заболеваний в соответствующих стажевых группах было достоверно меньше, чем в основной группе (p < 0.05).

 Таблица 3

 Оценка влияния возможных предикторов развития хронической патологии для разных классов болезней

Класс МКБ-10	Предиктор	ОШ (95%-ный ДИ)	P ₁	P ₂	P ₃
IX	Общее летное время*	1,01 (1,00; 1,02)	0,0242	0,8920	0,1991
IX	Общий летный стаж	1,03 (0,99; 1,08)	0,1818	0,4994	0,4438
X	Общее летное время*	0,99 (0,99; 1,00)	0,0212	0,2403	0,1056
X	Общий летный стаж	0,98 (0,95; 1,02)	0,3421	0,2115	0,5283
XI	Общее летное время*	1,00 (1,00; 1,01)	0,6130	0,8962	0,5491
XI	Общий летный стаж	0,99 (0,96; 1,03)	0,6373	0,9953	0,6641
XIII	Общее летное время*	1,00 (0,99; 1,00)	0,3610	0,3314	0,7809
XIII	Общий летный стаж	0,98 (0,95; 1,01)	0,2685	0,2925	0,5678
XIV	Общее летное время*	1,00 (1,00; 1,01)	0,2042	0,8632	0,1988
XIV	Общий летный стаж	1,02 (0,98; 1,07)	0,2862	0,6102	0,4028

Примечание. * – отношения шансов оценивались на 100 летных часов; P_1 – получены в модели с включением соответствующего предиктора (р-значение, соответствующее отношению шансов); P_2 – для различий в эффекте соответствующего предиктора между группами бортмехаников и пилотов; P_3 – для различий в эффекте соответствующего предиктора между пилотами вертолетов и самолетов.

В исследовании нами оценивалось влияние летного стажа и количества часов налета (возможные предикторы) на развитие заболеваний у пилотов для разных классов заболеваний (табл. 3). Было установлено, что общее летное время является статистически значимым предиктором развития болезней кровообращения, независимо от типа воздушного судна.

Выводы

- 1. Выявлены статистически значимые различия между пилотами и обследуемыми контрольных групп в отношении частоты болезней системы кровообращения 22,45 (в контрольных группах 7,08; 71,19), органов дыхания 0,18 (0,07; 0,44), органов пищеварения 17,13 (1,90; 154,21), костно-мышечной и соединительной ткани 15,44 (0,93; 254,97), а также нервной и мочеполовой систем 11,49 (0,79; 167,61).
- 2. У пилотов по сравнению с обследуемыми контрольных групп установлен высокий риск (ОШаdj) развития церебрального атеросклероза 13,79 (в контрольных группах 2,81; 67,58), эссенциальной гипертензии 14,25 (1,01; 200,78), остеохондроза позвоночника 3,00 (0,39; 22,95), гиперплазии предстательной железы 2,29 (0,11; 48,82), хронического простатита 3,43 (0,20; 57,65).
- 3. Для различных профессиональных групп установлено среднее количество хронических заболеваний при выходе на пенсию: у пилотов 6,0 (4,0–8,0), у бортмехаников 6,0 (4,5–8,0), у водителей 3,0 (1,0–5,0), у работников без воздействия шума 2,0 (1,0–3,0) данные статистически достоверны.
- 4. Построена полупараметрическая модель пропорциональных шансов, показавшая статистически значимые отличия в отношении влияния возраста на количество заболеваний между группами (p = 0,0484) и влияние летного стажа на развитие болезней кровообращения (p = 0,0242).
- 5. В возрасте до 40 лет хроническая заболеваемость у пилотов значительно ниже, чем в контрольной группе, однако после 40 лет наблюдается обратная картина роста хронической патологии у пилотов.

Список литературы

1. Санитарно-гигиеническая характеристика вредности, опасности, напряженности, тяжести труда членов экипажей воздушных судов гражданской авиации России. Введ. 14.10.1997.

Sanitary and hygienic characteristics of the harmfulness, danger, tension, severity of labor of crew members of civil aircraft of Russia. Intr. 14.10.1997.

2. Декалин А.А. Профессиональные и профессионально обусловленные заболевания летного

состава гражданской авиации // Синергия наук. 2019. № 31. С. 1461–1476.

Dekalin A.A. Professional and professionally caused diseases of aircraft of civil aviation// Sinergiya nauk. 2019. N_{2} 31. P. 1461–1476.

3. *Мещеряков А.В.* Оценка состояния общественного здоровья летного состава гражданской авиации // Курортная медицина. 2016. № 2. С. 66–70.

Meshcheryakov A.V. Communal health evaluation of civil aviation flight personnel // Kurortnaya meditsna. 2016. № 2. P. 66-70.

- 4. Yong L.C., Pinkerton L.E., Deddent J.A. Mortality among a cohort of U.S. commercial airline cocpit crew // Am. J. Industrial Med. 2014 Aug. № 57 (8). P. 906–914.
- 5. Зибарев Е.В., Бухтияров И.В., Сериков В.В. и др. Оценка сенсорных нагрузок у пилотов воздушных судов гражданской авиации // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60. № 7. С. 435–442.

Zibarev E.V., Buhtiyarov I.V., Serikov V.V. et al. Assessment of sensory loads in civil aviation pilots // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2020. V. 29. № 7. P. 435–442.

6. Засядько К.И., Вонаршенко А.П., Петкевич А.И., Земцов С.С. Интегральная оценка уровня профессионального здоровья пилота // Матер. Третьей Междунар. на-уч.-практ. конф. «Здоровье для всех». (19—20 мая 2011 г., Пинск) / К.К. Шебеко, ред. 2011. С. 90—91.

Zasyad'ko K.I., Vonarshenko A.P., Petkevich A.I., Zemtsov S.S. Integral assessment of the pilot's professional health // Proc. of 3rd International conf. «Health for all». (May 19–20, Pinsk) / K.K. Shebeko, ed. 2011. P. 90–91.

7. Гигиена труда: Учебник / Н.Ф. Измеров, В.Ф. Кириллов, ред. М., 2010.

Occupational health: Textbook / N.F. Izmerov, V.F. Kirillov, eds. Moscow, 2010.

8. Быстрова А.Г. Состояние здоровья летного состава гражданской авиации и врачебно-летная экспертиза на современном этапе // Проблемы безопасности полетов. 2009. \mathbb{N} 10. С. 8–10.

Bystrova A.G. The state of health of civil aviation flight personnel and medical and flight examination at the present stage // Problemy bezopasnosti poletov. 2009. N° 10. P. 8–10.

9. Потиевский Б.Г. Состояние здоровья авиационного персонала гражданской авиации по результатм медицинского освидетельствования за 2018 год. [Электронный ресурс]. URL: http://www.shpls.org/ [сайт]; URL: http://www.shpls.org/rights/medicine/2331/view/.

Potievskiy B.G. The health status of civil aviation personnel based on the results of medical examination for 2018. [Electronic resource]. URL: http://www.shpls.org/ [website]; URL: http://www.shpls.org/rights/medicine/2331/view/.

10. *Мещеряков А.В.* Влияние гипертонической болезни на психическую работоспособность пилотов // Курортная медицина. 2016. № 2. С. 62–66.

Meshcheryakov A.V. Influence of hypertonic disease on pilots mental performance // Kurortnaya meditsina. 2016. N_2 2. P. 62–66.

11. Кузьмина А.Ю. Распространенность артериальной гипертензии среди пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы // Тез. XIV Всерос. конгр. «Артериальная гипертония 2018 на перекрестке мнений» (14–15 марта 2018 г.). М., С. 70.

Kuz'mina A.Yu. Prevalence of hypertension among civil aviation pilots of the older age group // Proc. Of XIV All-Russian congress «Arterial hypertension» (Mar 14–15 2018). Moscow, 2018.

12. Демченкова Г.З., Поклонский М.Л. Теоретические и организационные основы диспансеризации населения. М., 1987.

Demchenkova G.Z. Poklonskiy M.L. Theoretical and organizational basis of the population medical examination. Moscow, 1987.

13. Холиков И.В., Дамаскин О.В. Проблемные вопросы правовой регламентации врачебно-летной экспертизы в России // Представительная власть — XXI век: законодательство, комментарии, проблемы. 2018. № 3 (162). С. 10–13.

Kholikov I.V., Damaskin O.V. Current problems of protection of the Russian state system and national sovereignty in modern conditions // Predstavitel'naya vlast' − XXI vek: zakonodatel'stvo, kommentarii, problemy. 2018. № 3 (162). P. 10–13.

Поступила 17.11.2020

ANALYSIS OF THE LONG-TERM SICKNESS RATE AMONG AIRLINE PILOTS

Bukhtiyarov I.V., Zibarev E.V., Fomina M.E., Mikueva V.S.

Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow

Retrospective health analysis was performed having the data from 211 airline pilots and 168 flight mechanics with symptoms of chronic neurosensory bradyacusia gathered in the period from 2015 to 2020. There were 2 control groups. One group consisted of bus drivers comparable to pilots in terms of acoustic environment and work intensity. The other group included power station operators working in standard acoustic environments and doing intensive work.

The investigation revealed a statistical difference between the pilots and control groups in the rates of cardiovascular diseases (22.45 vs. 7.08 and 71.19 in the control groups), respiratory diseases (0.18 vs. 0.07 and 0.44), digestive diseases (17.13 vs. 1.90 and 154.21), musculoskeletal (15.44 vs. 15.44 and 254.97), neural, urogenital diseases (11.49 vs. 0.79 and 167.61).

In comparison with the control groups, pilots were at a higher risk of cerebral atherosclerosis (13.79 vs. 2.81 and 67.58), essential hypertension (14.25 vs. 1.01 and 200.78), spinal osteochondrosis (3.00 vs. 0.39 and 22.95), prostate hyperplasia (2.29 vs. 0.11 and 48.82) and chronic prostatitis (3.43 vs. 0.20 and 57.65).

Also stated was a statistical difference in the medium of chronic diseases at the retirement age in pilots and flight mechanics in comparison with the control members: (6 (4-8) pilots, 6 (4.5-8.0) flight mechanics, 3 (1-5) drivers, 2 (1-3) operators; p < 0.05).

Key words: pilots, flight mechanics, chronic disease, flight hours, risk.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 51–59.

УДК 613.693:159.9

РОЛЬ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ОПЕРАТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ГРУППОВОЙ ВЗАИМОСВЯЗАННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Еськов К.Н.

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

E-mail: eskov@imbp.ru

Статья посвящена сопоставлению каждого из 6 разработанных нами классификационных типов (стилей) инструментального поведения операторов с успешностью решения гомеостатических задач.

Анализ экспериментального материала позволил идентифицировать эффективные, облегчающие совместную работу и неэффективные, затрудняющие групповую деятельность, стили инструментального поведения операторов. Полученные результаты вносят вклад в разработку подходов к комплектованию эффективных рабочих групп, предназначенных для совместного выполнения взаимосвязанной деятельности.

Ключевые слова: методика Гомеостат, рабочая группа, классификационные типы (стили) инструментального поведения, успешность решения гомеостатических задач.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. T. 55. № 4. C. 60–66.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-60-66

В настоящее время малая группа становится все более распространенным субъектом различных видов труда. Одной из многочисленных разновидностей малых изолированных профессиональных групп является экипаж космического корабля. Космические экипажи должны комплектоваться с учетом их способности эффективно осуществлять групповую взаимосвязанную деятельность. Для выявления такой способности во второй половине XX в. специалистами нашей страны под руководством Ф.Д. Горбова была создана методика Гомеостат [1–3]. В этой методике воспроизводится процедура коллективного решения единой операторской задачи. Каждый участник, работая самостоятельно, автоматически оказывает влияние на деятельность своих партнеров. При этом он либо способствует, либо препятствует достижению общей цели.

Многолетнее использование методики Гомеостат в исследовательской практике позволило нам разработать классификацию индивидуальных стилей инструментального поведения, демонстрируемых операторами в процессе выполнения этой методики. В рамках нашей классификации были сформированы 6 групп (фасет), соответствующих 6 стилям, или типам, инструментального поведения [4].

Планируя данное исследование, мы исходили из полученных ранее результатов [4], согласно которым индивидуальные стили инструментального поведения операторов, выполняющих методику Гомеостат, отражаются на успешности выполнения этой методики. Мы предположили, что чем чаще проявляется тот или иной стиль в успешно или неуспешно работающей группе, тем выше его вклад в достижение успеха либо соответственно в формирование низкой успешности. С этой точки зрения можно говорить об эффективных и неэффективных стилях инструментального поведения: первые облегчают совместную работу, способствуя решению задач, а вторые затрудняют ее, создавая помехи на ее пути.

Цель работы — идентификация эффективных и неэффективных стилей инструментального поведения участников взаимосвязанной деятельности по методике Гомеостат.

Методика

Аппаратурная база методики Гомеостат была представлена компьютеризированным ством, включавшим ноутбук, 4 индивидуальных пульта и блок коммутаций, с помощью которого сигналы, поступавшие с индивидуальных пультов, передавались на порт ноутбука. Пульты были снабжены поворотной рукояткой управления и шкалой, по которой перемещалась индикаторная линейка (ИЛ). Деления шкалы позволяли оценивать степень отклонения ИЛ в обе стороны от нулевой отметки, расположенной в центре шкалы. Меняя интенсивность и направление вращения рукоятки управления, каждый оператор изменял положение собственной ИЛ и одновременно положение ИЛ своих партнеров.

В исходном состоянии ИЛ на всех пультах была отклонена от нулевой отметки. Задача заключалась в том, чтобы все 4 оператора, сидящие спиной друг к другу, одновременно зафиксировали свои ИЛ в нулевом положении.

Поступающая в ноутбук информация в текущем порядке обрабатывалась специально

предназначенной для этого компьютерной программой.

Методика выполнялась малыми группами операторов в составе 3–4 человек. В рамках каждого сеанса работы ее участникам предъявляли 4–6 задач различной сложности. На каждую задачу отводилось 3 мин. Если за это время группа не находила решения, задача считалась нерешенной.

Исследования проводились в соответствии с программами комплексных экспериментов, выполнявшихся в русле космической биологии и медицины как в нашей стране, так и за рубежом, в условиях кратковременной (от 7 до 17 сут) и длительной (от 30 до 240 сут) изоляции испытуемых от внешнего мира в специально оборудованных помещениях. Материал, полученный в этих экспериментах, включал данные, зарегистрированные до, во время и после изоляции. Программы отечественных экспериментов были утверждены на секции ученого совета и одобрены Комиссией по биомедицинской этике при ГНЦ РФ — ИМБП РАН.

В исследованиях принимали участие лица обоего пола в возрастном диапазоне от 20 до 50 лет.

В процессе анализа материала применительно к каждой рабочей группе оценили успешность работы по процентному отношению числа решенных к числу предъявленных задач. На основе ранжирования полученных показателей сформировали категории «более успешных» и «менее успешных» групп. Группы, не вошедшие ни в ту, ни в другую категорию, обозначили как «среднеуспешные».

Для оценки инструментальных особенностей использовали два понятия — лидерской активности и моторной активности. Под лидерской активностью понимали такие действия рукояткой управления, которые отводили ИЛ от нулевой отметки. Такое понимание лидерской активности было предложено авторами методики Гомеостат и с тех пор прочно вошло в научный обиход. Моторная активность оценивалась по количеству манипуляций рукояткой управления, независимо от направления ее вращений — чем чаще они совершались, тем выше была моторная активность.

В рамках каждой категории успешности подсчитали количественную представленность каждого из 6 классификационных типов инструментального поведения (в абсолютных значениях и в процентах к сумме зарегистрированных типов):

I тип – явный лидер, моторно-неактивный;

II тип – явный лидер, моторно-активный;

III тип – неочевидный лидер, моторно-неактивный;

IV тип – неочевидный лидер, моторно-активный; V тип – не лидер (педант), моторно-неактивный; VI тип – не лидер (педант), моторно-активный.

Что здесь означает «педант»? Имеется в виду, что оператор, работающий в VI стиле, педантично

следует инструкции, согласно которой ему необходимо зафиксировать свою ИЛ в нулевой позиции. Поэтому, куда бы ни смещалась его ИЛ под влиянием партнеров, он направляет ее только в сторону нулевой отметки, стремясь удерживать ее в этом положении.

Используя процентные показатели представленности, построили диаграммы, характеризующие усредненные «стилевые портреты» 3 категорий успешности.

Из общей совокупности данных были сформированы 2 выборки – основная и дополнительная. Каждый оператор, представленный в основной выборке, работал в составе одной-единственной группы. Его деятельность оказывала влияние на результаты, полученные только в своей группе, и ни у кого не было преимущества в силе влияния на результаты, полученные в среднем по выборке, т.е., другими словами, на ее «стилевой портрет» (распределение типов по их представленности в выборке). Операторы, включенные в дополнительную выборку, частично работали в составе одной группы, а частично в составе 2 и более групп. Влияние первых распространялось только на 1 группу, а влияние вторых – сразу на 2 или более групп. Степень влияния индивидуальных типологических особенностей у разных операторов данной выборки была неодинаковой: одни могли влиять на коллективный «стилевой портрет» слабее, другие – сильнее.

Учитывая изложенное, мы провели раздельный анализ материала применительно к основной и дополнительной выборкам.

Характеристики полученного материала, рассмотренного в общей совокупности и при разделении на 2 выборки, содержатся в табл. 1–3.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 приведены диаграммы представленности типов инструментального поведения, построенные по результатам совокупного анализа материала. Очевидно, в категории А (более успешных групп) IV и VI типы представлены в максимальной степени, в то же время в категории В (менее успешных групп) их представленность минимальна (VI тип) или близка к минимальной (IV тип). Менее успешные группы отмечены доминированием III и V типов, которые в более успешных группах встречаются в 2-3 раза реже, чем в менее успешных. Судя по значениям разностей показателей представленности каждого из этих типов в «стилевом портрете» более успешных и менее успешных групп (рис. 2, совокупные данные), IV и VI типы играют наибольшую роль в обеспечении успешной работы, II тип оказывает им пусть и незначительную, но все же поддержку, а за неуспешную работу отвечают III и V типы. Что касается I типа, то, как следует из рис. 1, он практически поровну присутствует

Характеристика полученного материала

Сравнительные оценки уровня	успешности		Более успешные успешные Менее успешные									
Успешность (6/а), %		0′99	59,8	57,1	54,2	44,1	33,3	29,6	28,6	26,7	25,6	46,5
مِ	Всего	502	336	174	144	196	345	81	112	111	156	2157
едения ленност ах	ΙΛ	108	75	47	4	34	77	0	2	18	1	366
юго пов редставл начения	>	43	27	15	47	30	47	14	32	39	99	350
Типы инструментального поведения их количественная представленность в абсолютных значениях	ΛI	157	73	28	7	61	81	2	12	11	2	467
ичестве ичестве абсолк	III	61	20	13	48	38	32	39	46	10	28	395
Типы и пих кол в	н	48	96	34	4	11	32	2	7	12	6	252
	н	82	21	7	39	22	9/	16	13	21	27	327
Количество решенных	3aAa4 (U)	101	29	32	56	26	75	8	8	8	10	361
Количество	3aHa4 (a)	153	112	56	48	59	225	27	28	30	39	777
Эксперименты		EXEMSI	ECOPSY	Климат_стресс	SIRIUS-2017	CAPSULS	HUBES	Луна	«Mapc-2007»	«Mapc-2008»	SEINCSS	Итого:
Nº рабочих групп		1	2	3	4	5	9	7	8	6	10	

Таблица 2

Характеристика основной выборки

Сравнительные оценки уровня	успешности		Более		Средне-	успешные	Менее				
Успешность (6/a), %		0'09	59,8	46,5	33,3	33,3	26,3	25,6	20,0	0′0	32,7
	Всего	30	336	172	345	12	9/	156	30	16	1173
ия ость	IV	8	75	43	77	0	8	1	0	3	215
ого поведен едставленн іачениях	>	1	27	6	47	2	13	26	7	3	168
Типы инструментального поведения и холичественная представленность в абсолютных значениях	ΛI	18	73	61	81	0	28	2	0	1	267
Типы инстр их количес в абс	III	1	20	14	32	4	14	28	14	2	189
	Ħ	2	06	18	32	0	4	6	1	3	159
	н	0	21	27	9/	3	6	27	8	4	175
Количество решенных	задач (0)	9	29	20	75	П	5	10	2	0	186
Количество предъявленных задач (а)		10	112	43	225	3	19	39	10	4	465
Nº рабочих пруп	(110 140)1. 1)	8	2	1	9	8	5	10	7	6	Итого:

Характеристика дополнительной выборки

Сравнительные оценки уровня успешности		Более успешные			Менее				
Успешность (б/а), %		73,6	2′95	54,2	52,5	35,3	30,8	28,0	47,3
	Всего	330	144	144	120	51	95	100	984
- E	ΙΛ	65	39	4	56	0	15	2	151
о поведения (ставленнос чениях	>	34	14	47	17	7	36	27	182
Типы инструментального поведения и их количественная представленность в абсолютных значениях	VI	96	40	2	33	7	10	12	200
	III	47	12	48	24	25	8	42	206
	II	30	32	4	7	4	6	7	93
	Ι	58	7	39	13	8	17	10	152
Количество	задач (б)	81	26	26	21	9	8	7	175
Количество предъявленных задач (а)		110	46	48	40	17	56	25	312
№ рабочих групп (по табл. 1)		1	3	4	5	7	6	8	Итого:

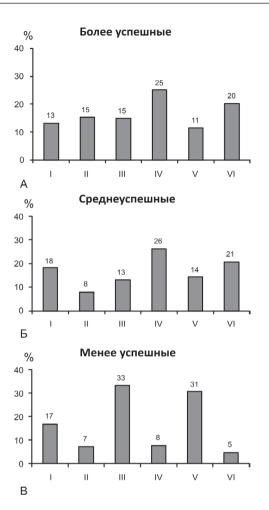


Рис. 1. Представленность типов инструментального поведения в группах разной успешности, сформированных на основе совокупного анализа материала (средние данные в каждой категории).

Здесь и на рис. 3: по оси абсцисс – типы инструментального поведения; по оси ординат – представленность в %

в «стилевых портретах» всех трех категорий, поэтому сказать что-либо определенное по поводу его роли в успешности или неуспешности решения гомеостатических задач на основании полученных данных невозможно.

Рассмотрим, далее, результаты анализа данных основной выборки. Как следует из рис. 3, в категории А наиболее высока представленность IV, VI и II типов, а в категории В наибольшей представленностью отмечены III, V и в меньшей степени I типы. Указанное выше подтверждается данными рис. 2, показывающими, что в группах основной выборки более успешная работа соотносится с VI, IV и II типами, в то время как менее успешная работа связана в основном с V и III типами инструментального поведения. В отношении I типа можно сказать, что по данным рис. 2 и 3 он ориентирован не столько на более успешную, сколько на средне- и менее успешную работу.



Рис. 2. Разности показателей представленности типов инструментального поведения в разных по успешности группах. По оси абсцисс – типы инструментального поведения; по оси ординат – разности показателей представленности в %

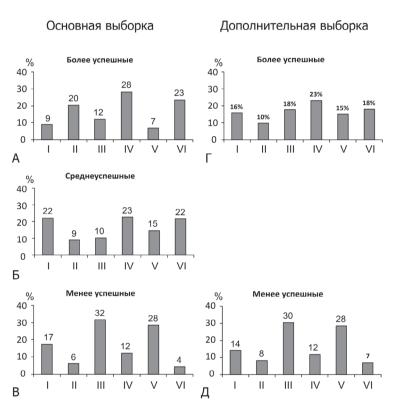


Рис. 3. Представленность типов инструментального поведения в группах разной успешности (средние данные в каждой категории)

Данные на рис. 3 свидетельствуют о том, что «стилевой портрет» среднеуспешных групп несет на себе печать обеих контрастных категорий: по представленности III–VI типов среднеуспешные группы приближаются к более успешным, а по представленности I типа – к менее успешным.

Анализ дополнительной выборки проводился применительно к 2 категориям — более успешных и менее успешных; выделить категорию среднеуспешных в этой выборке не удалось (см. табл. 3, рис. 3). Диаграммы представленности типов инструментального поведения, относящиеся к этой выборке, приведены на рис. 3, разности показателей представленности — на рис. 2. Эти данные свидетельствуют

о том, что IV и VI типы скорее содействуют, нежели препятствуют успешной работе, а III и V типы, напротив, скорее препятствуют, нежели содействуют успешной работе. Особенно хорошо это видно на рис. 2, где разности показателей представленности IV и VI типов, расположенных на рис. 3 в категориях Г и Д, находятся выше нулевой линии, в зоне положительных значений, в то время как разности этих показателей, относящиеся к III и V типам, расположенным на рис. З в тех же категориях, размещаются ниже нулевой линии, в зоне отрицательных значений. В этом отношении данные дополнительной выборки соответствуют данным основной выборки. Что касается I и II типов, то, как следует из рис. 3, они с одинаковой частотой встречаются как в категории более успешных, так и в категории менее успешных групп. Судя по данным рис. 2, стили поведения, соответствующие этим типам, равно индифферентны в отношении эффективности выполнения методики Гомеостат.

Однозначные выводы сегодня можно сделать в отношении III, IV, V и VI типов: IV и VI типы способствуют, а III и V – как минимум не способствуют, а, скорее всего, пре-

пятствуют успешному выполнению взаимосвязанной операторской деятельности по методике Гомеостат. Какие же стили инструментального поведения стоят за этими типами? Согласно нашей классификации, IV и VI типы относятся соответственно к стилям неочевидного лидера и не лидера (педанта) с высокой моторной активностью, а III и V типы принадлежат к тем же 2 стилям неочевидного лидера и педанта, но отмеченным низкой моторной активностью. Успешному решению гомеостатических задач благоприятствует высокий уровень моторной активности, в то время как неблагоприятным с этой точки зрения является низкий уровень моторной активности. В целом можно заключить, что для успешной деятельности по методике Гомеостат необходимо активное

вращение рукоятки управления с множественными перемещениями индикаторной линейки в обе стороны – как к центру, так и от центра шкалы либо преимущественно к центру шкалы, т.е. к нулевой отметке. Очевидно, именно такие действия наилучшим образом обеспечивают реализацию предпосылок успешного выполнения деятельности, заложенных в программе работы устройства Гомеостат.

Но повторяем это касается только стилей неочевидного лидера и педанта. Полученные нами данные не убеждают, что стиль явного лидера реально способствует успешной работе, тем более если он моторно-неактивный. Это заставляет серьезно сомневаться, что так называемый лидерский стиль на самом деле является лидерским. Применительно к гомеостатической группе речь в принципе может идти только о неформальном лидерстве, но неформальный лидер (так же, впрочем, как и формальный) оправдывает свое назначение лишь в том случае, если он своим поведением обеспечивает успех совместной деятельности [5-11]. С этой точки зрения связывать I и II типы инструментального поведения с понятием лидерства нет оснований. Такое поведение правильнее было бы называть эксцентричным, т.е. применительно к данному случаю буквально указывающим на движение от центра, а в переносном смысле - на нелогичные действия. В связи с этим надо заметить, что в практике научных исследований по мере накопления материала и совершенствования подходов к его анализу нередко приходится уходить от первоначальных интерпретаций, пересматривая исходные концепции. В данном случае мы считаем, что представление, согласно которому отвод стрелки от нулевого положения означает лидерские действия, требует переосмысления. При этом надо понимать, что такое переосмысление не принижает авторитета основоположников методики Гомеостат и значимости самой методики.

Учитывая изложенное, сегодня наша классификация должна выглядеть иначе, чем раньше, а именно:

Ітип—явно эксцентричный, моторно-неактивный; ІІ тип— явно эксцентричный, моторно-активный;

III тип – неочевидно эксцентричный, моторнонеактивный;

IV тип – неочевидно эксцентричный, моторноактивный;

V тип – неэксцентричный (педант), моторнонеактивный;

VI тип — неэксцентричный (педант), моторноактивный.

С точки зрения успешности работы I тип можно оценить как индифферентный, II тип — как малоэффективный, III и V типы — как неэффективные и только IV и VI типы — как эффективные.

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что они вносят вклад в разработку

подходов к комплектованию эффективных рабочих групп, которым предстоит выполнять взаимосвязанную деятельность. По поводу гомеостатических групп можно предположить, что, если человек устойчиво демонстрирует IV или VI типы инструментального поведения (моторно-активные стили неочевидного эксцентрика и педанта), его присутствие в группе следует считать оправданным. Но в случае, если он так же устойчиво демонстрирует III и V типы (моторно-неактивные стили неочевидного эксцентрика и педанта), его участие в группе нежелательно. В отношении I и II типов ситуация пока неопределенная, но если выбирать между ними, то лучше сделать выбор в пользу II типа и вывести из состава группы представителя I типа. Конечно, эти соображения носят предварительный характер и должны быть проверены в специальных исследованиях.

Выводы

- 1. Одним из условий эффективной работы гомеостатической группы может быть доминирование в инструментальном поведении ее участников моторно-активных стилей неочевидного эксцентрика и педанта (IV и VI классификационных типов).
- 2. Причиной неэффективной работы гомеостатической группы может быть доминирование в инструментальном поведении ее участников моторно-неактивных стилей неочевидного эксцентрика и педанта (III и V классификационных типов).
- 3. Принятое в методике Гомеостат понятие лидерского стиля не является обоснованным и должно быть преобразовано в другое, более подходящее по смыслу, а именно в понятие эксцентричного стиля.

Работа выполнена в рамках темы НИР РАН 63.2.

Список литературы

1. Новиков М.А. Коммуникационная структура и эффективность групповой деятельности операторов // Вопросы психологии. 1970. \mathbb{N}° 4. С. 130–135.

Novikov M.A. Communication structure and efficiency of group activities of operators // Voprosy psikhologii. 1970. N_2 4. P. 130–135.

2. Новиков М.А. Психофизиологическое изучение группового взаимодействия // Физиология человека. 1975. № 3. С. 140–149.

Novikov M.A. Psychophysiological study of group interaction // Fiziologiya cheloveka. 1975. N° 3. P. 140–149.

3. Новиков М.А., Изосимов Г.В., Герасимович А.А. Средства оптимизации группового взаимодействия в условиях длительной изоляции. Оптимизация профессиональной деятельности космонавта // Пробле-мы космической биологии. Т. 34. М., 1977. С. 200–216.

Novikov M.A., Izosimov G.V., Gerasimovich A.A. Means of optimization of group interaction in conditions of prolonged isolation. Optimization of the professional activity of the cosmonaut // Problems of space biology. V. 34. Moscow, 1977. P. 200–216.

4. *Еськов К.Н.* Взаимосвязанная операторская деятельность изолированной малой группы (методика Гомеостат): Дис. ... канд. биол. наук. М., 2019.

Eskov K.N. Interconnected operator activity of an isolated small group (Homeostat technique): Dissertatsiya ... kandidata biologicheskikh nauk. Moscow, 2019.

- 5. Gamova E.I., Sarychev S.V. Socio-psychological problems of prevenient part of joint activities in youth small groups // Problems of Education in the 21st Century. 2009. V. 18. \mathbb{N}° 1. P. 60–66.
- 6. *Сарычев С.В.* Экспериментальное исследование надежности группы в экстремальных ситуациях совместной деятельности // Акмеология. 2006. № 4. С. 68–72.

Sarychev S.V. Experimental study of the reliability of the group in extreme situations of joint activity // Akmeologiya. 2006. N 4. P. 68–72.

7. Сарычев С.В. Социально-психологическое исследование надежности малых групп в напряженных и экстремальных условиях // Соц. психология и общество. 2011. \mathbb{N}° 2. С. 5–16.

Sarychev S.V. Socio-psychological study of the reliability of small groups in stressful and extreme conditions // Social'naya psikhologiya i obshchestvo. 2011. N° 2. P. 5–16.

8. Сарычев С.В., Чернышев А.С. Экспериментальное исследование совместной деятельности и группового поведения в различных социальных условиях // Теор. и экспер. психология. 2010. Т. 3. № 1. С. 49–63.

Sarychev S.V., Chernyshev A.S. Experimental study of joint activity and group behavior in different social conditions // Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya. 2010. T. 3. \mathbb{N}° 1. P. 49–63.

9. *Андреева Г.М.* Ролевой репертуар руководителя в условиях социальных трансформаций // Соц. психология и общество. 2011. № 4. С. 5–14.

Andreeva G.M. Role repertoire of a leader in conditions of social transformations // Social'naya psikhologiya i obshchestvo. 2011. № 4. P. 5–14.

- 10. Heldal F., Antonsen-Team S. Leadership in a highrisk organization: the role of contextual factors // Small Group Res. 2014. V. 45. Is. 4. P. 376–399.
- 11. *Krabberod T.* Task uncertainty and mission command in a naval context // Small Group Res. 2014. V. 45. Is 4. P. 416–434.

Поступила 05.02.2021

ROLE OF THE INSTRUMENTAL BEHAVIOR OF OPERATORS IN IMPLEMENTATION OF THE TEAM INTERRELATED WORK

Eskov K.N.

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

The paper deals with correlation between 6 classification types (styles) of operator's instrumental behavior and the extent of success in solving homeostatic tasks.

Experimental data analysis permitted identification of instrumental behavior styles favorable to teamwork, and those that hinder work progress. This understanding will be to the advantage in selecting team members that can be trusted to implement tasks requiring good coordination and cooperation.

Key words: procedure Homeostat, work team, classification types (styles) of instrumental behavior, solving homeostatic tasks.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 60–66.

УДК 57.02:576.5

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА УРОВЕНЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Альхаддур А., Машкина Е. В.

Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону

E-mail: azizkhaddour5@gmail.com

Работа посвящена оценке влияния экстрактов граната (Punica granatum), виноградных косточек (Vitis vinifera) и чеснока (Allium sativum) на уровень свободнорадикальных реакций в клетках человека в зависимости от генотила по SNP генов SOD2 и CAT.

В качестве материала для исследования использовали культуру лейкоцитов периферической крови человека. Лейкоциты культивировали в присутствии экстрактов граната (1,2; 2,4 %), чеснока (0,5; 1,2 %) и виноградных косточек (1,2; 2,4 %). Интенсивность свободнорадикальных реакций оценивали по уровню быстрой вспышки и светосумме люминол-зависимой хемилюминесценции. Аллельные варианты генов SOD2 и CAT анализировали методом аллель-специфичной ПЦР.

Результаты показали, что экстракт граната значительно снижает интенсивность хемилюминесценции в клетках человека по сравнению с контролем. Экстракты чеснока (1,2 %) и виноградных косточек (1,2 %) увеличивают интенсивность хемилюминесценции в клетках человека по сравнению с контролем. Выявлена корреляция между генотипом по полиморфизму Ala16Val (rs4880) гена SOD2 и интенсивностью быстрой вспышки хемилюминесценции при культивировании клеток человека в присутствии экстракта виноградных косточек (1,2 %).

Ключевые слова: активные формы кислорода, хемилюминесценция, экстракт граната, экстракт виноградных косточек, экстракт чеснока, ген *SOD2*.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. \mathbb{N}^9 4. С. 67–72.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-67-72

Для нормальных физиологических процессов, таких, как экспрессия генов, деление клеток и предотвращение инфекций, критически важны низкие концентрации активных форм кислорода (АФК). АФК оказывают свое влияние на факторы транскрипции, такие как ядерный фактор-каппа В (NF-kB) и активатор-белок-1 (AP-1), путем обратимого окисления активных сайтов. АФК также могут вызывать непрямую активацию факторов транскрипции, активируя пути передачи сигнала [1]. При повышении уровня АФК в клетке проявляются повреждающие эффекты свободных радикалов, в том числе повреждение ДНК [2], окисление мембранных липидов,

образование перекрестных связей ДНК-белок [3] и др. Контроль уровня АФК в клетке осуществляет система антиоксидантов, представленная ферментами-антиоксидантами и низкомолекулярными антиоксидантами.

Полиморфизм генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, может играть важную роль в эффективности функционирования антиоксидантной системы. Генетическая вариация генов антиоксидантных ферментов обусловливает изменение их ферментативной активности и, следовательно, эффективность детоксикации АФК.

Одним из факторов, способных изменять уровень АФК в клетках человека, являются различные вещества растительного происхождения, попадающие в организм, в том числе в виде пищи. Известно, что семена граната обладают сильными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами благодаря высокому содержанию гидролизуемых танинов и антоцианов [4]. Ингредиенты граната инактивируют и активируют (различные эффекты для разных путей) сигнальные пути клеток, включая гены-супрессоры опухолей, ангиогенез и апоптотические пути [5]. Экстракт чеснока может действовать как антиоксидант, поскольку снижает уровень супероксидных радикалов. Кроме того, он усиливает антиоксидантную защиту клеток за счет усиления активности клеточных антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [6]. Экстракт виноградных косточек содержит активные ингредиенты (проантоцианидины), которые, как сообщается, проявляют широкий спектр фармакологических и защитных эффектов, особенно антиоксидантных свойств [7]. По сравнению с витамином С и сукцинатом витамина Е экстракт проантоцианидинов виноградных косточек является значительно более мощным поглотителем свободных радикалов кислорода [8]. С другой стороны, есть данные, содержащие информацию о том, что жирные кислоты из виноградных косточек могут выступать мощными прооксидантами. Масло из виноградных косточек показало прооксидантные и провоспалительные эффекты.

Цель данной работы – оценить влияние экстракта граната (*Punica granatum*), экстракта виноградных косточек (*Vitis vinifera*) и экстракта чеснока (*Allium sativum*) на уровень свободнорадикальных реакций в клетках человека в зависимости от генотипа по SNP генов *SOD2* и *CAT*.

Методика

В исследовании приняли участие 13 человек в возрасте 20–30 лет обоих полов. Все участники исследования – выходцы из арабских стран (из Сирии, Египта, Ирака), здоровые, без хронических и генетических заболеваний. У всех добровольцев утром натощак проводили забор крови из локтевой вены в пробирки с гепарином и ЭДТА. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам Комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено Информированное добровольное согласие.

Приготовление растительных экстрактов Экстракт виноградных косточек

13 г порошка виноградных косточек смешивали с 180 мл 70%-ного этанола. После этого смесь инкубировали в орбитальном шейкере-инкубаторе при температуре 50 °C и 120 об/мин в течение 24 ч. Затем экстракт полифенольных соединений трижды фильтровали через бумагу Whattman № 1 для удаления остатков растительной массы. Отфильтрованный экстракт упаривали на центрифужном испарителе Concentrator plus (Еррепdorf, Германия) (1,30 ч, 45 °C). Этанол оставался в экстрактах после упаривания в количестве 5000 ррт.

Экстракт граната

Чистые целые плоды граната измельчали в миксере. 60 г суспензии тканей граната смешали с 300 мл 70%-ного этанола. Смесь инкубировали в орбитальном шейкере-инкубаторе при температуре 50 °C и 120 об/мин в течение 24 ч. Затем экстракт 4 раза фильтровали через бумагу Whattman № 1 для удаления остатков растительной массы. Отфильтрованный экстракт упаривали на центрифужном испарителе Concentrator plus (Еррепdorf, Германия) (2,15 ч, 45 °C). После упаривания количество этанола в экстракте не превышало 4500 рртм.

Экстракт чеснока

20 г очищенных луковиц чеснока тщательно измельчали до получения мелкого чесночного порошка. Его смешивали с растворителем (70%-ный этанол) [9]. Смесь помещали в орбитальный шейкер-инкубатор при температуре 50 °C и 120 об/мин

на 24 ч. Затем экстракт 4 раза фильтровали через бумагу Whattman № 1 для удаления остатков растительной массы. Отфильтрованный экстракт упаривали на центрифужном испарителе Concentrator plus (Ерреndorf, Германия) (2 ч, 45 °C). Содержание этанола в экстракте после упаривания не превышало 5000 ppm.

Все полученные экстракты хранили до использования при температуре -20 °C.

Культивирование клеток крови

Мы использовали кровь (550 мкл), взятую в пробирки с гепарином. Клетки культивировали при температуре 37 °C в увлажненной атмосфере с 5%-ным СО₂. Искусственная питательная среда содержала: 0,55 мл венозной периферической крови, 6 мл питательной среды RPMI-1640 (ООО НПП «ПанЭко»), глутамин в конечной концентрации 0,6 мг/мл (ООО НПП «ПанЭко»), ФГА в конечной концентрации 10 мкг/мл (ООО НПП «ПанЭко»), 10%-ную эмбриональную телячью сыворотку (BioSera). В 1-й серии эксперимента в культуру клеток сразу добавляли экстракт граната (1,2 и 2,4 %) (100 и 200 мкл соответственно). Во 2-й серии эксперимента использовали экстракт виноградных косточек (1,2 и 2,4 %) (100 и 200 мкл соответственно). В 3-й серии эксперимента в культуру добавляли экстракт чеснока (0,5 и 1,2 %) (40 и 100 мкл соответственно). Клетки культивировали в течение 72 ч при температуре 37 °C. После окончания инкубации клетки осаждали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость использовали для определения уровня люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ). Из осадка клеток выделяли ДНК.

Анализ люминол-зависимой хемилюминесценции Люминол-зависимая XЛ вызывается окисле-

нием люминола активными формами кислорода и взаимодействием окисленных форм люминола с супероксидным радикалом или пероксидом водорода. Методом хемилюминесцентного анализа непосредственно определяется скорость реакции образования радикалов, что позволяет использовать данный метод в оценке окислительного стресса. Присутствующий уровень свободных радикалов отражается в величине быстрой вспышки ХЛ. Уровень свободных радикалов вне клетки является отражением активности свободно-радикальных реакций внутри клетки. Соотношение интенсивности процессов образования свободнорадикальных продуктов и активности системы антиоксидантов выражается в величине светосуммы ХЛ за определенный промежуток времени.

Люминол-зависимую XЛ, индуцированную $\rm H_2O_2$, оценивали в течение 100 с на хемилюминесцентном анализаторе LUMAT LB 953 (Berhold Technologies, Германия). Подготовительный этап

анализа включал приготовление 5×10^{-4} М раствора люминола в 0,1 М трис-HCl буфере (pH = 8,3) и приготовление 0,35 М раствора H_2O_2 . Готовили реакционную смесь (по 2 повтора для каждого тестового образца), содержащую 1,45 мл 5×10^{-4} М раствора люминола в 0,1 М трис-HCl буфере и 10 мкл тестируемого образца. Образцы для испытаний помещали в хемилюминесцентный анализатор и регистрировали параметры люминол-зависимой ХЛ (быстрая вспышка и светосумма) при внесении 250 мкл 0,35М раствора H_2O_2 . Быструю вспышку измеряли в таких единицах, как количество импульсов в секунду, а светосумму — в миллионах импульсов за 100 с. Расчет показателей ХЛ проводили с учетом фонового свечения.

Выделение ДНК и проведение аллель-специфичной ПЦР

ДНК из клеток крови выделяли термокоагуляционным методом с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», РФ). Аллельные варианты -262C>T (rs1001179) гена CAT, Ala16Val (rs4880) гена SOD2 исследовали с использованием наборов реагентов SNP-экспресс («Литех», РФ). Анализ основан на проведении реакций амплификации с 2 парами аллель-специфичных праймеров. Разделение продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле.

Статистический анализ

Были определены средние значения быстрой вспышки и светосуммы для каждого варианта эксперимента. Сравнение дискретных переменных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Зависимость между уровнем свободных радикалов в культуре клеток и генотипом по SNP генов антиоксидантов оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Добавление экстракта граната в концентрации 1,2 % в культуру клеток человека не изменяет уровень свободнорадикальных процессов (табл. 1). В то же время экстракт граната в концентрации 2,4 % снижает в 2,2 раза уровень свободных радикалов в культуре лимфоцитов человека. Об этом свидетельствует уменьшение быстрой вспышки ХЛ (см. табл. 1). Светосумма ХЛ за 100 с также уменьшается, что отражает хорошую антиоксидантную емкость системы в конкретных условиях культивирования клеток.

Добавление экстракта чеснока в концентрации 0,5 % в культуру клеток человека не влияет на по-казатели люминол-зависимой ХЛ (табл. 2). С другой стороны, экстракт чеснока в концентрации 1,2 %

увеличивает уровень быстрой вспышки ХЛ более чем в 2 раза. Светосумма ХЛ за 100 с также увеличивается, что отражает повышение интенсивности свободнорадикальных реакций в культуре клеток.

Добавление в среду культивирования клеток человека экстракта виноградных косточек (1,2 %) увеличивает в 2,6 раза уровень свободнорадикальных процессов. Об этом свидетельствует увеличение быстрой вспышки ХЛ и светосуммы за 100 с (табл. 3). С другой стороны, экстракт виноградных косточек в концентрации 2,4 % не влияет на показатели люминол-зависимой ХЛ (см. табл. 3).

Таким образом, выявлен дозозависимый эффект влияния экстракта виноградных косточек и чеснока на уровень свободнорадикальных процессов в клетках человека. Однако, если прооксидантные свойства характерны для действия экстракта чеснока в высокой концентрации, то для виноградных косточек прооксидантный эффект зафиксирован при действии низкой концентрации экстракта.

Анализ SNP -262C>T (rs1001179) гена CAT и Ala16Val (rs4880) гена SOD2 показал, что 10 доноров крови являются гомозиготами 16ValVal, 3 человека – гетерозиготы *Ala16Val* по полиморфизму rs4880 гена SOD2. В то же время по полиморфизму -262C>T гена CAT выявлено 11 гомозигот -262CC и 2 гетепрозиготы. Анализ корреляции не выявил зависимости между уровнем показателей ХЛ и генотипом клеток по полиморфизму генов SOD2 (Ala16Val) и CAT (-262C>T) при их культивировании в присутствии экстрактов граната и чеснока. В то же время существует связь между концентрацией свободных радикалов в культуре клеток после добавления экстракта виноградных косточек (1,2 %) и генотипом клеток по полиморфизму гена SOD2 (Ala16Val) (табл. 4). Клетки человека с генотипом ValVal продуцируют больше свободных радикалов при добавлении экстракта виноградных косточек (1,2 %) по сравнению с клетками, имеющими генотип AlaVal (r = 0.63; p = 0.019 для корреляции генотипа с быстрой вспышкой ХЛ и r = 0.68; p = 0.01для корреляции генотипа со светосуммой ХЛ).

Эффект действия веществ растительного происхождения может носить как прооксидантный, так и антиоксидантный характер, что определяется в том числе и концентрацией растительного экстракта. При использовании граната в 2 концентрациях выявлен антиоксидантный эффект более высокой дозы экстракта (2,4 %), который проявляется в снижении уровня свободнорадикальных процессов в 2–2,5 раза по сравнению с контролем. Наши данные подтверждаются данными литературы, что экстракт граната снижает уровень окислительного стресса, воздействуя на ядерный транскрипционный фактор Nrf2, который известен как главный регулятор антиоксидантного ответа [10]. Nrf2 связывается с ARE-элементами промоторных участков генов антиоксидантов, что

Таблица 1

Влияние экстракта граната на уровень показателей люминол-зависимой XЛ в культуре лейкоцитов периферической крови человека

Показатель XЛ, отн. ед.	Контроль	Концентрация экстракта, %	Значение показателя ХЛ	р
Быстрая вспышка	26 1.104 ± 7.0.104	1,2	20·10 ⁴ ± 3,3·10 ⁴	0,053
	$36,1\cdot10^4\pm7,0\cdot10^4$	2,4	16,3·10⁴ ± 2,9·10⁴	0,01
Светосумма	18,6·10 ⁶ ± 2,6·10 ⁶	1,2	11,3·10 ⁶ ± 2,5·10 ⁶	0,059
		2,4	11,2·10 ⁶ ± 2,3·10 ⁶	0,04

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: р – сравнение с контролем.

Таблица 2

Влияние экстракта чеснока на уровень показателей люминол-зависимой XЛ в культуре лейкоцитов периферической крови человека

Показатель XЛ, отн. ед.	Контроль	Концентрация экстракта, %	Значение показателя ХЛ	р
Быстрая вспышка	$36,1\cdot10^4 \pm 7,0\cdot10^4$	0,5	27·10 ⁴ ± 0,65·10 ⁴	0,3
	36,1·10' ± 7,0·10'	1,2	84·10 ⁴ ± 2,3·10 ⁴	0,05
Светосумма	18,6·10 ⁶ ± 2,6·10 ⁶	0,5	14,4·10 ⁶ ± 1,7·10 ⁶	0,2
		1,2	27,4·10 ⁶ ± 3,6·10 ⁶	0,05

Таблица 3

Влияние экстракта виноградных косточек на уровень показателей люминол-зависимой XЛ в культуре лейкоцитов периферической крови человека

Показатель ХЛ, отн. ед	Контроль	Концентрация экстракта, %	Значение показателя ХЛ	р
Быстрая вспышка	26 1 104 ± 7.0 104	1,2	94,2·10 ⁴ ± 11,5·10 ⁴	0,0003
	$36,1\cdot10^4\pm7,0\cdot10^4$	2,4	36,3·10 ⁴ ± 7,1·10 ⁴	0,9
Светосумма	10 (106 2 (106	1,2	65,4·10 ⁶ ± 15·10 ⁶	0,007
	18,6·10 ⁶ ± 2,6·10 ⁶	2,4	22,1·10 ⁶ ± 4,6·10 ⁶	0,5

Таблица 4

Влияние виноградных косточек (экстракт 1,2 %) на уровень показателей люминол-зависимой ХЛ в культуре в зависимости от генотипа клеток по полиморфизму Ala16Val гена SOD2

Показатель ХЛ, отн. ед	AlaVal	ValVal	
Быстрая вспышка	$44 \cdot 10^4 \pm 15 \cdot 10^4 \qquad \qquad 109 \cdot 10^4 \pm 10 \cdot 10^4$		
Светосумма	29·10 ⁶ ± 11·10 ⁶	86·10 ⁶ ± 17·10 ⁶	

приводит к увеличению экспрессии NAD(P)H, NQO1, GST, HO-1, GSH-Px, GCL, CAT, SOD, т.е. ферментов, которые играют решающую роль в детоксикации активных форм кислорода [11].

В нормальных условиях Nrf2 находится в цитоплазме в комплексе с белком Keap1. Вещества растительного происхождения могут нарушать взаимодействие между Nrf2 и Keap1. Это может происходить путем ковалентной модификации или окисления остатков цистеина в Keap1. Nrf2 в свободном состоянии перемещается в ядро, где он гетеродимеризуется с белками-коактиваторами и связывается с ARE [12].

Действие экстракта граната на уровень свободных радикалов зависит и от состава химических веществ экстракта. Авторы работы [13] показали, что гранатовый сок является мощным поглотителем О2•-, содержит вещества способные хелатировать ионы металлов и оказывать синергетический эффект с другими антиоксидантами.

Данные литературы о влиянии экстракта чеснока на уровень АФК в клетках млекопитающих противоречивы. С одной стороны, показан антиоксидантный эффект воздействия веществ Allium sativum. Антиоксидантный эффект чеснока связан с сульфеновыми кислотами, которые образуются при распаде аллицина и способны реагировать со свободными радикалами. В нашем эксперименте экстракт чеснока (1,2 %) увеличивает уровень свободнорадикальных процессов в 2 раза по сравнению с контролем. Это может быть связано либо с активацией свободнорадикальных процессов, либо с ингибированием антиоксидантных систем. Фитохимические вещества в экстракте чеснока не всегда подавляют выработку супероксида. Эти «прооксидантные» эффекты предположительно связаны со взаимодействием с ионами железа, с хелатами железа [14].

Экстракт виноградных косточек в концентрации 1,2 % увеличивает уровень свободнорадикальных процессов в 2 раза по сравнению с контролем. Более высокая концентрация (2,4 %) не изменяет показатели люминол-зависимой ХЛ. Данные литературы свидетельствуют о возможном прооксидантном эффекте высоких концентраций полифенолов винограда [15]. В то же время есть данные и об антиоксидантном эффекте данного растительного экстракта. В ряде экспериментов показано повышенное образование АФК и деполяризация митохондриальной мембраны в результате воздействия экстракта виноградных косточек [16]. Авторы работы [17] предположили, что экстракт виноградных косточек в зависимости от концентрации может проявлять прооксидантный эффект. Сообщалось, что некоторые из наиболее распространенных флавоноидов и фенольных кислот, обнаруженных в растениях, в том числе и в винограде, действуют как прооксиданты в присутствии ионов металлов

[18]. В виноградных косточках содержится процианидин катехинов, эпикатехин [19]. Катехиновая группа, как известно, хелатирует ионы железа и других переходных металлов, а липоксигеназы содержат фрагмент железа в активном центре [20]. Прооксидантная активность прямо пропорциональна общему количеству гидроксильных групп в молекуле флавоноида, и присутствие ионов металлов играет важную роль [17]. Также есть данные, указывающие на то, что экстракты виноградных косточек в высоких дозах способны проникать через мембрану ядра и вызывать повреждение ДНК [21].

В нашем исследовании было показано, что прооксидантный эффект экстракта виноградных косточек (1,2 %) более выражен в клетках с генотипом ValVal по полиморфизму rs4880 (Ala16Val) гена SOD2. Мы обнаружили, что более высокая интенсивность быстрой вспышки XЛ после обработки экстрактом виноградных косточек (1,2 %) коррелирует с генотипом ValVal. Если Val присутствует в положении 16-го белка, изменяется структура а-спирали, которая важна для транслокации фермента в матрикс митохондрий. В результате вариант фермента SOD с Val16 характеризуется изменением своей локализации, снижением ферментативной активности, что увеличивает чувствительность клеток к окислительному стрессу [16].

Выводы

- 1. В зависимости от концентрации экстракт граната проявляет антиоксидантный эффект, экстракты виноградных косточек и чеснока прооксидантные свойства.
- 2. Уровень прооксидантного эффекта воздействия растительного экстракта может определяться особенностями генотипа клеток человека по полиморфным вариантам генов антиоксидантов.

Список литературы

- 1. Kunwar A., Priyadarsini K. Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health // J. Med. Allied Sci. 2011. V. 1. № 2. P. 53–60.
- 2. Whitaker A.M. et al. Base excision repair of oxidative DNA damage: from mechanism to disease // Front. Biosci. 2017. V. 22. P. 1493.
- 3. Cadet J. et al. One-electron oxidation reactions of purine and pyrimidine bases in cellular DNA // Int. J. Radiat. Biol. 2014. V. 90. N_2 6. P. 423–432.
- 4. Afaq F. et al. Anthocyanin-and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF- κ B pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice // Int. J. Cancer. 2005. V. 113. Nº 3. P. 423–433.
- 5. Rahmani A.H., Alsahli M.A., Almatroodi S.A. Potential antitumor effects of pomegranates and its ingredients // Pharmacogn. Rev. 2017. V. 11. Nº 22. P. 136.

- 6. Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract // J. Nutr. 2001. V. 131. Nº 3. P. 1010S–1015S.
- 7. Nassiri-Asl M., Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of Vitis vinifera (Grape) and its bioactive compounds // Phyther. Res. An Int. J. Devoted to Pharmacol. Toxicol. Eval. Nat. Prod. Deriv. 2009. V. 23. № 9. P. 1197–1204.
- 8. Songsermsakul P., Pornphairin E., Porasuphatana S. Comparison of antioxidant activity of grape seed extract and fruits containing high β -carotene, vitamin C, and E // Int. J. food Prop. 2013. V. 16. Nº 3. P. 643–648.
- 9. *Kumar G.R., Reddy K.P.* Reduced nociceptive responses in mice with alloxan induced hyperglycemia after garlic (Allium sativum Linn.) treatment. NISCAIR-CSIR. India, 1999.
- 10. Jung K.-A., Kwak M.-K. The Nrf2 system as a potential target for the development of indirect antioxidants // Molecules. Molecular Diversity Preservation Int. 2010. V. 15. \mathbb{N}° 10. P. 7266–7291.
- 11. *Takaya K. et al.* Validation of the multiple sensor mechanism of the Keap1-Nrf2 system // Free Radic. Biol. Med. 2012. V. 53. Nº 4. P. 817–827.
- 12. Na H.-K., Surh Y.-J. Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea polyphenol EGCG // Food Chem. Toxicol. 2008. V. 46. N_2 4. P. 1271–1278.
- 13. Al-Olayan E.M. et al. Protective effects of pomegranate (Punica granatum) juice on testes against carbon tetrachloride intoxication in rats // BMC Complement. Altern. Med. 2014. V. 14. \mathbb{N}° 1. P. 1–9.
- 14. Aruoma O.I. et al. Characterization of food antioxidants, illustrated using commercial garlic and ginger preparations // Food Chem. 1997. V. 60. № 2. P. 149–156.
- 15. Charradi K. et al. Safety evaluation, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of subchronically dietary supplemented high dosing grape seed powder (GSP) to healthy rat // Biomed. Pharmacother. 2018. V. 107. P. 534–546.
- 16. *Yen C.-Y. et al.* Concentration effects of grape seed extracts in anti-oral cancer cells involving differential apoptosis, oxidative stress, and DNA damage // BMC Complement. Altern. Med. 2015. Vol. 15. Nº 1. P. 1–9.
- 17. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // J. Nutr. Biochem. 2002. V. 13. N_{\odot} 10. P. 572–584.
- 18. *Kocyigit A., Guler E.M., Dikilitas M.* Role of antioxidant phytochemicals in prevention, formation and treatment of cancer // React. Oxyg. Species Living Cells. 2018. P. 21–45.

- 19. *Ali K. et al.* Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products // Phytochem. Rev. 2010. V. 9. № 3. P. 357–378.
- 20. Chedea V.S. et al. Antioxidant/prooxidant and antibacterial/probacterial effects of a grape seed extract in complex with lipoxygenase // Biomed Res. Int. 2014. V. 2014.
- 21. Szeto Y.T. et al. Protective effect of grape seed extracts on human lymphocytes: A preliminary study // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2013. V. 38. Nº 3. P. 275–279.

Поступила 14.12.2020

EFFECT OF PLANT EXTRACTS ON THE LEVEL OF FREE-RADICAL PROCESSES IN HUMAN CELLS

Alkhaddour A., Mashkina E.V.

Southern Federal University, Rostov-on-Don

We evaluated the effects of extracts from the pomegranate (Punica granatum), vine (Vitis vinifera) seeds and garlic (Allium sativum) on free-radical reactions in human cells in relation to SNPs in the SOD2 and CAT genes.

The object was human peripheral leukocytes cultured in the presence of extracts from pomegranate (1.2; 2.4 %), garlic (0.5; 1.2 %) and vine seeds (1.2; 2.4 %). Intensity of free-radical reactions was assessed by a fast flash and flashlight sum of the luminol-dependent chemiluminescence (LDCL). Alleles of SOD2 and CAT were analyzed using allelespecific PCR.

The results showed that the pomegranate extract decreases LDCL intensity reliably in comparison with the control. Extracts of the garlic (1.2 %) and vine seeds (1.2 %) increase LDCL intensity. Correlation was established between the genotype determined by polymorphism of SOD2 gene Ala16Val (rs4880) and fast flash intensity during human cell cultivation with the extract of vine seeds (1.2 %).

Key words: oxygen active forms, chemiluminescence, pomegranate extract, vine seeds extract, garlic extract, *SOD2* gene.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 67–72.

УДК 611.08:599.3/8+615.216.85

ДЕЙСТВИЕ ДВУХ НОВЫХ ТРИПЕПТИДОВ НА УРОВНЕ ГИППОКАМПА У КРЫС

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

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

E-mail: vvy@lsn.ru

В экспериментах на переживающих срезах гиппокампа у крыс установлено, что 2 новых трипептида Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН и Н-аспарагилглутамил-аргинин-ОН (концентрации 500 мкМ, 1 и 2,5 мМ), в отличие от препарата сравнения родоначальника ноотропов пирацетама (от 100 мкМ до 10 мМ), увеличивали ортодромные популяционные ответы в поле СА1. По выраженности действия Н-аспарагил-глутамилпролин-ОН превосходил второй трипептид во всех 3 испытанных концентрациях. Следовательно, эти трипептиды облегчают синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа. Два указанных новых трипептида, а также пирацетам (концентрация 100 мкМ в течение 15 мин) усиливали вызываемую N-метил-D-аспартатом (NMDA) краткосрочную потенциацию синаптической передачи в срезах гиппокампа. Специфический антагонист NMDAрецепторов D-AP5 полностью предотвращал эффект NMDA, что свидетельствует о том, что наблюдаемый эффект реализуется через активацию NMDA-рецепторов. По выраженности действия Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН превосходил как пирацетам, так и Н-аспарагилглутамил-аргинин-ОН, а Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН – только пирацетам.

Ключевые слова: новые трипептиды, популяционные ответы, краткосрочная потенциация синаптической передачи, N-метил-D-аспартат, гиппокамп, крысы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 4. С. 73-77.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-73-77

В настоящее время болезнью движения (БД), или укачиванием, страдает огромное количество людей во всем мире, что связано с бурным развитием авиации и мореплавания, освоением космического пространства, а также появлением новых видов наземного транспорта, в том числе скоростных и беспилотных с учетом благополучия и комфорта пассажиров, и др. [1–5]. Поэтому профилактика и лечение БД – одна из важнейших проблем авиакосмической и морской медицины, а также для путешественников. В связи с этим поиск новых эффективных средств защиты от БД, а также изучение их механизма действия на разных уровнях центральной

нервной системы являются своевременными и актуальными. С учетом многолетних и многочисленных исследований мы обратили внимание на такую структуру головного мозга, как гиппокамп.

Гиппокамп – центральная многофункциональная структура лимбической системы (наиболее старая система головного мозга). Он, как корковая структура (имеет 7 слоев), организован по экранному принципу. Цитоархитектоническое деление гиппокампа происходит на уровне расположения пирамидных клеток; в нем выделяют 4 поля – СА1, СА2, СА3 и СА4. Пирамидные нейроны поля СА1 расположены очень плотно и образуют 2 слоя; во втором слое поля СА1 находятся также коллатерали Шаффера, соединяющие клетки полей САЗ и СА4 с апикальными дендритами пирамидных нейронов поля СА1. Основные проекционные пути гиппокампа: система свода, через которую он связан с различными мезодиэнцефальными структурами, а также нисходящая часть медиального переднемозгового пучка, образующего мощные связи переднего мозга с неспецифическими структурами среднего мозга и моста. Он, в частности, участвует в процессах памяти (консолидация ее следов, сохранение и забывание информации) и обучения у человека и животных, в том числе при укачивании, формировании эмоций, и выступает в качестве интегратора мультимодальной сенсорной информации во времени и пространстве и др. Гиппокамп используется для хранения и обработки пространственной информации и необходим для ориентации, а также решения даже простейших задач, требующих пространственной памяти (играет роль в поиске кратчайших путей между уже хорошо известными местами) [6-11]. В нем у животных (крысы) идентифицированы клетки памяти и места, а недавно появились данные об участии поля СА1 гиппокампа крыс в патогенезе БД [12].

Наше внимание также привлекли 2 новых трипептида, действие которых на уровне гиппокампа у животных совсем не изучено.

Цель данного исследования — изучение механизма действия 2 новых трипептидов в поле CA1 гиппокампа крыс.

Методика

Электрофизиологические эксперименты водили на переживающих срезах гиппокампа белых нелинейных крыс-самцов массой 200-220 г (27 животных). Крыс декапитировали под общей анестезией барбитуратами (внутрибрюшинно этаминал-натрий в дозе 45 мг/кг), после чего извлекали гиппокамп из больших полушарий и приготовляли поперечные срезы толщиной 350-400 мкм, которые помещали в перфузионную камеру проточного типа. Перфузию осуществляли искусственной спинномозговой жидкостью со скоростью 2 мл/мин при температуре 35 \pm 0,5 °C. Состав перфузионной среды (мМ): NaCl - 126; KCl - 3; NaH₂PO₄ - 1,25; MgSO₄ – 1,2; CaCl₂ – 2; NaHCO₃ – 26; глюкоза – 10. Раствор насыщали газовой смесью (95 % О, и 5 % СО₃; рН 7,4). Период адаптации среза к искусственной спинномозговой жидкости продолжался не менее 1 ч, после чего приступали к регистрации исходных показателей.

Суммарную электрическую активность регистрировали в пирамидном слое поля СА1 с помощью одноканальных стеклянных микроэлектродов, заполненных 0,15 М раствором натрия хлорида. Ортодромную электрическую стимуляцию осуществляли посредством биполярных электродов, которые помещали в области коллатералей Шаффера. Регистрировали ортодромные популяционные ответы, что подробно описано ранее в работе [13].

В работе использовали 2 новых трипептида — Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН и Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН, синтезированные и любезно предоставленные канд. хим. наук М.В. Овчинниковым (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Россия), а также родоначальник ноотропов пирацетам (АО «Олайнфарм», Латвия) в качестве препарата сравнения. Краткосрочную потенциацию синаптической передачи в срезах гиппокампа вызывали с помощью N-метил-D-аспартата (NMDA; Sigma-Aldrich, США) [14]. Кроме того, использовали специфический антагонист NMDA-рецепторов D-AP5 (Sigma-Aldrich, США).

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

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

Результаты и обсуждение

Перфузия переживающих срезов гиппокампа крыс растворами, содержащими 2 новых трипептида — Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН и Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН в концентрациях 100—250 мкМ

(по n = 6) существенно не изменяла ортодромные популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа (латентный период, амплитуда и их форма существенно не изменялись).

Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН в концентрациях 500 мкМ, 1 мМ и 2,5 мМ значимо (p < 0,001) увеличивал популяционные ответы на 32 \pm 3 % (n = 8), 46 \pm 4 % (n = 8) и 65 \pm 4 % (n = 8) соответственно (рис. 1).

Другой трипептид — Н-аспарагил-глутамиларгинин-ОН в концентрациях 500 мкМ, 1 и 2,5 мМ — значимо (р < 0,001) увеличивал популяционные ответы на $21 \pm 2 \%$ (n = 7), $28 \pm 2 \%$ (n = 7) и $34 \pm 3 \%$ (n = 8) соответственно (рис. 2).

Препарат сравнения пирацетам в широком диапазоне концентраций от 100 мкМ до 10 мМ (n = 10) достоверно не изменял популяционные ответы.

Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН [2,5 мМ]

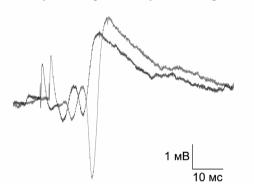


Рис. 1. Влияние нового трипептида H-аспарагил-глутамилпролина-ОН в концентрации 2,5 мМ на ортодромные популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс. Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — время, 10 мс; по оси ординат — амплитуда, 1 мВ

Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН [2,5 мМ]

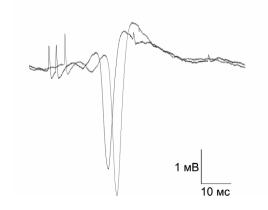


Рис. 2. Влияние нового трипептида H-аспарагил-глутамиларгинина-ОН в концентрации 2,5 мМ на ортодромные популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс

Влияние 2 новых трипептидов — H-аспарагил-глутамил-пролина-OH и H-аспарагил-глутамил-аргинина-OH и препарата сравнения пирацетама на краткосрочную потенциацию синаптической передачи, вызванную N-метил-D-аспартатом (NMDA; 100 мкM) (%, M ± m)

Вещество	Эффект NMDA (по сравнению с исходным уровнем)	Эффект вещество (100 мкМ) + NMDA	
Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН		206 ± 8***,##,α,βββ (n = 8)	
Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН	144 ± 3*** (n = 9)	181 ± 7***, ^{μμμ} , ^{ββ} (n = 8)	
Пирацетам		154 ± 3***# (n = 8)	

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению (критерий Стьюдента): с исходным уровнем: *** – p < 0,001; с эффектом NMDA: $^{\mu} - p < 0,05$; $^{\mu} - p < 0,001$; с эффектом H-аспарагил-глутамил-аргинина-OH + NMDA: $^{\alpha} - p < 0,05$; с эффектом пирацетама + NMDA: $^{\beta} - p < 0,01$; $^{\beta} - p < 0,001$.

Вещества в используемой концентрации (100 мкМ) не изменяли популяционные ответы.

По выраженности действия Н-аспарагилглутамил-пролин-ОН значимо превосходит второй трипептид во всех 3 испытанных концентрациях в 1,5 (p < 0,05), 1,6 (p < 0,01) и 1,9 раза (p < 0,001) соответственно.

Итак, 2 новых трипептида — Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН и Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН в отличие от пирацетама увеличивают популяционные ответы. Следовательно, они облегчают синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера — пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа крыс.

NMDA в концентрации 100 мкМ (в течение 90 с) вызывал краткосрочную потенциацию синаптической передачи в срезах гиппокампа: наблюдалось значимое (р < 0,001) возрастание амплитуды популяционных ответов на 44 % по сравнению с исходным уровнем (таблица). На фоне действия специфического антагониста NMDA-рецепторов D-AP5 (60 мкМ) эффект NMDA (n = 7) полностью предотвращался. Следовательно, этот эффект реализуется через активацию NMDA-рецепторов.

На фоне предварительного подведения Н-аспарагил-глутамил-пролина-ОН и Н-аспарагил-глутамил-аргинина-ОН (концентрация 100 мкМ в течение 15 мин) отмечали значимое (р < 0,001) усиление краткосрочной потенциации синаптической передачи, вызываемой NMDA (концентрация 100 мкМ), в 1,4 и 1,3 раза соответственно (см. табл.).

В свою очередь, на фоне предварительного подведения препарата сравнения пирацетама (в той же концентрации 100 мкМ в течение 15 мин) наблюдалось значимое (р < 0,05) усиление эффекта NMDA в 1,1 раза (см. табл.).

По выраженности действия в отношении усиления вызываемой NMDA краткосрочной потенциации синаптической передачи Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН значимо (р < 0,01) превосходил как

пирацетам, так и Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН в 1,3 (р < 0,001) и 1,1 раза (р < 0,05) соответственно, а Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН — пирацетам в 1,2 раза (р < 0,01).

Итак, 2 новых трипептида — Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН и Н-аспарагил-глутамиларгинин-ОН, а также пирацетам способны усиливать вызываемую NMDA краткосрочную потенциацию синаптической передачи в срезах гиппокампа. При этом по выраженности действия Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН превосходит как пирацетам, так и Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН, а Н-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН — только пирацетам.

Как известно, краткосрочная потенциация синаптической передачи является клеточной моделью обучения [15, 16].

Наши данные хорошо подтверждаются сведениями литературы. Так, например, показано, что хорошо известный трипептид тиролиберин (L-пироглутамил-L-гистидил-L-пролинамид), являющийся рилизинг-гормоном гипоталамуса, изменял развитие длительной потенциации в системе коллатерали Шаффера — пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа крыс [17]. Он также увеличивал популяционные ответы ГАМК-ергических интернейронов в радиальном слое гиппокампа и возбуждающий постсинаптический ток в поле СА1 [18, 19]. Более того, на сходной экспериментальной модели пирацетам также увеличивал вызываемую NMDA краткосрочную потенциацию синаптической передачи в поле СА1 гиппокампа крыс [20].

Выводы

1. Два новых трипептида — H-аспарагил-глутамил-пролин-ОН и H-аспарагил-глутамиларгинин-ОН (концентрации 500 мкМ, 1 и 2,5 мМ),

в отличие от пирацетама (от 100 мкМ до 10 мМ) увеличивают ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс. По выраженности действия Н-аспарагил-глутамил-пролин-ОН превосходит второй трипептид во всех 3 испытанных концентрациях.

2. Два указанных новых трипептида, а также пирацетам (концентрация 100 мкМ в течение 15 мин) усиливают вызываемую N-метил-D-аспартатом краткосрочную потенциацию синаптической передачи в срезах гиппокампа. По выраженности действия H-аспарагил-глутамил-пролин-ОН превосходит как пирацетам, так и H-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН, а H-аспарагил-глутамил-аргинин-ОН — только пирацетам.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.2.

Список литературы

1. *Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д.* Космическая медицина: вчера, сегодня, завтра // Наука в России. 2006. № 4. С. 4–11.

Gazenko O.G., Grigoriev A.I., Egorov A.D. Space medicine: yesterday, today, tomorrow // Nauka v Rossii. 2006. № 4. P. 4–11.

2. Григорьев А.И., Островский М.А., Потапов А.Н. Вклад ученых Российской академии наук в становление и развитие космической физиологии // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 1. С. 5–12.

Grigoryev A.I., Ostrovsky M.A., Potapov A.N. Contribution of researchers of the Russian academy of sciences to the origin and development of space physiology // Fiziologiya cheloveka. 2020. V. 46. № 1. C. 5–12.

- 3. *Irmak T., Pool D.M., Happee R.* Objective and subjective responses to motion sickness: the group and the individual // Exp. Brain Res. 2020. Nov. 29. DOI: 10.1007/s00221-020-05986-6.
- 4. Polymeropoulos V.M., Czeisler M.É., Gibson M.M. et al. Tradipitant in the treatment of motion sickness: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Front. Neurol. 2020. V. 11. Art. 563373.
- 5. Smyth J., Birrell S., Woodman R., Jennings P. Exploring the utility of EDA and skin temperature as individual physiological correlates of motion sickness // Appl. Ergon. 2020. V. 92. Art. 103315.
- 6. Ониани Т.Н. Интегративные функции лимбической системы: Руководство по физиологии. Частная физиология нервной системы. Л., 1983.

Oniani T.N. Integrative functions of the limbic system: The guide to physiology. Concrete physiology of nervous system. Leningrad, 1983.

7. Яснецов В.В., Крылова И.Н. Мнестические расстройства, вызванные экстремальными воздействиями, и их фармакологическая коррекция // Успехи физиол. наук. 1997. Т. 28. № 1. С. 97–116.

Yasnetsov V.V., Krylova I.N. Memory disorders due to extreme exposures and their pharmacological correction // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1997. V. 28. N° 1. P. 97–116.

- 8. *Çalışkan G., Stork O.* Hippocampal network oscillations at the interplay between innate anxiety and learned fear // Psychopharmacol. (Berl.). 2019. V. 236. № 1. P. 321–338.
- 9. Pavlides C., Donishi T., Ribeiro S. et al. Hippocampal functional organization: a microstructure of the place cell network encoding space // Neurobiol. Learn. Mem. 2019. V. 161. P. 122–134.
- 10. Ruzich E., Crespo-García M., Dalal S.S., Schneiderman J.F. Characterizing hippocampal dynamics with MEG: A systematic review and evidence-based guidelines // Hum. Brain Mapp. 2019. V. 40. № 4. P. 1353–1375.
- 11. Lehr A.B., McDonald R.J., Thorpe C.M. et al. A local circadian clock for memory? // Neurosci. Biobehav. Rev. 2021. Jan. 18. S0149-7634(20)30673-4.
- 12. Wang J., Liu J., Pan L. et al. Storage of passive motion pattern in hippocampal CA1 region depends on CaMKII/CREB signaling pathway in a motion sickness rodent model // Sci. Rep. 2017. № 7. Art. 43385.
- 13. Мотин В.Г., Яснецов В.В. Исследование действия специфического агониста NMDA-рецепторного комплекса NMDA на уровне гиппокампа крыс // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 6. С. 672–675.

Motin V.G., Yasnetsov V.V. Effect of NMDA, a specific agonist to NMDA receptor complex, on rat hippocampus // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2015. V. 159. № 6. P. 672–675.

- 14. *McGuinness N., Anwyl R., Rowan M.* The effects of external calcium on the N-methyl-D-aspartate induced short-term potentiation in the rat hippocampal slice // Neurosci. Lett. 1991. V. 131. № 1. P. 13–16.
- 15. Moser E., Moser M.B., Andersen P. Synaptic potentiation in the rat dentate gyrus during exploratory learning // Neuroreport. 1993. N^{o} 5. P. 317–320.
- 16. Volianskis A., Bannister N., Collett V.J. et al. Different NMDA receptor subtypes mediate induction of long-term potentiation and two forms of short-term potentiation at CA1 synapses in rat hippocampus in vitro // J. Physiol. 2013. V. 591. № 4. P. 955–972.
- 17. Чепкова А.Н., Дореули Н.В., Кожемякин М.Б., Скребицкий В.Г. Тиролиберин угнетает развитие длительной посттетанической потенциации в синаптических системах гиппокампа крыс // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. 1999. Т. 128. № 12. С. 690—693.

Chepkova A.N., Doreuli N.V., Kozhemyakin M.B., Skrebitskii V.G. Thyroliberin inhibits development of long post-tetanic potentiation in synaptic systems of rat hippocampus // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 1999. V. 128. № 12. P. 690–693.

18. Atzori M., Nistri A. Effects of thyrotropin-releasing hormone on GABAergic synaptic transmission of the rat hippocampus // Eur. J. Neurosci. 1996. V. 8. N_{\odot} 6. P. 1299–1305.

- 19. Deng P.-Y., Porter J.E., Shin H.-S., Lei S. Thyrotropin-releasing hormone increases GABA release in rat hippocampus // J. Physiol. 2006. V. 577 (Pt. 2). P. 497–511.
- 20. Абрамец И.И., Андреев П.В., Самойлович И.М. Ноотропные вещества усиливают вызываемую N-метил-D-аспартатом краткосрочную потенциацию синаптической передачи в срезах гиппокампа крыс // Эксперим. и клин. Фармакология. 1995. Т. 58. № 1. С. 15—18.

Abramets I.I., Andreev P.V., Samoilovich I.M. Nootropic substances enhance the N-methyl-D-aspartate-induced short-term potentiation of synaptic transmission in rat hippocampal slices // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 1995. V. 58. Nº 1. P. 15–18.

Поступила 17.02.2021

EFFECT OF TWO NEW TRIPEPTIDES ON THE HIPPOCAMPUS IN RATS

Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V.

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

Experiments on hippocampal slices in rats showed that, in contrast to piracetam (100 μ M to 10 mM), two

new tripeptides, i.e. H-asparagil-glutamyl-proline-OH and H-asparagil-glutamyl-arginin-OH (concentrations 500 µM, 1 and 2.5 mM respectively), strengthened the orthodrome population responses in field CA1. In all three concentrations the effect of H-asparagil-glutamyl-proline-OH was stronger than of the other tripeptide. That is both tripeptides facilitate synaptic transmission within the Schaffer collateralspyramidal neurons system in hippocumpal field CA1. Similarly to piracetam (100 µM, within 15 minutes) these tripeptides supported short-term potentiation of the hippocampal synaptic transfer by N-methyl-D-aspartate (NMDA). Specific NMDA-receptors antagonist D-AP5 cancelled the NMDA effect fully which infers that the observed effect is achieved through activation of NMDA-receptors. Effect from H-asparagil-glutamyl-proline-OH excelled equally piracetam and H-asparagil-glutamyl-arginin-OH; H-asparagil-glutamylarginin-OH excelled piracetam only.

Key words: new tripeptides, population response, shortterm potential of synaptic tranmission, N-methyl-D-aspartate, hippocampus, rats.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 73–77.

УДК 612.592+612.2+612.17

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА И ДЫХАНИЯ У КРЫС ПРИ ВЫХОДЕ ИЗ ГЛУБОКОЙ ГИПОТЕРМИИ В ПРОЦЕССЕ САМОРАЗОГРЕВАНИЯ И ПРИ ВНЕШНЕМ СОГРЕВАНИИ

Арокина Н.К.

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

E-mail: ArokinaNK@infran.ru

В статье представлена разработка модели выведения организма из гипотермии после остановки сердца. Эксперименты проводили на наркотизированных крысах-самцах линии Wistar. Регистрировали частоту дыхания, сердечных сокращений, артериальное давление, насыщение артериальной крови кислородом, температуру в прямой кишке, пищеводе. Крыс охлаждали в воде (8-10 °C) до остановки дыхания и ослабления работы сердца. Через 5 мин после этого начинали искусственную вентиляцию легких, что приводило к восстановлению ритмичной работы сердца и росту частоты сердцебиений. По одной модели крыс извлекали из воды, и они разогревались самостоятельно. По другой модели крыс продолжали охлаждать до тех пор, пока активированное сердце не остановилось вновь. После извлечения крыс этой группы из воды проводили согревание грудной области, что восстанавливало работу сердца. Искусственную вентиляцию легких прекращали после появления собственного дыхания.

Результаты показали, что по второй модели аноксия в сочетании с более глубоким охлаждением тела приводила к замедлению процесса восстановления работы сердца и дыхания. Проведенные эксперименты могут быть использованы как модели для изучения способов выведения организма из глубокой гипотермии и испытания различных фармакологических препаратов для реанимации переохлажденного организма.

Ключевые слова: крыса, гипотермия, искусственное дыхание, активизация работы сердца и дыхания.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. T. 55. № 4. C. 78–85.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-78-85

В настоящее время значительно повысился интерес к изучению проблемы гипотермии гомойотермных организмов. Это связано с освоением людьми новых территорий Крайнего Севера, Арктики, с планированием космических полетов на другие планеты, когда возможны ситуации переохлаждения и необходимо применение эффективных реабилитационных мероприятий. В клинической практике умеренная гипотермия применяется при лечении пациентов с гипоксическими,

ишемическими повреждениями после черепно-мозговых травм, инсультов, новорожденных с энцефалопатией [1-4]. Это основано на данных, что даже легкая гипотермия защищает мозг, сердце, печень от ишемии, уменьшает воспаление, образование свободных радикалов, апоптоз клеток, улучшает выживаемость во время геморрагического шока [1, 5, 6]. Целенаправленное регулирование температуры тела снижает смертность и улучшает неврологические исходы у внебольничных пациентов с остановкой сердца [7, 8]. На животных показано, что гипотермия оказывает сильное протективное действие как во время, так и после поражения центральной нервной системы, предотвращая или уменьшая механизмы вторичного повреждения [2, 8]. Поскольку при глобальной гипотермии могут возникать побочные эффекты, часто применяют селективное охлаждение головы [2, 6]; терапевтическую гипотермию комбинируют с фармакологическими препаратами [5].

При глубокой гипотермии температура тела может снижаться до порогов прекращения дыхания, что влечет за собой остановку работы сердца и летальный исход. В последние годы в литературе описываются случаи спасения людей при глубокой гипотермии, которых удается реанимировать и возвратить к нормальной жизни даже после длительной остановки сердца, применяя искусственное дыхание, экстракорпоральное согревание [9, 10]. Однако нет полного понимания механизмов гипотермической протекции и причин гибели гомойотермных организмов от переохлаждения, при глубокой гипотермии даже интенсивная реанимация может быть неэффективна. Поэтому разработка методов терапевтической гипотермии, способов сохранения жизнеспособности организма после холодового паралича дыхательного центра и остановки сердца имеет важное значение.

Цель работы – изучение особенностей восстановления физиологических функций у крыс после глубокой гипотермии в двух экспериментальных моделях. Крыс охлаждали в воде до температуры наступления холодового паралича дыхания, через

5 мин включали искусственную вентиляцию легких. Одни крысы после охлаждения в воде постепенно саморазогревались при комнатной температуре. Других крыс продолжали охлаждать далее, после остановки сердца их извлекали из воды и производили согревание грудной области. Была поставлена задача: провести анализ реакции активизации работы сердца после начала искусственной вентиляции легких, нагревания грудной области, а также оценить температуру тела, при которой у крыс восстанавливалось собственное дыхание.

Методика

Эксперименты были выполнены на белых крысах-самцах породы Wistar (n = 24) массой 280—330 г; животных наркотизировали уретаном (125 мг/100 г массы тела, внутрибрюшинно), применяли местную анестезию (новокаин, 2 %). Содержание экспериментальных животных и все процедуры были выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами Европейского научного фонда, Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Работа проведена на животных из биоколлекции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России.

Для измерения артериального давления катетер вводили в бедренную артерию, в трахею вставляли канюлю для подсоединения к аппарату искусственного дыхания (АИД) для мелких животных. Охлаждение производили в ванне размером 40 х 20 х 20 см, в которую наливали 10 л воды температурой 8-10 °C, крысы были фиксированы на специальной платформе, верхняя часть спины и голова находились над поверхностью воды. С помощью медно-константановых термопар регистрировали температуру в прямой кишке на расстоянии 4,5 см от анального отверстия (Тр) и в пищеводе (Тп); введенная в пищевод термопара фактически измеряла температуру сердца. Регистрировали частоту дыхания (ЧД), датчик укрепляли вокруг грудной клетки; частоту сердечных сокращений (ЧСС) по электрокардиограмме во втором отведении, артериальное давление (АД). С помощью ветеринарного пульсоксиметра (BP-12C Biocare) регистрировали насыщение кислородом артериальной крови, датчик укрепляли на передней лапе. Через 5 мин после остановки у крыс дыхания подключали АИД: частота дыхания - 16 циклов/мин, объем вдоха 1 мл, температура воздуха 19-20 °C. Первая модель экспериментов (группа крыс \mathbb{N}^{0} 1, n=6): охлаждение до остановки дыхания (56 \pm 6 мин) – через 5 мин включение АИД - через 5 мин извлечение из воды, самостоятельное разогревание (240 мин).

Вторая модель экспериментов (группа крыс № 2, n = 6): охлаждение до остановки дыхания (56 ± 6 мин) – через 5 мин включение АИД – продолжение охлаждения (80 ± 6) – извлечение из воды, 60 ± 3 мин согревание грудной области с помощью солевой грелки («Дельтатерм», 6 х 15 см, температура 38-40 °C), продолжение регистрации всех параметров 100 ± 7 мин. После извлечения животных из воды их обсушивали фильтровальной бумагой, покрывали сухой тканью. Для каждой модели экспериментов была своя контрольная группа крыс: группа № 1К (n = 6) и группа № 2К (n = 6), в контроле после остановки дыхания при глубокой гипотермии искусственную вентиляцию легких не производили. Эвтаназия животных после эксперимента производилась с помощью введения летальной дозы

Данные регистрировали и обрабатывали с помощью АЦП Е14-140-М (L-Card, $P\Phi$) и программы Power Graph. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью критериев Стьюдента, используя пакет программ Statistica 6. Экспериментальные данные представлены как среднее \pm ошибка среднего (M \pm m); различия считались значимыми при p < 0.05.

Результаты и обсуждение

Условия охлаждения для всех крыс были сходны, несмотря на индивидуальные отличия в характере изменения физиологических параметров, средние данные по группам крыс на этом этапе экспериментов достоверно не отличались. Время охлаждения от момента погружения животных в ванну с холодной водой до остановки дыхания составляло 56 ± 6 мин. Скорость снижения температуры в течение первых 30 мин была Тр 0.3 ± 0.01 °C/мин и $T \pi 0,26 \pm 0,004$ °C/мин, затем снижалась до 0.08 ± 0.01 °C/мин. Измерение температуры в прямой кишке (Тр) отражало изменения температуры тела, а температура в пищеводе (Тп) нужна была для определения порогов остановки и активизации сердца. Если перед охлаждением крыс разница этих температур была 0,2-0,3 °C, то в процессе охлаждения и последующего согревания крыс градиент увеличивался: значения Тп всегда были выше, чем Тр на 2,5-2,7 °C.

Поскольку метаболические процессы зависят от температуры, охлаждение крыс приводило к угнетению физиологических функций. По мере охлаждения крыс частота сердцебиений уменьшалась практически равномерно, в соответствии с законом Аррениуса: ЧСС понижалась сначала со скоростью $11,3\pm2,4$ удара/мин, затем более медленно – $2,8\pm0,4$ удара/мин. Частота дыхания понижалась со скоростью $1,6\pm0,3$ цикла/мин. После остановки дыхания возникала аритмия, ЧСС быстро снижалась

от 50 ± 5 до 23 ± 1 удар/мин, АД — от 45 ± 4 до 24 ± 1 мм рт. ст. Установлено, что в этот период понижаются минутный объем дыхания, минутный и ударный объемы сердца, напряжение кислорода в ткани мозга [11, 12], замедляется мозговое кровообращение [13]. В наших экспериментах в течение 5 мин от остановки дыхания до момента включения искусственной вентиляции легких сердце крыс продолжало работать с низкой частотой. Очевидно, в этот период мог использоваться кислород в виде оксигемоглобина коронарной крови, миоглобина и физически растворенный; происходило гликолитическое образование АТФ [3, 14, 15].

Общая длительность экспериментов в группе крыс N^0 1 и 2 составляла около 5 ч. В контроле (группы крыс N^0 1К и 2К) искусственное дыхание не проводили, и животные погибали через 15—20 мин после остановки дыхания.

Первая модель экспериментов (группа крыс № 1)

Искусственная вентиляция легких способствовала восстановлению работы сердца, что проявлялось в повышении частоты сердцебиений, восстановлении ритмичности ЭКГ. Исходные параметры и их изменение на разных этапах эксперимента представлены в табл. 1. Латентность реакции повышения ЧСС была 62 ± 5 с, латентность восстановления ритмичности ЭКГ 110 ± 18 с, Тр и Тп в это время понизились всего на 0.2 °C от уровня до включения АИД. Максимум ЧСС был 70 ± 6 ударов/мин и

достигался примерно на 5-й минуте (270 \pm 23 с). В течение 15–20 мин после извлечения крыс из воды Тр и Тп понизились еще на 0,5–1,2 °C (эффект after drop), затем 20 мин не изменялись. Весь этот период значения ЧСС держались на уровне 65–75 ударов/мин; потом началось медленное повышение температуры – Тр 0,03 \pm 0,003 °C/мин, Тп 0,04 \pm 0,003 °C/мин, ЧСС возрастала со скоростью 0,48 \pm 0,06 ударов/мин.

Имеются данные, что искусственная вентиляция легких после остановки спонтанного дыхания обеспечивает достаточный уровень оксигенации крови (потребление О, на уровне 0.16-0.22 мл/мин на 100 г), поддерживая работу сердца у крыс при гипотермии [11, 12]. На охлажденном изолированном сердце крысы показано, что оно сохраняет работоспособность до 2-3 ч и способно поглощать О₂ [14, 15]. Выбранный режим работы АИД был опробован нами в предыдущих работах; он соответствовал низким значениям ЧД, наблюдавшимся у крыс перед наступлением холодового паралича дыхательного центра [16]. Восстановление снабжения организма кислородом, о чем свидетельствовало возрастание SpO₂ до 94–96 %, обеспечивало ритмичную работу сердца, рост ЧСС и АД.

Собственное дыхание у крыс группы \mathbb{N}^{0} 1 появлялось через 90 ± 5 мин после включения АИД. После появления дыхания на этом этапе эксперимента АИД отключали на 2–3 мин. Это приводило к резкому ослаблению работы сердца: ЧСС снижалась до 49 ± 11 ударов/мин, АД – до 40 ± 6 мм рт. ст., SpO₂

Таблица 1

Первая модель экспериментов: изменение физиологических параметров крыс при охлаждении, подключении искусственной вентиляции легких и саморазогревании (n = 6)

Этапы	Температура, °С		Частота дыхания,	Частота сердечных	Артериальное	
эксперимента	Прямая кишка	Пищевод	циклов/мин	сокращений, ударов/мин	давление, мм рт. ст.	SpO ₂ , %
До охлаждения	36,4 ± 0,2	36,6 ± 0,1	98 ± 4	483 ± 4	98 ± 5	95 ± 1
		Охлаждение	в воде температурой			
Остановка дыхания	15,9 ± 0,3	18,4 ± 0,3	0	32 ± 4	34 ± 4	0
До включения АИД	15,3 ± 0,3	17,8 ± 0,3	0	25 ± 3	26 ± 4	0
5 мин включения АИД	14,8 ± 0,2	17,4 ± 0,3	16	66 ± 3*	45 ± 3*	79 ± 2
	Крыса и	звлечена из во	ды, окружающая темг	ература 19–21 °C		
30 мин	14,4 ± 0,5	16,5 ± 0,4	16	64 ± 5	48 ± 9	78 ± 6
90 мин	15,7 ± 0,4	17,8 ± 0,4	16 (+12)	72 ± 6	57 ± 6	82 ± 5
АИД отключен						
150 мин	16,5 ± 0,5	19,3 ± 0,4	34 ± 5	102 ± 2	58 ± 9	86 ± 2
240 мин	19,2 ± 0,4	22,0 ± 0,1	54 ± 5	127 ± 2	74 ± 6	96 ± 1

Примечание. Здесь и в табл. 2: АИД — аппарат искусственной вентиляции легких; * — p < 0,05; отсчет минут приведен от включения АИД.

- до 45 \pm 7 %. Таким образом, собственное дыхание крыс пока еще не могло обеспечить установившийся уровень работы сердца. После возобновления искусственного дыхания в течение 2–4 мин происходило восстановление всех параметров. Далее частота дыхания медленно возрастала со скоростью 0,18 \pm 0,04 цикла/мин. Сравнение регистрируемых параметров при появлении дыхания с параметрами при таких же температурах, но в процессе охлаждения не выявило достоверных отличий.

Окончательно искусственную вентиляцию легких прекращали через 1 ч после первого пробного отключения АИД, на этом этапе эксперимента крысы дышали самостоятельно и отключение АИД не влияло на работу сердца (см. табл. 1, 150 мин). Далее ЧД возрастала сначала со скоростью 0,13 цикла/мин, а потом — 0,47 цикла/мин; ЧСС увеличивалась со скоростью 0,4 удара/мин. После отключения АИД наблюдение продолжалось еще 90 мин (240-я минута, см. табл. 1). Физиологические параметры при Тр и Тп, когда появилось стабильное дыхание, сравнивали с аналогичными параметрами при равных температурах, но в процессе охлаждения отличий не наблюдалось.

В контроле (группа № 1К) перед охлаждением у крыс были следующие параметры: Тр 36,5 \pm 0,5 °C; Тп 36,8 \pm 0,4 °C; ЧД 87 \pm 6 циклов/мин, ЧСС 490 \pm 11 ударов/мин, АД 94 \pm 4 мм рт. ст., SpO $_2$ 95 \pm 3 %. Остановка дыхания происходила при Тр 16,1

 \pm 0,5 °C; Тп 18,4 \pm 0,3 °C; ЧСС 22 \pm 1 ударов/мин, АД 20 \pm 4 мм рт. ст. У этих животных даже после извлечения из воды дыхание не восстанавливалось, через 15–20 мин после остановки дыхания, при Тр 14,8 \pm 0,2 и Тп 16,7 \pm 0,2 °C, артериальное давление снижалось до нуля, сердце останавливалось.

Вторая модель экспериментов (группа крыс № 2)

У животных 2-й группы латентное время реакции активизации работы сердца при подключении АИД составляло 70 ± 8 с, латентность восстановления ритмичности ЭКГ была 130 \pm 22 c, Тр и Тп к этому моменту снизились на 0,2 °C от уровня до включения АИД. Максимальное значение ЧСС было 67 ± 4 удара/мин и достигалось примерно на 5 мин $(296 \pm 20 c)$. Ритмичность работы сердца поддерживалась в течение 65 ± 5 мин, несмотря на продолжающееся снижение Тр и Тп (скорость 0,06 °C/мин) и частоты сердцебиений (скорость 0,8 удара/мин). В последующие 80 ± 6 мин по мере охлаждения крыс ЧСС снижалась практически до нуля и животных извлекали из холодной воды. Таким образом, при сильном охлаждении, даже на фоне продолжающейся искусственной вентиляции легких, сердце останавливается и значение SpO, снижается до нуля. В табл. 2 приведены данные, зарегистрированные у крыс этой группы на разных этапах эксперимента.

Таблица 2

Вторая модель экспериментов: изменение физиологических параметров крыс при охлаждении, подключении АИД и согревании грудной области (n = 6)

Этапы	Температура, °С		Частота дыхания,	Частота сердечных	Артериальное давление,	SpO ₂ , %
эксперимента	Прямая кишка	Пищевод	циклов/мин	сокращений, ударов/мин	мм рт. ст.	3p3 ₂ / 70
До охлаждения	36,5 ± 0,4	36,8 ± 0,3	95 ± 2	480 ± 12	93 ± 2	96 ± 3
Охлаждение в воде температурой 8–10 °C						
Остановка дыхания	16,4 ± 0,2	18,5 ± 0,4	0	26 ± 3	24 ± 2	0
До включения АИД	15,7 ± 0,6	18,0 ± 0,6	0	22 ± 2	21 ± 2	0
5 мин включения АИД	14,5 ± 0,4	17,0 ± 0,5	16	67 ± 4*	42 ± 5*	82 ± 3
60 мин	10,8 ± 0,5	12,7 ± 0,3	16	25 ± 5	23 ± 4	86 ± 4
	Крыса	извлечена из в	оды, окружающая темг	пература 19–21 °C		
Перед согреванием	9,6 ± 0,7	11,9 ± 0,6	16	0-1	0–5	0
10 мин	11,7 ± 0,6	14,3 ± 0,5	16	27 ± 6*	28 ± 2*	72 ± 4
30 мин	15,3 ± 0,5	18,4 ± 0,6	16	65 ± 8*	42 ± 1*	88 ± 5
60 мин	18,6 ± 0,8	21,6 ± 0,9	22 ± 5	96 ± 4	46 ± 3	90 ± 5
			АИД отключен			
120 мин	20,5 ± 0,4	22,5 ± 0,6	24 ± 6	105 ± 8	50 ± 4	94 ± 4

Примечание. Отсчет минут при охлаждении в воде приведен от включения АИД, а после извлечения крыс из воды — от начала согревания грудной области.

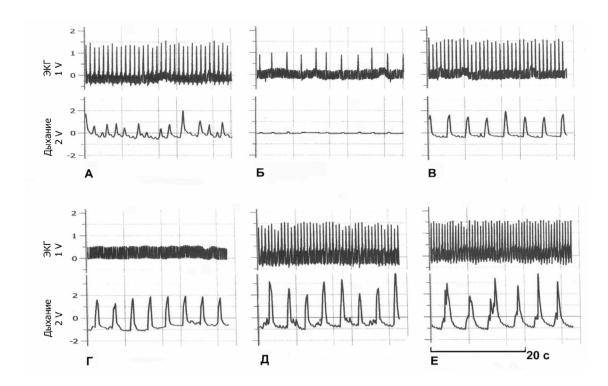


Рисунок. Стимуляция работы сердца крысы с помощью искусственной вентиляции легких и согревания грудной области при глубокой гипотермии; фрагменты записи ЭКГ и пневмограммы в одном из экспериментов (2-я модель). А – в процессе охлаждения, Тр 19,3; Тп 20,4; ЧД 30; ЧСС 67; АД 46; Б – остановка дыхания, Тр 16,8; Тп 18,2; ЧД 0; ЧСС 25; АД 20; В – подключен АИД – 5-я минута, Тр 16,4; Тп 17,9; ЧД 16; ЧСС 72; АД 40; Γ – крыса вынута из воды, 30-я секунда согревания грудной области, Тр 10,5; Тп 12,5; ЧД 16; ЧСС 0; АД 0; Д – 14-я минута согревания, Тр 16.5; Тп 17,4; ЧД 16; ЧСС 87; АД 50; Γ – 50 мин от извлечения крысы из воды, крыса дышит сама, Тр 17,8; Тп 19,1; ЧД 15; ЧСС 107; АД 55.

Тр – ректальная температура, °C; Тп – температура в пищеводе, °C; ЧД – частота дыхания, циклов/мин; ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов/мин; АД – артериальное давление, мм рт. ст.

Через 2-3 мин после извлечения из воды крысам к области груди прикладывали грелку. Повышение Тр и Тп наблюдалось через 86 ± 5 с; Тр повышалась со скоростью 0.13 ± 0.011 °C/мин, $Tn - 0.14 \pm$ 0,01 °C/мин, затем скорость роста Тр и Тп замедлялась до 0.05 ± 0.003 °C/мин. Латентность реакции активизации работы сердца от момента начала изменения Тп была 385 \pm 32 с, одновременно восстанавливалась ритмичность ЭКГ. При этом температуры повысились: Тр 11,2 \pm 0,7 и Тп 13,6 \pm 0,5 °C, т.е. достаточно было согреть сердце на 1,5 °C, чтобы оно вновь стало сокращаться с ЧСС порядка 20 ударов/мин. Сравнение значений ЧСС в момент, когда сердце максимально активизировалось при первоначальном включении АИД (67 ± 4 ударов/мин), со значениями ЧСС при такой же Тр и Тп, но в процессе согревания, не выявило достоверных отличий. На рисунке представлены фрагменты записей ЭКГ и пневмограммы в одном из экспериментов. Можно видеть угнетение работы сердца при остановке дыхания и активизацию при искусственной вентиляции легких. Дальнейшее охлаждение приводило к остановке сердца, несмотря на продолжающуюся

вентиляцию легких. Согревание грудной области после извлечения крыс из воды привело к росту ЧСС и восстановлению дыхания. Эффективность согревания сердца для сохранения жизнеспособности крыс при гипотермии отмечалась в работе [12].

Собственное дыхание возникало примерно на 60-й минуте согревания крыс, при Тр $18,6\pm0,8$ и Тп $21,6\pm0,9$ °C. Отключение АИД на этом этапе эксперимента приводило к падению ЧД до 14 ± 3 цикла/мин, ЧСС до 56 ± 8 ударов/мин, АД до 35 ± 5 мм рт. ст., SpO_2 до 60 ± 5 %. Поэтому искусственную вентиляцию легких возобновляли через 2-3 мин, примерно 2-4 мин требовалось на восстановление параметров, зарегистрированных до отключения АИД. Следует отметить, что при аналогичных значениях Тр и Тп, но в процессе охлаждения крыс были более высокие параметры: ЧД 26 ± 5 циклов/мин (р < 0,05), ЧСС 110 ± 10 ударов/мин (р < 0,05), АД 70 ± 6 мм рт. ст. (р < 0,05), SpO $_2$ 74 ± 5 % (р $\ge0,05$).

Окончательное отключение АИД производилось, когда крысы дышали самостоятельно, и отключение АИД не влияло на работу сердца (см. табл. 2,

120 мин от момента извлечения из воды). При аналогичных значениях температуры (Тр и Тп), но в процессе охлаждения были более высокие показатели: 4Д 38 \pm 4 цикла/мин (p < 0,05), 4CC 152 \pm 11 ударов/мин (р < 0,01), АД 82 \pm 6 мм рт. ст. (p < 0.05), SpO₂ 85 ± 4 %. Опыт продолжался еще 40 мин; в конце эксперимента крысы согревались до Tp 20,7 \pm 0,5 °C, Tn 22,7 \pm 0,5 °C, почти как в первой модели экспериментов. Однако измеряемые показатели оставались у этих крыс на более низком уровне (ЧД 27 ± 5 циклов/мин, ЧСС 110 ± 7 ударов/ мини АД 56 ± 4 мм рт. ст.), чем у крыс 1-й экспериментальной группы, р < 0,05. То есть наблюдался эффект запаздывания восстановления физиологических функций относительно повышения температуры тела. Особенно следует отметить, что во 2-й модели экспериментов с помощью искусственной вентиляции легких и нагревания грудной области удалось восстановить работу сердца, а затем дыхание после аноксии, усиленной дополнительным охлаждением животных до Tp 9.6 ± 0.7 °C и Tп 11.9± 0,6 °C/мин.

В контроле для этой модели экспериментов (группа крыс N° 2К), исходные параметры были следующие: Тр 36,2 ± 0,4 °C; Тп 36,5 ± 0,3 °C; ЧД 90 ± 4 цикла/мин, ЧСС 478 ± 14 ударов/мин, АД 92 ± 5 мм рт. ст., SpO_2 94 ± 4 %. Остановка дыхания происходила при Тр 16,0 ± 0,3 °C; Тп 18,3 ± 0,4 °C, ЧСС 20 ± 3 удара/мин, АД 22 ± 2 мм рт. ст. Поскольку крысы продолжали находиться в холодной воде, то через 15–20 мин после прекращения дыхания температура тела понизилась до Тр 13,7 ± 0,3 °C, Тп 15,6 ± 0,2 °C, АД снизилось до нуля, работа сердца прекратилась.

Высокая устойчивость сердца к гипоксии и аноксии объясняется замедлением энергетических расходов при глубокой гипотермии, от влияния холода на аппарат сердечного автоматизма происходит снижение частоты сердцебиений; как полагают, одной из причин остановки сердца при глубокой гипотермии является перегрузка цитоплазмы клеток миокарда ионами кальция; на изолированном сердце крыс показана важность достаточного снабжения сердца кислородом для сохранения его сократительной активности при низких температурах [3, 14, 15]. В нашем исследовании сопоставление 2 моделей восстановления физиологических функций организма при глубокой гипотермии показало, что в 1-й модели экспериментов восстановление работы сердца и дыхания происходило в соответствии с изменениями температуры тела (Тр и Тп) при охлаждении и согревании животных, без запаздывания. Во 2-й модели у крыс восстановление частоты сердцебиений примерно до Тр 17-18 °C и Тп 19-20 °C также происходило в соответствии с изменениями температуры, но затем наблюдалось запаздывание восстановления частоты сердцебиений и дыхания.

Дыхание появилось и окончательно восстановилось при более высоких значениях Тр и Тп, чем у крыс в 1-й модели экспериментов. Явление запаздывания (гистерезис) восстановления частоты сердцебиений и дыхания во 2-й модели экспериментов позволяет говорить о более сильном угнетающем воздействии на функции организма совместного воздействия аноксии и глубокого охлаждения.

Можно полагать, что критерием для выявления эффективности фармакологических препаратов для поддержания жизнедеятельности организма при глубокой гипотермии может быть ускорение активизации работы сердца и восстановления дыхания в ответ на включение искусственной вентиляции легких после остановки собственного дыхания. Разработанные модели на крысах могут найти применение при фундаментальных исследованиях механизмов нейропротекции при гипотермии, при поиске способов предотвращения неблагоприятных последствий длительных космических полетов. Перспективным для дальнейших исследований является изучение эффектов гипотермического прекондиционирования, гормонов холодового стресса, белков теплового шока [1, 5, 6, 8].

Выводы

- 1. В обеих моделях экспериментов в условиях глубокой гипотермии через 5 мин после остановки дыхания с помощью искусственной вентиляции легких за 1-2 мин у крыс удается повысить частоту и восстановить ритмичность сердечных сокращений. Во 2-й модели экспериментов при повторной остановке сердца после снижения температуры тела на 5 °C ниже порога остановки дыхания: до Tp $9,6\pm0,7$ °C и Tn $11,9\pm0,6$ °C, с помощью искусственной вентиляции легких и нагревания грудной области удается восстановить работу сердца, а затем и дыхание.
- 2. В 1-й модели экспериментов дыхание у крыс восстанавливалось с помощью искусственной вентиляции легких при более низкой температуре в прямой кишке и в пищеводе, чем во второй модели. В обеих моделях экспериментов для стабилизации собственного дыхания респираторную поддержку необходимо было продолжать около часа после первоначального появления дыхательных движений.
- 3. В 1-й модели экспериментов восстановление частоты сердцебиений и дыхания происходило в соответствии с изменениями температуры в прямой кишке и пищеводе. Во 2-й модели экспериментов, где крыс продолжали охлаждать после остановки собственного дыхания, в процессе согревания наблюдалось замедление процесса восстановления работы сердца и дыхания (гистерезис), что можно объяснить более сильным угнетением функций организма в условиях длительного глубокого охлаждения.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013—2020 гг. (ГП-14, раздел 65-2). Исследования проведены за счет финансирования утвержденных тем научных исследований Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Список литературы

- 1. Alva N., Carbonell T., Palomeque J. Hypothermic protection in an acute hypoxia model in rats: Acid-base and oxidant/antioxidant profiles // J. Resuscitation. 2010. V. 81. № 5. P. 609–616. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.01.023.
- 2. Assis F.R., Narasimhan B., Ziai W., Tandri H. From systemic to selective brain cooling methods in review // Brain Res. 2019. V. 5. Nº 4. P. 179–186. DOI: 10.4103/bc.bc_23_19.
- 3. *Jeican I.I.* The pathophysiological mechanisms of the onset of death through accidental hypothermia and presentation of «the little match girl» case // Clujul Med. 2014. V. 87. № 1. P. 54–60. DOI: 10.15386/cjm.2014.8872.871.iijl.
- 4. *Martinello R., Hart A.R., Yap S. et al.* Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017. Update // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2017. V. 102. № 4. P. F346–F358. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309639.
- 5. Dietrich W.D., Bramlett H.M. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: clinical challenges for cuccessful translation // Brain Res. 2016. 1640 (Pt A). P. 94–103. DOI: 10.1016/j. brainres.2015.12.034.
- 6. *Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х. и др.* Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор) // Общая реаниматология. 2019. Т. 15. № 6. С. 94—114. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.

Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh. et al. Neuroprotection mechanisms in cerebral Hypothermia (review) // Obshchaya reanimatologiya. 2019. V. 15. № 6. P. 94–114.

- 7. Anderson K.B., Poloyac S.M., Kochanek P.M., Empey P.E. Effect of hypothermia and targeted temperature management on drug disposition and response following cardiac arrest: a comprehensive review of preclinical and clinical investigations // Ther. Hypothermia Temp. Manag. 2016. V. 6. Nº 4. P. 169–179. DOI: 10/1089/ther.2016.0003.
- 8. *Jackson T.C., Kochanek P.M.* A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis // Ther. Hypothermia Temp. Manag. 2019. V. 9. № 1. P. 13–47. DOI: 10.1089/ther.2019.0001.
- 9. Nordberg P., Ivert T., Dalen M. et al. Surviving two hours of ventricular fibrillation in accidental hypothermia // Prehosp. Emerg. Care. 2014. V. 18. № 3. P. 446–449. DOI: 10.3109/10903127.2014.891066.
- 10. Paal P., Gordon L., Strapazzon G. et al. Accidental hypothermia-an update The content of this review is

endorsed by the international commission for mountain emergency medicine (ICAR MEDCOM) // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. 2016. V. 24. № 1. P. 111. DOI: 10.1186/s13049-016-0303-7.

11. Чуйкин А.Е., Федорова Т.Е. Восстановление газообмена и транспорта кислорода у крыс после пролонгированной гипотермии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 3. С. 198–206.

Chuikin A.E., Fedorova T.E. Recovery of the gas exchange and oxygen transport after longterm hypothermia in rats // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 1998. V. 84. № 3. P. 198–206.

12. Чуйкин А.Е., Федорова Т.Е. Восстановление потребления кислорода, транспорта кислорода и сердечной деятельности у крыс после гипотермии, сопровождающейся остановкой дыхания и сердечных сокращений // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 3. С. 207–217.

Chuikin A.E., Fedorova T.E. Recovery of the oxygen consumption, oxygen transport, and cardiac activity after hypothermia followed by respiration and cardiac arrest in rats // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 1998. V. 84. № 3. P. 207–217.

13. Мельникова Н.Н., Арокина Н.К., Петрова Л.А., Башагина И.П. Кровоток в микрососудах мозга крыс при гипотермической остановке дыхания и использовании искусственной вентиляции легких // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченов. 2017. Т. 103. № 6. С. 686–694.

Mel'nikova N.N., Arokina N.K., Petrova L.A., Bashagina I.P. Blood flow in brain microvessels during hypothermic stopping of breath and using mechanical ventilation // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2017. V. 103. $N_{\rm P}$ 6. P. 686–694.

14. *Алюхин Ю.* С. Температурные и временные пределы обратимости остановки сердца млекопитающих от холода // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 66–82.

Alyukhin Yu. S. Recovery of mammalian heart contractions after their arrest from cooling // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2008. V. 39. № 4. P. 66–82.

15. *Иванов К.П.* Жизнь при минимальных расходах энергии // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 1. С. 42–54.

Ivanov K.P. Life under minimal energy expenses // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2008. V. 39. № 1. P. 42–54.

16. Иванов К.П., Арокина Н.К. Поддержание сердечно-сосудистой функции у глубоко охлажденного гомойотермного организма физиологическими методами без внешнего отогревания // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2015. Т. 160. № 10. С. 400—402.

Ivanov K.P., Arokina N.K. Maintaining the cardiovascular function in a deeply cooled homoeothermic organism by physiological methods without external rewarming // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsyny. 2015. V. 160. № 10. P. 400–402.

Поступила 17.12.2020

RECOVERY OF RAT'S HEART AND RESPIRATION FUNCTIONING DURING EMERGENCE FROM DEEP HYPOTHERMIA IN THE PROCESS OF SELF-HEATING AND WITH AN EXTERNAL HEATER

Arokina N.K.

Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg

The article presents modeling of the organism emergence from hypothermia preceded by cardiac arrest. Experiments were performed with anaesthetized Wistar male rats and monitoring the breathing rate, heart rate, blood pressure, arterial oxygen saturation, rectal and esophagal temperature. Rats were kept immersed in water at 8–10 °C till the respiratory arrest and cardiac activity reduction. In

5 minutes, artificial ventilation was administered to restore a normal cardiac rhythm and rate. In one model, the rats had to warm themselves after withdrawal from water. In the other, the rats were held in water till arrest of the previously activated heart. Afterwards the rat's chest wall was heated to restore the cardiac activity. Artificial ventilation was stopped when animal showed signs of breathing.

According to the results, in the second model anoxia together with a deeper cooling slowed down recovery of the cardiac and breathing functions. These experimental models can be used for verification of procedures of emergence from deep hypothermia and testing resuscitation pharmaceuticals.

Key words: rat, hypothemia, artificial ventilation, activation of the cardiac and breathing functions.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 78–85. УДК 629.786.2:614.876

ДЛИТЕЛЬНАЯ ЭКСПЛУАТАЦИЯ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ «ПИЛЛЕ» НА БОРТУ МКС

Митрикас В.Г., Хорошева Е.Г.

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

E-mail: vg_mit@imbp.ru

Рассмотрена возможная причина снижения показаний датчиков «Пилле», используемых на Международной космической станции (МКС), за длительный период эксплуатации. Показано, что основная причина может быть связана с работой пульта, в котором производится считывание показаний дозиметрических датчиков.

Скорректированные показания результатов измерений среднесуточной мощности поглощенной дозы удовлетворительно согласуются с показаниями других средств радиационного контроля.

Ключевые слова: космическая радиация, среднесуточная мощность поглощенной дозы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. № 4. С. 86–90.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-4-86-90

22 сентября 2003 г. на Международной космической станции (МКС) введена в тестовую эксплуатацию, а с 14.11.2003 г. в регулярную эксплуатацию штатная аппаратура «Пилле-МКС», разработанная в Институте атомной энергии Венгрии [1]. Аппаратура «Пилле» включала набор из 10 датчиков и пульт их обработки. Датчики «Пилле» являются термолюминесцентными дозиметрами, обработка которых на борту МКС позволяла оперативно получать сведения о поглощенных дозах в местах размещения датчиков. В пульт вставлялась флеш-карта, на которую записывались дата, время обработки, температура и показания датчика. Семь датчиков использовались для определения пространственного распределения дозовых полей в обитаемых отсеках станции, 2 датчика были в резерве для использования во время выполнения космонавтами внекорабельной деятельности (ВКД).

В периоды проведения ВКД 3 датчика использовались для определения дополнительной дозы, получаемой космонавтами и астронавтами за время выполнения ВКД. Накануне выполнения ВКД космонавты проводили обнуление трех датчиков «Пилле». Два датчика «Пилле» помещали в карманы скафандров (где они находились во время ВКД); третий – контрольный датчик – оставался на пульте «Пилле» в рабочем отсеке большого диаметра (РОБД) служебного модуля (СМ) МКС. После

выполнения ВКД все три датчика обрабатывались на пульте «Пилле», и разность в показаниях датчиков определяла дополнительную дозу, полученную участниками ВКД.

Десятый датчик размещается в пульте, и его обработка производится каждые полтора часа. В качестве такого дежурного датчика использовались в разное время разные датчики.

При визуальном сравнении динамики показаний датчиков «Пилле» с результатами измерения поглощенной дозы другими средствами контроля радиационной обстановки на МКС было замечено, что эти данные имеют тенденцию к снижению. На основании таких сравнений были выдвинуты две гипотезы:

- датчики «Пилле» теряют чувствительность;
- пульт «Пилле» теряет чувствительность.

Первый вариант может происходить из-за локального выделения большой энергии в микрообъеме чувствительного элемента датчика, например, при попадании в него тяжелой заряженной частицы. Такое событие очень редкое и может приводить к разовому ступенчатому уменьшению чувствительности датчика.

Второй вариант может быть связан с очень малым, но регулярным уменьшением чувствительности пульта из-за термической обработки как дежурного датчика, размещенного в пульте, так и периодической обработки остальных датчиков.

Для устранения понижающего тренда в показаниях датчиков «Пилле» примерно раз в год проводилась взаимная калибровка датчиков «Пилле».

Первая калибровка датчиков «Пилле» выполнена Чарльзом Симони на подносе пульта «Пилле», размещенного по панели № 121 на полу в рабочем отсеке большого диаметра в период с 28.03.2009 г. по 08.04.2009 г. По результатам калибровки датчик 40.003, у которого был определен наибольший поправочный коэффициент (K = 1,45), был исключен из дальнейшей эксплуатации.

В последующем калибровка проводилась на потолочной панели № 327 и 329 в рабочем отсеке большого диаметра. На этой же панели размещался американский тканеэквивалентный пропорциональный счетчик.

Цель исследования – проверка гипотез о причинах снижения показаний датчиков «Пилле» за период длительной эксплуатации на борту МКС.

Методика

По измерениям в пульте, выполненным каждые полтора часа, были определены среднесуточные значения. Непрерывный ряд значений не удалось сформировать. При подготовке и выполнении ВКД, особенно двух или трех подряд, не всегда вставлялся в пульт дежурный датчик, и измерения в автоматическом режиме возобновлялись только после завершения серии ВКД. Иногда автоматический режим возобновлялся только после очередного сеанса измерений остальных 9 датчиков (т.е. пропуск в автоматическом снятии показаний прерывался примерно на месяц). Также причиной нарушения непрерывности ряда являлась замена флеш-карты. Трижды механические повреждения флеш-карты не позволили восстановить произведенные записи.

В связи с тем, что кратность орбиты МКС (количество суток, через которое проекции 1-го суточного и последующих витков совпадают или почти совпадают друг с другом) менялась от 2 до 3, все оценки поглощенных доз обрабатывались нерекурсивным фильтром вида

$$D_{i} = \frac{1}{9} (D_{i-2} + 2D_{i-1} + 3D_{i} + 2D_{i+1} + D_{i+2}).$$
 (1)

Оценка корректирующей поправки $\emph{i-}$ го датчика выполнена в форме

$$D_i(t) = P_0(t) \exp[\sum \frac{n_i(t)}{N_0}],$$
 (2)

где $D_i(t)$ — мощность дозы, измеренная датчиком $i;\ P_o(t)$ — показания датчика i в момент времени $t;\ n_i(t)$ — количество считываний показаний датчика $i;\ N_o$ — нормировочная константа, определяющая количество считываний, когда суточная мощность поглощенной дозы изменится в е раз (e = 2,718).

Оценка корректирующей поправки пульта будет

$$D_{P}(t) = P_{j}(t) \exp\{\sum_{j} \left[\sum_{i} \frac{n_{i}(t)}{N_{0}}\right]\}, \quad (3)$$

где $D_{\rho}(t)$ — мощность дозы, измеренная в пульте; $P_{i}(t)$ — показания датчика j в момент времени t.

В формуле (3) двойное суммирование — по количеству показаний i-го датчика к моменту времени t и по количеству датчиков.

Экспозиция других датчиков «Пилле» проводилась в среднем по 30 сут. Результаты измерений определялись как средние значения за период экспозиции, и в итоге получалась гистограмма.

Для определения корректирующих поправок была построена таблица, в которую для каждого датчика «Пилле» заносилось число считываний в пульте (в основном 16 для дежурного датчика и по 1 для остальных датчиков). На каждый день определялась сумма считываний для каждого датчика и общая сумма считываний на пульте. Для определения N_0 в формулах (2, 3) была построена зависимость отношения показаний пульта к результатам измерений среднесуточной мощности поглощенной дозы другими средствами радиационного контроля (P-16 [2], DB8 [3]). Аппроксимируя такие отношения экспоненциальной зависимостью, получили, что значения N_o меняются от 95 000 до 150 000. Для дальнейших исследований было выбрано значение $N_0 = 140\,000$.

Динамика показаний контрольных датчиков представлена на рис. 1. Нижняя кривая отражает показания датчиков «Пилле» в пульте, средняя — результат коррекции по каждому датчику (по формула (2), верхняя — по сумме всех датчиков (формула (3). В верхней части рисунка обозначены номера датчиков «Пилле», использованных в качестве дежурного датчика. Вертикальными линиями обозначены границы периодов использования отдельных датчиков. Из анализа рис. 1 видно, что после замены дежурного датчика в показаниях заметны скачки. Самый большой скачок произошел после замены пульта в 2018 г.

Поскольку из анализа рис. 1 трудно определить, какая коррекция ближе к истине, на рис. 2 представлено сравнение скорректированных показаний пульта «Пилле» по формуле (3) с результатами измерений радиометром P-16 и измерениями датчиком «Пилле», размещенном на потолочной панели N° 327 в рабочем отсеке большого диаметра.

Другой вариант проверки динамики показаний пульта «Пилле» связан со сравнением экспериментальных результатов с результатами расчетов. В работе [4] представлена модель защищенности обитаемых отсеков СМ МКС для оценки радиационной опасности. В соответствии с этой моделью были рассчитаны функции экранированности датчиков «Пилле» при их размещении на панелях № 327 и 121. 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.

На рис. 3 представлены функции экранированности датчиков «Пилле» на панели № 121 (напольная панель, на которой размещен пульт «Пилле») и на панели № 327 (потолочная панель, для которой получен наиболее длинный ряд наблюдений).

На рис. 4 представлено сравнение результатов расчетов среднесуточной мощности поглощенной

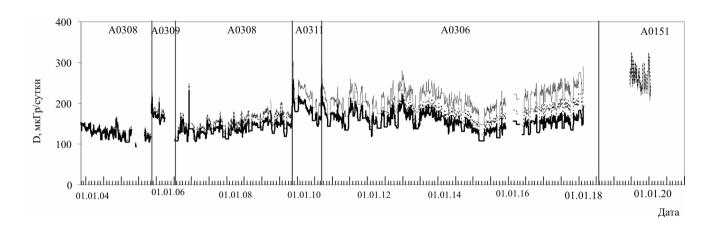


Рис. 1. Динамика показаний контрольных датчиков в пульте «Пилле» и варианты их коррекции. Жирная кривая – исходные показания датчиков «Пилле»; точечная кривая – результат коррекции показаний по каждому датчику; тонкая кривая – результат коррекции показаний по пульту

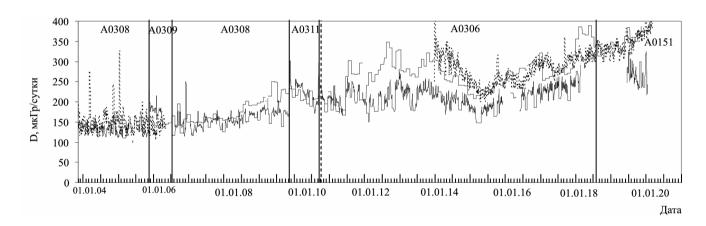


Рис. 2. Сравнение динамики среднесуточной мощности поглощенной дозы, определенной различными способами. Жирная кривая – результат коррекции показаний датчиков «Пилле» по пульту; точечная кривая – результаты измерений радиометром Р-16; тонкая кривая – результаты измерений датчиком «Пилле», размещенным на панели № 327

дозы и скорректированных показаний дежурного датчика «Пилле».

Из анализа данных, представленных на рис. 4, видно, что в экспериментальных данных отсутствуют проявления мощности поглощенной дозы, соответствующие солнечным протонным событиям (СПС). За рассматриваемый период произошли 8 солнечных протонных событий с потоком протонов выше 10^8 протон/см² с энергиями больше 30 МэВ. К сожалению, только 5 СПС попали в периоды автоматической регистрации поглощенной дозы. В табл. 1 представлены основные параметры СПС и результаты измерений и расчетов. В первой строке даны результаты накануне СПС, во второй – в первые сутки СПС, в третьей – после СПС.

Из анализа данных табл. 1 следует, что датчики «Пилле» не являются хорошим инструментом для регистрации СПС. Тем не менее в

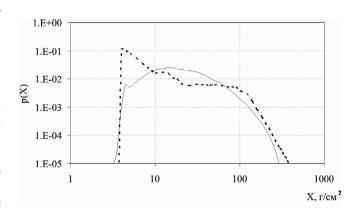


Рис. 3. Функции экранированности датчиков «Пилле», размещенных на панели N° 121 (сплошная жирная кривая) и на панели N° 327 (пунктирная жирная кривая)

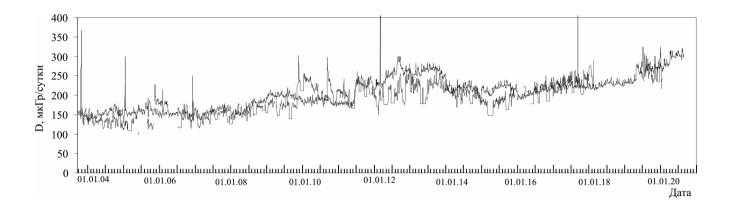


Рис. 4. Сравнение измеренной (жирная кривая) и расчетной (тонкая кривая) среднесуточной мощности поглощенной дозы на панели № 121 СМ МКС

период прохождения на орбиту протонов от СПС за 16.01.2005 г. и 20.01.2005 г. космонавты использовали 2 датчика «Пилле» (А0309 и А0310) для контроля индивидуальных поглощенных доз. Результаты дозиметрического контроля представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2 можно определить дополнительную поглощенную дозу, обусловленную протонами СПС. Небольшая разница в показаниях 2 датчиков объясняется просто разной циклограммой 2 космонавтов (в одно и то же время суток они могут находиться в разных отсеках станции). В дальнейшем такая методика радиационного контроля для космонавтов не применялась.

Сравнивая данные табл. 1 и 2 для СПС от 20.01.2005 г., отсутствие дополнительного вклада от протонов СПС в дежурном датчике (см. табл. 1) можно объяснить тем, что космонавты именно в эти дни могли разместить на полу приборы для выполнения какого-нибудь эксперимента, и эти приборы дополнительно экранировали пульт «Пилле». По такой причине контроль радиационной обстановки в основном проводился на основе измерений датчика, размещенного на потолке.

На рис. 5 представлено сравнение результатов расчетов среднесуточной мощности поглощенной дозы и результатов измерений датчиком «Пилле» на панели № 327.

Измерения на панели № 327 проводились в среднем по 30 сут (от 8 до 48). Расчеты проводились на каждый день, а потом определялись средние

значения за период экспозиции датчика «Пилле» на панели № 327. Как видно из анализа рис. 5, согласие результатов расчетов и эксперимента вполне удовлетворительное и может служить основанием для аналогичного утверждения в отношении дежурного датчика (см. рис. 4).

Таблица 1

Характеристики СПС и поглощенных доз
в датчике пульта Пилле

Дата	Jp (>30)	D, мкГр/сут, эксперимент	D, мкГр/сут, расчет
15.01.2005		125	156
16.01.2005	6,76E + 08	125	160
17.01.2005		123	225
19.01.2005		126	164
20.01.2005	3,81E + 08	133	299
21.01.2005		130	180
07.09.2005		133	163
08.09.2005	2,86E + 08	139	176
09.09.2005		142	194
06.01.2014		221	216
07.01.2014	1,72E + 08	221	221
08.01.2014		223	211
09.09.2017		232	235
10.09.2017	5,49E + 08	236	457
11.09.2017		248	262

Таблица 2

Дозы (в мкГр) у космонавтов во время серии СПС в январе 2005 г.

Лотимии Пиппо	Дата						
Датчики Пилле	18.01.2005	19.01.2005	20.01.2005	21.01.2005	22.01.2005		
A0309	260	149	142	272	148		
A0310	322	149	151	269	144		

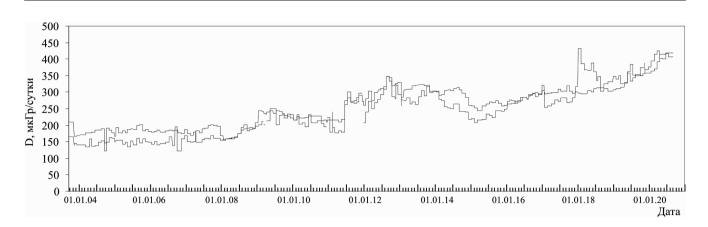


Рис. 5. Сравнение измеренной (жирная кривая) и расчетной (тонкая кривая) среднесуточной мощности поглощенной дозы на панели № 327 СМ МКС

Выводы

- 1. Основная причина снижения показаний датчиков «Пилле» за длительный период эксплуатации на МКС связана с постепенной потерей чувствительности пульта, возможно в фотоэлектронном умножителе.
- 2. Проверить величину нормировочной константы (N_0), определяющей количество считываний, когда суточная мощность поглощенной дозы изменится в е раз, можно в наземных условиях. Если изменить интервал считывания показаний дежурного датчика до 10 мин и поставить перед датчиком у-источник, то за 16 мес можно набрать 70 000 измерений и с большой уверенностью определить N_0 .

Работа выполнена в рамках плана фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИМБП РАН по теме № 65.2.

Список литературы

- 1. Deme S., Apathy I., Hejja I. et al. Extra dose due to extravehicular activity during the NASA-4 mission measured an on-board TLD system // Rad. Prot. Dos. 1999. V. 85 (1–4). P. 121–124.
- 2. Юрятин Е.И., Шумшуров В.И., Фоминых В.А., Тельцов М.В. Исследования дозиметрических характеристик ионизационной камеры с электростатическим реле // Измерительная техника. 1979. № 3. С. 48.

Yuryatin E.I., Shamshurov V.I., Fominykh V.A., Teltsov M.V. Investigation of dosimetric characteristics of an ionization chamber with an electrostatic relay // Izmeritel'naya tekhnika. 1979. \mathbb{N}° 3. P. 48.

3. Модель космоса: Науч.-информ. изд.: В 2 т. Т. 1: Физические условия в космическом пространстве / М.И. Панасюк, Л.С. Новиков, ред. М., 2007.

Model of space: Scientific and informational publication: In 2 v. V. 1: Physical conditions in space. / M.I. Panasyuk, L.S. Novikov, eds. Moscow, 2007.

4. *Митрикас В.Г.* Модель защищенности обитаемых отсеков служебного модуля Международной космической станции для оценки радиационной опасности // Авиакосм. и экол. мед. 2006. Т. 38. № 3. С. 41–47.

Mitrikas V.G. A model of protectability of the ISS service module habitable compartments for radiation risk assessment // Aviakosmicheskaya i ecologicheskaya meditsina. 2004. V. 38. № 3. P. 41–47.

Поступила 01.10.2020

LONG-TERM OPERATION OF DOSIMETRY FACILITY «PILLE» ONBOARD THE ISS

Mitrikas V.G., Khorosheva E.G.

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

Malfunctioning of the reader is likely to be the reason for low radiation doses measured by the Pille dosimeters over the more than 20 years of ISS.

Rectified measurements of the average daily absorbed dose rate agreed satisfactorily with readings of the other onboard tools of radiation monitoring.

Key words: space radiation, average daily absorbed dose rate.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 86–90. УДК 629.7.048

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННЫХ ЗАТРАТ НА РАЗРАБОТКУ И ИСПЫТАНИЯ ВЫСОКОНАДЕЖНЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПОЛЕТОВ В ДАЛЬНИЙ КОСМОС С УЧЕТОМ ОТКАЗОВ ПО ОБЩИМ ПРИЧИНАМ

Кудрявцева Н.С., Сорокин А.Е.

Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)

E-mail: kudryavtsevans@mai.ru

Проведена предварительная оценка комбинированных затрат на разработку и испытания надежности систем жизнеобеспечения (СЖО) космических аппаратов для межпланетных полетов продолжительностью 1000 сут с вероятностью потери экипажа равной 0,001 при отказах в СЖО.

Рассмотрены 3 типовых варианта базовых физико-химических СЖО: комбинированная, частично и максимально замкнутые — разрабатываемые и используемые в российском сегменте Международной космической станции (РС МКС). Комбинированные затраты при испытаниях на надежность по упрощенной методике превышают затраты на разработку всех 3 базовых вариантов СЖО в 5 раз.

На основе параметрической модели бета-фактора проведен анализ надежности СЖО с учетом зависимых отказов по общей причине (ООП), при которых многократное резервирование теряет способность обеспечить сверхвысокую надежность СЖО. Показано, что обеспечить требуемую высокую надежность СЖО с учетом ООП возможно на основе принципа диверсификации за счет многократного диверсного резервирования базовых вариантов СЖО. Проведена оценка комбинированных затрат на СЖО с учетом ООП, которые возрастают примерно вдвое по сравнению с традиционным подходом, когда рассматриваются только независимые отказы. Предложен способ снижения комбинированных затрат примерно на 30 % за счет применения раздельного диверсного ненагруженного резервирования базовых регенерационных подсистем СЖО при равенстве стоимости их разработки и испытаний на надежность.

Ключевые слова: система жизнеобеспечения, вероятность потери экипажа, комбинированные затраты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. T. 55. № 2. C. 91–98.

DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-2-91-98

При выборе варианта системы жизнеобеспечения (СЖО) для долговременных межпланетных полетов, как правило, анализируются суммарная эквивалентная масса, надежность и иногда затраты на разработку СЖО [1–5]. Однако для высоконадежных систем, к которым относится СЖО, на

длительный срок безотказного функционирования требуется проведение испытаний на надежность, затраты на которые соизмеримы или даже превышают затраты на разработку этих систем [6].

Надежность СЖО определяется вероятностью потери экипажа, которая не должна превышать 0,001 за все время полета [7] по причинам отказов в подсистемах регенерации СЖО, приводящих к увеличению концентрации углекислого газа и (или) прекращению выработки кислорода в гермообъеме, а также отсутствию питьевой воды. При этом надежность СЖО оценивается и анализируется при условии, что все отказы резервных систем являются независимыми отказами.

Опыт освоения космоса и накопленные данные по авариям показывают, что для СЖО космических аппаратов (КА) характерны не только независимые отказы, но и зависимые отказы по общей причине (ООП). Они являются следствием ошибок при проектировании, изготовлении и эксплуатации СЖО или непрогнозируемых экстремальных внешних воздействий [8, 9]. В ряде работ [6, 8, 10] проанализирована надежность СЖО КА с учетом ООП и проведена оценка затрат на разработку и испытания СЖО, разработанных в США и используемых на Международной космической станции (МКС).

В данной статье ставится и решается задача по предварительной оценке надежности СЖО с учетом ООП и комбинированных затрат на разработку и испытания на надежность регенерационных СЖО, используемых в российском сегменте МКС, для долговременных полетов в дальний космос. Применен принцип диверсификации принципов устройства и методов работы подсистем СЖО для снижения вероятности ООП и проведено сравнение различных способов повышения надежности и снижения комбинированных затрат за счет диверсного резервирования. Рассматриваются 3 типовых варианта физико-химических регенерационных СЖО: комбинированная, частично и максимально замкнутые, которые должны иметь вероятность отказов не более $F_m = 0,001$ в течение 1000 сут автономного полета [5, 11].

Оценка стоимости испытаний СЖО на надежность

Способы повышения надежности регенерационных СЖО за счет многократного резервирования верны, если вероятности отказов $F_{0,i}$, i=1,2,3 базовых вариантов СЖО за T=1000 сут полета определены точно. Ошибка в оценке $F_{0,i}$ приводит к ошибке в оценке надежности СЖО с кратностью резервирования N_i . В случае если вероятности отказов определены с ошибкой, и реальные вероятности равны $\delta F_{0,i}$, $\delta > 1$ — коэффициент ошибки, то ошибка в оценке вероятности отказа СЖО с N_i -кратным ненагруженным резервом составляет δ^{Ni} . Эта ошибка, в свою очередь, может привести к необходимости увеличения кратности резервирования N_i .

Для того чтобы правильно измерить вероятности отказов СЖО за T=1000 сут полета, необходимо определить, какое количество систем надо поставить на испытания и какой период времени проводить испытания. Принимаем следующие допущения:

- 1. Испытания являются статистически независимыми.
 - 2. Отказавшие системы не заменяются новыми.
- 3. Наблюдения за отказами производятся непрерывно, в результате чего отказы обнаруживаются в моменты их возникновения.
- 4. Известно заранее, что закон распределения времени безотказной работы СЖО *i*-го варианта экспоненциальный и вероятность отказов выражается в виде

$$F_i(t) = 1 - e xp(-\lambda_i t)$$
; $i = 1,2,3$.

5. Значения интенсивностей отказов λ_i имеют постоянные значения, так как период наработки уже закончен, а отказы вследствие старения не учитываются.

Тогда нам понадобится одноступенчатый план испытаний, когда наблюдения ведутся одновременно за M_i испытуемыми базовыми СЖО i-го варианта до момента времени T=1000 сут [12, 13].

Для оценки значения частоты отказов і-го варианта СЖО λ_i и необходимого числа испытываемых систем M_i воспользуемся методом максимального правдоподобия для экспоненциального закона распределения [14]. Обозначим через $d_i(t)$ число отказавших систем к моменту t. Тогда $M_i(t) = M_i - d_i(t) -$ число систем, работающих безотказно до момента t. Суммарное время S(t), в течение которого работали все системы i-го варианта или суммарное время наработки, вычисляется из следующей зависимости:

$$S_i(t) = \int_0^t M_i(s) ds = \sum_{i=1}^{d_i(t)} t_i + M_i(t)t.$$

Достаточными статистиками для оценки частоты отказов λ_i будут $d_i(t)$ и $S_i(t)$. Воспользуемся оценкой максимального правдоподобия, которая часто используется на практике:

$$\hat{\lambda}_i = \frac{d_i(T)}{\left\lceil M_i - \frac{d_i(T)}{2} \right\rceil T}.$$

Данная оценка применима при $d_i(T) \ge 10$ и $d_i(T)/M_i \le 0,1$.

Отсюда следует, что за время проведения испытаний T=1000 сут должно отказать, по крайней мере, 10 систем, а минимальное требуемое число СЖО любого варианта для проведения испытаний M=100.

Для того чтобы снизить число M_i , надо пропорционально увеличить время T проведения испытаний. И наоборот, чтобы снизить T, надо увеличить M_i . И то и другое практически трудно осуществимо, так как требует больших материальных затрат.

На ранних стадиях создания высоконадежных СЖО для приближенной оценки вероятности отказов F_0 базовой СЖО можно перейти к упрощенной методике испытаний с уменьшением числа испытываемых систем [6]. Предположим, что мы испытываем одновременно M систем в течение T=1000 сут и ни одна из этих систем не отказывает. Это означает, что вероятность, что M систем с вероятностью отказа каждой F_0 откажут за T сут, будет меньше, чем 0,5, т.е. $MF_0<0,5$.

Из этого условия следует, что требуемое количество систем для i-го базового варианта СЖО равно $M_1=2;\ M_2=1;\ M_3=1$ при рассчитанных нами в работе [15] значениях вероятностей отказов по независимым причинам базовых вариантов СЖО: $F_{01}=0,278;\ F_{02}=0,7;\ F_{03}=0,836.$

Понятно, что, если мы далее пойдем по пути усовершенствования базовых вариантов СЖО и снижения их вероятности отказов за T=1000 сут до значений $F_0=\{0,001;\,0,01;\,0,1;\,0,25\}$, нам потребуется на проведение их упрощенных испытаний на надежность $M=\{500;\,50;\,5;\,2\}$ систем соответственно. Это еще раз подтверждает, что способ повышения надежности СЖО за счет усовершенствования базовых вариантов регенерационных СЖО требует чрезмерно больших стоимостных затрат не только на разработку, но и на испытания на надежность этих систем [15].

Оценка комбинированных затрат на разработку и испытания высоконадежных СЖО

Сначала рассмотрим комбинированные затраты на разработку 3 вариантов регенерационных СЖО с вероятностью отказов за T=1000 сут, равной $F_m=0{,}001$ за счет общего ненагруженного

резервирования базовых вариантов СЖО и проведения их испытаний на надежность по упрощенной методике. В этом случае комбинированные затраты $(C_{5,j})^{(1)}$ имеют выражение

$$(C_{\Sigma_i})^{(1)} = (N_i + M_i)C_{0i}; i = 1,2,3,$$

где N_i — кратность общего ненагруженного резервирования; M_i — требуемое количество испытываемых систем; C_{0i} — стоимость разработки базовой СЖО i-го варианта.

Далее рассмотрим комбинированные затраты на разработку 3 вариантов регенерационных СЖО с вероятностью отказов за T=1000 сут, равной $F_m=0,001$ за счет раздельного ненагруженного n_i -кратного резервирования подсистем регенерации базовых вариантов СЖО и проведения их испытаний на надежность по упрощенной методике. Комбинированные затраты $(C_{s_i})^{(2)}$ имеют выражение

$$(C_{\Sigma_i})^{(2)} = (n_i + M_i)C_{0i}; i = 1,2,3,$$

Используя результаты расчетов N_i , M_i , n_i , проведенные в работе [15], получаем значения комбинированных затрат для 2 способов резервирования, показанные в табл. 1.

В результате следует признать, что минимальные комбинированные затраты на разработку и испытания на надежность регенерационных СЖО с вероятностью отказов $F_m = 0,001$ за T = 1000 сут автономного полета имеют место при раздельном ненагруженном резервировании базовых подсистем регенерационных СЖО всех 3 вариантов.

Оценка комбинированных затрат на разработку и испытания высоконадежных СЖО с учетом ООП

Полученные выше результаты, а также результаты анализа массоэнергетических, надежностных и стоимостных характеристик СЖО [5, 15] верны при условии, что все отказы резервных систем являются независимыми отказами. Поэтому с помощью многократного резервирования можно обеспечить требуемую высокую надежность

СЖО для долговременных межпланетных полетов [1, 2, 5].

Практика эксплуатации сложных систем «человек - техника - окружающая среда», к которым относится СЖО КА, показывает, что для них характерны не только независимые отказы, но и зависимые ООП, обусловленные возникновением событий, являющихся следствием ошибок человека при проектировании, изготовлении и эксплуатации резервируемых систем или неблагоприятных экстремальных воздействий окружающей среды. Отказы по общей причине приводят к одновременному отказу всех резервных систем. К настоящему времени накоплены статистические данные по ООП для атомных электростанций (АЭС), нефтяных платформ, космических аппаратов, СЖО КА и других сложных систем [8, 9]. Классическими примерами ООП являются авария на АЭС «Фукусима-1», пожар на стартовом комплексе КА «Аполлон-1», взрыв КА «Челленджер» в начале полета, взрыв бака хранения кислорода и выход из строя систем энергоснабжения и жизнеобеспечения на орбите Луны в КА «Аполлон-13».

В период после аварии с КА «Челленджер» были проанализированы и идентифицированы все ООП на всех КА по космической программе «Спейс шаттл» [10]. Из 473 зарегистрированных отказов 11 % были отнесены к ООП, и 14 % из них относятся к ООП, связанным с жизнеобеспечением экипажа.

Многофакторность и непредсказуемость событий, приводящих к ООП, определяют принципиальную невозможность разработки для каждого из них отдельной модели расчета надежности системы. Поэтому, для моделирования ООП принято использовать стохастические параметрические модели.

Моделирование отказов по общей причине для СЖО

Для оценки вероятностей ООП могут быть использованы параметрические модели бета-фактора, альфа-фактора, множественных греческих букв, базового параметра, биномиальной частоты отказов [8, 9, 16]. Наиболее подходящей моделью для оценки вероятности отказа СЖО КА по общей причине является модель бета-фактора, так как она наиболее простая, универсальная, корректная

 Таблица 1

 Комбинированные затраты на разработку и испытания высоконадежных СЖО при общем

Νō	Варианты СЖО	N _i	M _i	n _i	$\left(C_{\Sigma_i}\right)^{(1)}$	$\left(C_{\Sigma_i}\right)^{(2)}$
1	Комбинированная	4	2	3	6 C ₀₁	5 C ₀₁
2	Частично замкнутая	6	1	4	7 C ₀₂	5 C ₀₂
3	Максимально замкнутая	6	1	4	7 C ₀₃	5 C ₀₃

и раздельном ненагруженном резервировании базовых вариантов СЖО

и не требует большого количества данных по различным ООП для СЖО, которых еще просто нет для полетов в дальний космос. Целесообразность и корректность применения модели бета-фактора в таких условиях подтверждаются в работах ряда авторов [6, 8–10, 16].

В основе эмпирической модели бета-фактора лежат следующие допущения:

- 1. Отказы СЖО по независимой причине и общей причине независимые, и тогда полная вероятность отказа системы F равна сумме вероятностей отказа по независимой причине F^{IN} и ОПП F^{CCF} : $F = F^{IN} + F^{CCF}$. Такое допущение правомочно при условии, что система имеет очень высокую надежность [10], что справедливо для СЖО КА для межпланетных полетов.
- 2. Параметр β равен отношению вероятности отказа системы по общей причине к полной вероятности ее отказа:

$$\beta = F^{CCF} / F.$$

$$F^{CCF} = \beta F; F^{IN} = (1 - \beta) F.$$

- 3. Если случился ООП в какой-либо из резервных систем на любом этапе функционирования, то вся система с многократным резервом выходит из строя.
- 4. Допущения при расчете вероятности отказа по независимой причине традиционные: пребывание резервной системы в нерабочем состоянии не изменяет ее надежность в рабочем состоянии; время замены отказавшей системы на резервную практически равно нулю; переключающие устройства абсолютно надежные.

Сложность данной модели заключается в выборе значения β . Известны статистические данные по значениям β в различных областях техники [9, 10, 16]: для АЭС β = [0,03, ..., 0,22] при среднем значении, равном 0,1; для систем безопасности в разных объектах β = [0,001, ..., 0,25]; для СЖО КА по программе «Спейс шаттл» β = [0,1, ..., 0,14].

В отечественной литературе данные по оценке значения β для космических СЖО отсутствуют, поэтому воспользуемся оценкой $\beta=0.1$ для СЖО КА, рекомендуемой в работах американских авторов [8, 10, 16].

Отметим, что основной недостаток модели бета-фактора заключается в излишнем консерватизме при оценке надежности многократно резервируемых систем.

Оценка надежности СЖО с учетом ООП

Рассматриваем 3 типовые варианта базовых регенерационных СЖО, для которых вероятности отказа по независимым причинам $F_{0i}^{\ \ IN}$, i=1,2,3 приведены в разделе «Оценка стоимости испытаний СЖО на надежность». С учетом зависимостей (1)

получаем, что их полные базовые вероятности отказа по всем причинам с учетом ООП, при среднем значении $\beta=0,01$, становятся равными $F_{01}=0,309$; $F_{02}=0,778$; $F_{01}=0,929$. Проанализируем, можно ли путем N-кратного ненагруженного резервирования обеспечить требуемую вероятность отказа $F_m=0,001$ за T=1000 сут для этих СЖО.

При N=2 полная вероятность отказа системы F является суммой независимых вероятностей следующих событий: отказ 2 систем по независимым причинам: отказ первой системы по независимой причине и отказ второй системы по общей причине; отказ первой системы по общей причине:

$$F = \frac{(1-\beta)^2 (F_0)^2}{2!} + \frac{(1-\beta)(F_0)^2 \beta F_0}{2!} + \beta F_0.$$

Здесь F_0 означает полную вероятность отказа одной базовой системы.

При N=3 полная вероятность отказа системы является суммой независимых вероятностей следующих событий: отказ 3 систем по независимым причинам; отказ первой и второй систем по независимым причинам и отказ третьей системы по общей причине; отказ первой системы по независимой причине и отказ второй системы по общей причине; отказ первой системы по общей причине:

$$F = \frac{(1-\beta)^3 (F_0)^3}{3!} + \frac{(1-\beta)^2 (F_0)^2 \beta F_0}{3!} + \frac{(1-\beta)F_0 \beta F_0}{2!} + \beta F_0.$$
 (1)

Рассуждая аналогично, получаем, что при кратности резервирования, равной N, полная вероятность отказа выражается в виде

$$F = \frac{(1-\beta)^{N}(F_{0})^{N}}{N!} + \frac{(1-\beta)^{N-1}(F_{0})^{N-1}\beta F_{0}}{N!} + \frac{(1-\beta)F_{0}\beta F_{0}}{2!} + \frac{(1-\beta)^{2}(F_{0})^{2}\beta F_{0}}{3!} + \frac{(1-\beta)^{2}(F_{0})^{2}\beta F_{0}}{3!} + \frac{(1-\beta)^{2}(F_{0})^{2}\beta F_{0}}{4!} + \dots + \frac{(1-\beta)^{N-2}(F_{0})^{N-2}\beta F_{0}}{(N-1)!} + \beta F_{0}.$$
 (2)

Из выражения (2) следует, что при любой кратности резервирования N полная вероятность отказа по всем причинам всегда больше, чем требуемая: $\beta F_0 >> F_m$ в 30–90 раз. Отсюда следует, что при наличии ООП многократное резервирование теряет

свою способность обеспечивать требуемую сверхвысокую надежность СЖО КА для долговременных космических полетов.

Метод обеспечения высокой надежности СЖО с учетом ООП

Исходя из причин возникновения ООП, основной метод снижения вероятности ООП базируется на принципе разнообразия или диверсификации [6, 8, 17]. Согласно этому принципу, в качестве резервных к СЖО выбираются так называемые диверсные системы жизнеобеспечения, основанные на различных принципах, методах, подсистемах и агрегатах регенерации продуктов жизнедеятельности экипажа, хотя на борту КА они выполняют одни и те же функции. Рекомендуется, чтобы диверсные СЖО разрабатывались разными группами специалистов на различных предприятиях под разным руководством и, возможно, в разных странах. Разработка и испытания диверсных СЖО потребуют длительного времени и больших материальных затрат, зато позволит обеспечить за счет многократного резервирования требуемую высокую надежность СЖО КА для межпланетных полетов.

Проводим оценку вероятности отказа системы жизнеобеспечения с учетом ООП при диверсном резервировании для 3 базовых вариантов СЖО по следующей формуле

$$F_i = \frac{F_{0i1} \cdot F_{0i1} \cdot \dots \cdot F_{0iN_i}}{N_i!},\tag{3}$$

где F_i — вероятность отказа i-го варианта СЖО с N_i -кратным диверсным резервированием; i=1,2,3; F_{0ij} — полные базовые вероятности отказов по всем причинам j-й диверсной системы i-го варианта СЖО; $j=1,...,N_i$.

Для упрощения расчетов предполагаем, что вероятности отказов всех диверсных систем *i*-го варианта СЖО равны, т.е. $F_{0i1} = F_{0i2} = F_{0iNi} = F_{0i}$. Тогда формула (3) выражается в виде

$$F_i = \frac{(F_{0i})^{N_i}}{N_i!}.$$

Результаты расчетов при требуемой кратности ненагруженного диверсного резервирования Ni для обеспечения заданной вероятности отказов $F_m \leq 0,001$ при времени полета T=1000 сут для 3 базовых вариантов СЖО представлены в табл. 2.

Отметим, что вероятности отказов СЖО F_i , приведенные в правом столбце, являются нижней границей для других случаев, когда все F_{0ii} – различные.

Дополнительно в работе проведен анализ влияния значений β на кратность резервирования N, базовых СЖО. Для каждого базового варианта СЖО с учетом (1) и (3) из условия обеспечения требуемой надежности решается следующая система неравенств:

$$\begin{cases} F_i = \frac{(F_{0i}^{IN})^{N_i}}{(1 - \beta)^{N_i} N_i!} \le 0,001; \\ \frac{F_{0i}^{IN}}{(1 - \beta)} \le 1; \end{cases}$$

где F_{0i}^{IN} — вероятность отказа i-го базового варианта СЖО по независимой причине, $i=1,\,2,\,3;\,$ их значения приведены в разделе «Оценка стоимости испытаний СЖО на надежность».

В результате получаем, что приведенные в табл. 2 кратности резервирования N_i остаются без изменения для комбинированной СЖО при $0,001 \le \beta \le 0,29$; для частично замкнутой СЖО при $0,001 \le \beta \le 0,26$; для максимально замкнутой СЖО при $0,001 \le \beta \le 0,14$.

Комбинированные затраты на разработку и испытания СЖО с учетом ООП

Предполагаем, что требуемая вероятность отказа всех трех базовых регенерационных СЖО $F_i \leq 0,001,\ i=1,2,3,$ обеспечивается путем N_i -кратного ненагруженного резервирования диверсными системами с одинаковыми вероятностями отказов $F_{0ij} = F_{0i},\ j=1,...,N_i$. Считаем, что стоимости разработки и испытаний на надежность всех диверсных систем равны. Для проведения испытаний по упрощенной методике каждой из N_i диверсных систем требуется M_i одинаковых систем. Тогда комбинированные затраты на разработку и испытания 3 вариантов регенерационных СЖО с вероятностью отказов $F_m \leq 0,001$ за T=1000 сут за счет общего ненагруженного диверсного резервирования базовых СЖО выражаются в виде

$$(C_{\Sigma_i})^{(1)} = (N_i + M_i N_i) C_{0i}; i = 1,2,3,$$

где C_{0i} – стоимость разработки базовой СЖО i-го варианта, а при раздельном n_i -кратном диверсном резервировании подсистем СЖО

$$(C_{\Sigma_i})^{(2)} = (n_i + M_i n_i) C_{0i}; i = 1,2,3.$$

Результаты расчетов комбинированных затрат представлены в табл. 3.

Таким образом, диверсификация СЖО позволяет обеспечить требуемую высокую надежность p=0,999 за T=1000 сут полета с учетом ООП за счет многократного резервирования, но потребуется разработка дополнительно в 1,5-2 раза

Результаты ненагруженного диверсного резервирования базовых СЖО

Nō	Варианты СЖО	β_{i}	F _{0i}	N _i	F _i
1	Комбинированная	0,1	0,309	4	0,00038
2	Частично замкнутая	0,1	0,778	6	0,000308
3	Максимально замкнутая	0,1	0,929	6	0,00089

Таблица 3

Комбинированные затраты при общем и раздельном ненагруженном диверсном резервировании базовых вариантов СЖО

Nº	Варианты СЖО	N _i	$M_i N_i$	$(C_{\Sigma i})^{(1)}$	n _i	M _i n _i	(C _{Σi}) ⁽²⁾
1	Комбинированная	4	8	12 C ₀₁	3	6	9 C ₀₁
2	Частично замкнутая	6	6	12 C ₀₂	4	4	8 C ₀₂
3	Максимально замкнутая	6	6	12 C ₀₃	4	4	8 C ₀₃

больше систем, чем для случая учета только независимых отказов (см. табл. 1). При предположении, что стоимости разработки и испытаний на надежность всех диверсных систем равны, затраты на разработку и испытания таких СЖО возрастают примерно вдвое.

Отметим также, что раздельное диверсное ненагруженное резервирование базовых подсистем СЖО 3 вариантов позволяет уменьшить на 3–4 количество разрабатываемых систем по сравнению с общим резервированием. Это дает снижение комбинированных затрат примерно на 30 % при предположении равенства стоимости разработки и испытаний на надежность диверсных систем.

Допущение о равенстве стоимости разработки и испытаний на надежность диверсных систем для этапа предпроектных исследований является логичным и позволяет получить нижнюю границу комбинированных затрат, так как новые диверсные СЖО для длительных автономных пилотируемых полетов придется разрабатывать практически с нуля. При переходе на этап планирования долговременных автономных космических экспедиций появится возможность уточнения рассмотренных оценок.

Выводы

- 1. Проведена предварительная оценка затрат на испытания надежности 3 базовых вариантов СЖО (комбинированной, частично и максимально замкнутых СЖО) на 1000 сут полета и показано, что требуются чрезмерно большие материальные затраты, превышающие затраты на разработку базовых вариантов СЖО в 100 раз.
- 2. Проанализированы комбинированные затраты на разработку и испытания на надежность по

упрощенной методике СЖО с вероятностью отказов $F_i \leq 0,001$ на 1000 сут автономного полета. Получено, что минимальные комбинированные затраты имеют место при раздельном ненагруженном резервировании базовых подсистем регенерации СЖО: при 3-кратном резервировании для комбинированной СЖО и 4-кратном резервировании для частично и максимально замкнутых СЖО. При этом комбинированные затраты превышают затраты на разработку всех 3 базовых вариантов СЖО в 5 раз.

- 3. Проведена оценка надежности базовых вариантов СЖО с учетом ООП на основе параметрической модели бета-фактора. Подтверждено, что при наличии ООП многократное резервирования теряет свою способность обеспечивать требуемую сверхвысокую надежность СЖО КА для долговременных полетов.
- 4. Показано, что диверсификация СЖО позволяет обеспечить требуемую высокую надежность на 1000 сут полета с учетом ООП за счет многократного резервирования, но потребуется разработка дополнительно в 1,5–2 раза большего количества систем, чем для случая учета только независимых отказов. При этом доказано, что раздельное диверсное ненагруженное резервирование базовых подсистем СЖО всех 3 вариантов позволяет уменьшить на 3–4 количество разрабатываемых систем по сравнению с общим резервированием. Это дает снижение комбинированных затрат на разработку и испытания СЖО примерно на 30 % при предположении равенства стоимости разработки и испытаний на надежность диверсных систем.

Список литературы

1. Романов С.Ю., Железняков А.Г., Синяк Ю.Е. и др. Проблемы жизнеобеспечения длительных космических экспедиций // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 6–1. С. 13–16.

Romanov S.Yu., Zhelezniakov A.G., Sinyak Yu.E. et al. Problems of life supports for crews on long-duration space missions // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008. V. 42. N_{2} 6–1. P. 13–16.

2. Гаврилов Л.И., Курмазенко Э.А., Томашпольский М.Ю. и др. Перспективы создания регенерационных систем обеспечения газового состава для межпланетных полетов // Там же. С. 67–69.

Gavrilov L.I., Kurmazenko E.A., Tomashpolsky M.Yu. et al. Prospect for creation of air regeneration systems for explorations missions // Ibid. P. 67–69.

3. *Климарев С.И., Синяк Ю.Е., Курмазенко Э.А.* Регенерационная система обеспечения газового состава // Там же. 2013. Т. 47. № 2. С. 37–41.

Klimarev S.I., Sinyak Yu.E., Kurmazenko E.A. Gaseous content regeneration system // Ibid. 2013. V. 47. \mathbb{N}° 2. P. 37–41.

4. Григорьев А.И., Баранов В.М., Синяк Ю.Е. и др. Медико-технологические аспекты создания систем жизнеобеспечения для освоения дальнего космоса // Там же. 2008. Т. 42. \mathbb{N} 6–1. С. 5–9.

Grigoriev A.I., Baranov V.M., Sinyak Yu.E. et al. Medicalengineering aspects of creating life support systems for remote space explorers // Ibid. 2008. V. 42. № 6–1. P. 5–9.

5. *Кудрявцева Н.С.* Анализ показателей надежности и эквивалентной массы систем жизнеобеспечения для полетов в дальний космос // Там же. 2019. Т. 53. № 3. C 5–12

Kudriavtseva N.S. Analysis of reliability and equivalent mass metrics of life support systems for deep-space missions // Ibid. 2019. V. 3. \mathbb{N}° 3. P. 5–12.

- 6. Jones H.W. Diverse redundant systems for reliable space life support // ICES-2015-47, 45th International conference on environmental systems (ICES). (12–16 July 2015, Bellevue, Washington).
- 7. Lange K.E., Anderson M.S. Reliability impacts in life support architecture and technology selection // AIAA-2012-3491, 42nd International conference on environmental systems (ICES). (15–19 July 2012, San Diego, California).
- 8. Jones H.W. Common cause failures and ultra reliability // AIAA-2012-3602, 42nd International conference on environmental systems (ICES). (15–19 July 2012, San Diego, California).
- 9. Ершов Г.А., Ермакович Ю.А., Парфентьев М.А. и др. Моделирование отказов по общей причине при проведении вероятностного анализа безопасности АЭС // Тяжелое машиностроение. 2008. № 10. С. 2–5.

Ershov G.A., Ermakovich Yu.A., Parfentiev M.A. Common cause failure modeling during a probabilistic safety analysis of nuclear power plants // Tyazheloye mashinostroeniye. 2008. № 10. P. 2–5.

- 10. Rutledge P.J., Mosleh A. Dependent-failures in spacecraft: factors, defenses, and design implications // IEEE, 1995. Proceedings annual reliability and maintainability symposium.
- 11. *Рожнов В.Ф.* Космические системы жизнеобеспечения. М., 2009.

Rozhnov V.F. Spacecraft life support systems. Moscow, 2009.

12. Межгосударственный стандарт. Надежность в технике. Состав и общие правила задания требований по надежности. ГОСТ 27.003-2016. М., 2017.

Interstate standard. Industrial product dependability. Contents and general rules for specifying dependability requirements. IES 27003:2016. Moscow, 2017.

13. Национальный стандарт Российской Федерации. Надежность в технике. Планы испытаний для контроля вероятности безотказной работы. ГОСТ Р 27.403-2009. М., 2010.

National standard. Dependability in techniques. Compliance test plants for reliability. IES 27403:2009. Moscow, 2010.

14. *Гнеденко Б.В., Беляев Ю.К., Соловьев А.Д.* Математические методы в теории надежности: Основные характеристики надежности и их статистический анализ. М., 2019.

Gnedenko B.V., Belyaev Yu.K., Soloviev A.D. Mathematical methods of reliability theory: Main characteristics of reliability and their statistical analysis. Moscow, 2010.

15. *Кудрявцева Н.С., Сорокин А.Е.* Сравнительная оценка надежности и расчет затрат при проектировании систем жизнеобеспечения для долговременных межпланетных полетов // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 2. С. 30–37.

Kudriavtseva N.S., Sorokin A.E. Comparative reliability assessment and costing of life support systems for extended interplanetary missions // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 2. Nº 3. P. 30–37.

- 16. Rasmuson D.V., Mosleh A. A brief history of commoncause failure analysis // IAEA Technical, Meeting on CCF in digital instrumentation and control systems for nuclear power plants. (20 June, 2007, Bethesda, Maryland).
- 17. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р МЭК 62340-2011. Атомные станции. Системы контроля и управления, важные для безопасности. Требования по предотвращению отказов по общей причине. М., 2012.

Russian Federation national standard. Nuclear power plants – instrumentation and control systems important to safety – requirements for coping with common cause failure (IDT). IES 62340:2011. Moscow, 2012.

Поступила 13.10.2020

PRELIMINARY ESTIMATION OF COMBINED EXPENSES ON RESEARCH AND DEVELOPMENT OF HIGH-RELIABILITY PHYSICO-CHEMICAL LIFE SUPPORT SYSTEMS FOR REMOTE SPACE MISSIONS WITH REGARD TO COMMON CAUSE FAILURES

Kudryavtseva N.S., Sorokin A.E.

Moscow Aviation Institute (National Research University)

We have made a preliminary comprehensive cost estimation for reliability of life support systems (LSS) in 1000-d remote space exploration missions with the loss-of-crew probability at 0.0001 due to failure of hybrid, partly and maximally closed-loop LSSs currently used onboard the ISS

Russian segment. Comprehensive cost of a simplified test program is 5-times higher than cost of any LSS.

A beta-factor parametric model was used to analyze LSS reliability against common cause failures (CCFs) when reiterative redundancy cannot provide superhigh reliability. It appears that the required reliability against CCFs is achievable on the diversification principle, i.e. reiterative diverse redundancy of basic LSS technologies. The estimated LSS cost is twice as much in comparison with the traditional approach that takes into account independent failures only. Diverse inherent cold redundancy can reduce the cost about 30 % provided that R&D expenses on regenerative subsystems are equal.

Key words: life support system, loss-of-crew probability, comprehensive costs.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2021. V. 55. № 4. P. 91–98.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет с юбилейными датами сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН:

Алферову Ирину Владимировну

Бобкову Наталью Анатольевну

Бойко Александра Евгеньевича

Быканову Светлану Викторовну

Воронину Надежду Николаевну

Горбачеву Светлану Алексеевну

Демина Артема Валерьевича

Дроздова Валерия Ефимовича

Карсанову Светлану Казбековну

Кремневу Ларису Александровну

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!



Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем РАН



Сборник

«Медико-биологические эксперименты на борту российского сегмента Международной космической станции»

В сборнике представлены разработки и исследования Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук, реализованные на Международной космической станции. Многие из данных разработок носят прикладной характер и используются в интересах здравоохранения.

По вопросам приобретения книги обращаться:



<u>ГНЦ РФ – ИМБП РАН</u> тел. +7(499)195-65-12, E-mail: arhiv@imbp.ru



Урал Пресс

тел. +7(499)700-05-07, доб. 3101,

Skype: olga.kakunina, E-mail: o_kakunina@ural-press.ru