

АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

AVIAKOSMICHESKAYA I EKOLOGICHESKAYA MEDITSINA

НАУЧНЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC PERIODIC JOURNAL

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Орлов О.И., д.м.н., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ардашев В.Н., д.м.н., профессор
Баранов В.М., д.м.н., профессор, академик РАН
Бубеев Ю.А., д.м.н., профессор
Буравкова Л.Б., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Бухтияров И.В., д.м.н., профессор, академик РАН
Виноградова О.Л., д.б.н., профессор – заместитель главного редактора
Дьяченко А.И., д.т.н., профессор
Ерофеева Л.М., д.б.н., профессор
Иванов И.В., д.м.н., профессор
Ильин Е.А., д.м.н., профессор
Котов О.В., к.м.н.
Красавин Е.А., к.м.н., д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН
Меденков А.А., к.психол.н., д.м.н., профессор
Синяк Ю.Е., к.х.н., д.т.н., профессор
Сорокин О.Г., к.м.н. – ответственный секретарь
Усов В.М., д.м.н., профессор
Хоменко М.Н., д.м.н., профессор
Mukai Ch., M.D., Ph.D. (Japan)
Sutton J., M.D., Ph.D. (USA)
Suchet L.G., Ph.D. (France)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1967 ГОДУ

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

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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

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

© Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, 2022
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2022

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

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

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

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

Сдано в набор 01.08.2022
Подписано в печать 00.08.2022
Формат 60 × 84 1/8
Гарнитура Tahoma
Печать офсетная
Усл. печ. л. 11,9
Тираж 170 экз
Заказ № ...

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

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Шафиркин А.В., Васин А.Л., Татаркин С.В. 5
К обоснованию коэффициентов модификации KM_b и KM_o радиационного ответа организма в ближайшем и отдаленном периодах за счет комплексного действия стрессовых факторов при длительных орбитальных и межпланетных полетах

Митрикас В.Г. Эффективные дозы российских 21
участников основных экспедиций на МКС

Ильин Л.А., Васин М.В., Ушаков И.Б. 27
Переносимость препарата Б-190 (индralина), влияние на элементы профессиональной деятельности летчиков и их устойчивость к экстремальным факторам полета

Яснецов Вик.В., Каурова Д.Е. Применение в 35
экстремальных условиях лекарственных средств на основе никотиновой кислоты и ее производных

Shafirkin A.V., Vasin A.L., Tatarkin S.V. On the subject of substantiating coefficients KM_{im} and KM_{del} characterizing modification of the organism response to radiation immediately or in delayed periods due to the combined action of the stressful factors in extended orbital and exploration missions

Mitrikas V.G. Effective radiation doses of the russian members of the main ISS missions

Ilyin L.A., Vasin M.V., Ushakov I.B. Tolerance of medicament B-190 (indralin), its effect on pilot's professional activities and resistance to extreme flight factors

Yasnetsov Vik.V., Kaurova D.E. Administration in extreme conditions of medicaments based on nicotinic acid and its derivatives

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Рожков С.В., Шарло К.А., Шенкман Б.С., 44
Мирзоев Т.М. Вклад mTORC1 и GSK-3 в регуляцию биогенеза рибосом в постуральной мышце крысы в условиях моделируемой микрогравитации

Счастливец Д.В., Котровская Т.И., 53
Колотева М.И., Глебова Т.М. Динамика биопотенциалов головного мозга у добровольцев при моделировании перегрузок на центрифуге короткого радиуса в направлении «голова-таз» (+GZ)

Кочергин А.Ю., Маркин А.А., Журавлева О.А., 59
Вострикова Л.В., Заболотская И.В., Кузичкин Д.С., Журавлева Т.В., Смирнова Т.А., Воронцов А.Л. Влияние 21-суточной антиортостатической гипокинезии на систему гемостаза здорового человека

Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Потенциал к 64
дифференцировке мезенхимальных стромальных клеток при репликативном старении

Rozhkov S.V., Sharlo K.A., Shenkman B.S., Mirzoev T.M. Contribution of mTORC1 AND GSK-3 to the regulation of ribosome biogenesis in rat postural muscle under simulated microgravity

Schastlivtseva D.V., Kotrovskaya T.I., Koloteva M.I., Glebova T.M. Dynamics of the brain potentials in volunteers for modeled head-to-pelvis G-loads (+GZ) on a short-arm human centrifuge

Kochergin A.Yu., Markin A.A., Zhuravleva O.A., Vostrikova L.V., Zabolotskaya I.V., Kuzichkin D.S., Zhuravleva T.V., Smirnova T.A., Vorontsov A.L. Influence of 21-day of head-down bed rest on the hemostasis system of a healthy human

Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B. Differentiation potential of the mesenchymal stromal cells during replicative senescence

- Белова С.П., Тыганов С.А., Шенкман Б.С. **70** Belova S.P., Tyganova S.A., Shenkman B.S.
Изменения механических свойств и миозинового
фенотипа постуральной и локомоторной мышц
после 21-суточного ограничения подвижности
Changes of mechanical properties and myosin
phenotype of postural and locomotor muscles after
21-day motor constraint
- Бычкова Т.М., Никитенко О.В., Утина Д.М., **77** Bychkova T.M., Nikitenko O.V., Utina D.M.,
Иванов А.А. Влияние длительного фракциони-
рованного γ-облучения на продолжительность
жизни мышей
Effect of long-term fractionated
γ-irradiation on mice lifespan
- Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Бетц К.В. **83** Bukhtiyarov I.V., Zibarev E.V., Betts K.V.
Эпидемиологическое исследование по анализу
смертности пилотов воздушных судов граждан-
ской авиации в Российской Федерации
Epidemiological investigation based on analysis of
mortality among civil pilots of the Russian Federation
- Лишнеvский А.Э., Иванова О.А., Иноземцев К.О., **89** Lishnevskii A.E., Ivanova O.A., Inozemtsev K.O.,
Hirn A., Apáthy I., Zabori B., Csoke A., Deme S.,
Pazmandi T., Szanto P., Карташов Д.А., Толочек Р.В.,
Карцев И.С., Шуршаков В.А. Мониторинг радиа-
ционных нагрузок и коэффициента качества иони-
зирующего космического излучения в служеб-
ном модуле МКС с использованием научной аппа-
ратуры «Тритель»
Monitoring radiation
loads and quality factor of ionizing space radiation
in the iss service module with the use of research
equipment «Tritel»
- Кудрявцева Н.С., Сорокин А.Е. **95** Kudriavtseva N.S., Sorokin A.E. Preliminary
Предварительный многокритериальный анализ струк-
туры физико-химической системы жизнеобеспе-
чения космического аппарата для полета в дальний
космос
multicriterion analysis of the structure of a physical-
chemical life support system for a remote space
mission vehicle

ОБЗОРЫ

УДК 537.591:613.693:614.7:616.1

К ОБОСНОВАНИЮ КОЭФФИЦИЕНТОВ МОДИФИКАЦИИ KM_b И KM_o РАДИАЦИОННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА В БЛИЖАЙШЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ЗА СЧЕТ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНЫХ ОРБИТАЛЬНЫХ И МЕЖПЛАНЕТНЫХ ПОЛЕТАХ

Шафиркин А.В.¹, Васин А.Л.¹, Татаркин С.В.²

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

²Международный центр устойчивого энергетического развития под эгидой ЮНЕСКО, Москва

E-mail: a.v.shafirkin@mail.ru

На основе рассмотрения большого массива экспериментальных данных по действию радиации и других физических и бытовых факторов в космических полетах проведено обоснование коэффициента модификации ближайшего радиационного ответа организма (KM_b) в отношении риска снижения работоспособности и здоровья космонавтов.

Показано, что значение KM_b находится в диапазоне 0,8–1,3. В связи с очень высокой скоростью восстановления на клеточном уровне радиочувствительных тканей: костного мозга, желудочно-кишечного тракта, эпителия хрусталика и даже нейронов коры головного мозга при протяженном воздействии протонов солнечных космических лучей – значение коэффициента KM_b может в настоящее время быть принято равным 1,0.

Представлено обоснование коэффициента модификации радиационного ответа организма (KM_o) применительно к отдаленным неблагоприятным эффектам за счет дополнительного действия на космонавтов в процессе длительных орбитальных и межпланетных полетов химического загрязнения воздушной среды и невесомости. Для установления значения коэффициента KM_o использовали расчетные значения обобщенного логарифмического показателя, позволяющего количественно оценивать напряженность работы регуляторных систем, степень снижения функциональных резервов организма при длительном действии стрессовых факторов.

Показано, что значение (KM_o) при наличии в воздушной среде пилотируемого космического аппарата (ПКА) паров ацетона, ацетальдегида и этанола на уровне предельно допустимых концентраций ($ПДК_{ПКА}$) может составить значение 1,5. С учетом представленных материалов о синергизме в действии невесомости и тяжелых ядер галактического космического излучения в отношении скорости снижения функциональных резервов организма, повышенного риска морфологических и функциональных нарушений в центральной нервной системе, повреждения сосудов, риска кардиоваскулярных заболеваний в

отдаленном периоде значение KM_o следует принять равным 2,0.

Ключевые слова: космические полеты, радиационная опасность, химическое загрязнение воздуха внутри ПКА, невесомость, сочетанное длительное действие факторов, состояние систем организма в ближайшем и отдаленном периодах, сокращение продолжительности жизни.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 5–20.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-5-20

Обоснование коэффициентов модификации KM_b и KM_o радиационного ответа организма в отношении возможных ближайших и отдаленных неблагоприятных эффектов у космонавтов за счет дополнительного действия других стрессовых факторов в процессе межпланетных космических полетов необходимо для уточнения значений обобщенных доз. Это позволит получить более точные оценки риска снижения работоспособности в процессе полетов, а также суммарного радиационного риска (СРР) в течение жизни космонавтов и возможного сокращения средней предстоящей продолжительности жизни (СППЖ). Подробно алгоритм расчета обобщенных доз и возможности для расчетов величин СРР и СППЖ для космонавтов представлен в работах [1, 2] и в нормативных документах по радиационной безопасности орбитальных космических полетов [3–5].

Действующие на начальной фазе освоения космоса нормативные документы регламентировали допустимые дозы для кратковременных орбитальных полетов, а также для возможных полетов на трассе Земля – Луна – Земля с общей продолжительностью до 30 сут. Они были основаны на анализе большого объема радиобиологических данных по острому облучению крупных млекопитающих в различных дозах, материалов по аварийному

облучению людей. При их разработке обобщен также большой клинический материал, касающийся осложнений при лучевой терапии [1, 2, 6–10].

В начальный период космонавтики перед осуществлением первых пилотируемых полетов основной опасностью представлялось возможное облучение протонами солнечных космических лучей (СКЛ) во время развития стохастически распределенных во времени мощных солнечных протонных событий (СПС), жестких по спектру и с большим интегральным флюенсом протонов [1, 2, 6, 7]. За предшествующие полетам 5 лет с целью обеспечения радиационной безопасности и сохранения нормальной работоспособности и жизнеспособности космонавтов в космической радиобиологии проводилось большое число экспериментальных исследований по определению возможных значений коэффициентов модификации K_M ближайших радиационных эффектов за счет предварительного действия большого числа других физических и бытовых факторов различной продолжительности, которые присущи космическим полетам. Исследования проводили на крупных млекопитающих и на большом числе мелких лабораторных животных. Рассматривали предварительное воздействие вибрации, ускорений, перегрузок, повышенной температуры, гипоксии, гипокинезии, действия физических нагрузок, электромагнитных полей (ЭМП) СВЧ-диапазона, постоянных магнитных полей. Радиационное воздействие осуществляли с помощью жесткого рентгеновского излучения или с помощью облучательных установок с источниками γ -излучения ^{137}Cs и ^{60}Co .

Наиболее изученным является сочетанное воздействие на организм ускорений (значительных перегрузок), вибрации и ионизирующего излучения. Результаты обобщены в целом ряде монографий и подробных обзоров [1, 6, 8, 10–14]. Было показано, что предварительное действие ускорения повышало радиорезистентность и увеличивало выживаемость облученных животных на 15–23 %. Анализ кривых доза – эффект позволил авторам сделать заключение об увеличении среднелетальной дозы $LD_{50/30}$ в среднем на 100 сГр (10–15 %). Близкий защитный эффект и повышение резистентности наблюдали при предварительном действии гипоксии, а также при проведении исследований на биоспутнике «Космос-690» с источником на борту [1, 6, 10, 11].

Обобщая представленные в литературе данные [1, 6, 10–14], можно сделать следующие выводы. Практически в большинстве рассмотренных экспериментальных исследований после длительного предварительного воздействия различных умеренных раздражителей отмечали повышение устойчивости организма по отношению к радиационным воздействиям в летальном диапазоне доз. Это связывалось авторами с развитием неспецифической

защитной реакции организма в ответ на предварительное воздействие. Характер изменения радиорезистентности организма к тестирующему радиационному воздействию в большинстве случаев соответствовал определенным стадиям процесса адаптации к предварительному стрессорному воздействию, развитию общего адаптационного синдрома в соответствии с концепцией Г. Селье [15].

Максимально смертность животных снижалась в абсолютном выражении на 20–75 %. Отмечалась меньшая глубина поражения кроветворной ткани и большая скорость восстановления числа лейкоцитов в периферической крови. Следует подчеркнуть, что смещение кривых доза – эффект во всех рассмотренных случаях не превышало 100–150 сГр (или 10–17 %). Эффективность комбинированного действия нерадиационных факторов и ионизирующего излучения по отношению к действию только радиации в этих случаях была меньше 1,0, и значение коэффициента модификации K_M составляло 0,85–0,9.

Когда рассмотренные физические факторы умеренной интенсивности действовали непродолжительное время, незадолго до радиационного воздействия, и в случае, когда облучение приходилось на стадию тревоги (концепция Селье [15]), отмечали эффект усиления поражения организма после облучения, однако он не был выражен сильно. Смертность животных увеличивалась не более чем на 20–30 %, а смещение кривых доза-эффект по дозе не превышало 10 %.

Как правило, при предварительном действии различных физических факторов умеренной интенсивности в большинстве случаев имеет место ослабление радиационного ответа организма. Лишь в случае предварительного действия гипертермии, чрезмерной физической нагрузки, жесткой гипокинезии последующее облучение, наоборот, приводит к синергическому эффекту и глубина радиационного поражения увеличивается. Значение коэффициента модификации K_M при относительно равномерном облучении может в этом случае составить 1,3. При действии нерадиационных факторов после ионизирующего излучения, особенно в период разгара лучевой болезни, тяжесть радиационного поражения также увеличивалась: замедлялось начало пострadiационного восстановления показателей в системе кроветворения, снижалась скорость восстановления, увеличивалась вероятность гибели организма. Коэффициент модификации по дозе в этом случае также может составить значения от 1,2 до 1,3.

На основе рассмотренных данных можно сделать заключение, что коэффициент модификации K_M находится в диапазоне 0,85–1,3, а усиливающее модифицирующее действие ряда из рассмотренных факторов не превышает по дозе 30 %.

Проведенный в работах [1, 2, 6, 8–11] анализ ближайших эффектов воздействия протонов высоких энергий в диапазоне 25–730 МэВ на тканевом, органном и организменном уровнях показал, что они по своей эффективности как в отношении ближайших, так и отдаленных эффектов практически эквивалентны действию γ -излучения так, что значения коэффициентов относительной биологической эффективности (ОБЭ) для них равно 1,0. Это означает, что в отношении протонов можно с успехом применить данные, которые в радиобиологической литературе получены в отношении эффектов γ -облучения. Как показано в работах [1, 2, 6], при снижении мощности дозы протяженного облучения ниже 40 Гр/сут для кроветворной системы (КТС), ниже 200 Гр/сут для кожи (КЖ) и эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеет место резко выраженное снижение биологической эффективности за счет развития быстрых восстановительных процессов на клеточном уровне и подключения через 5–10 сут дополнительно компенсаторных процессов на уровне организма. В условиях перспективных полетов вне магнитосферы Земли на Луну и к Марсу длительностью 1–2 года суммарная эффективность воздействия протонов может быть снижена в 5–10 раз. Это относится также и к эффективности протяженного воздействия протонов галактических космических лучей (ГКЛ) [1, 2, 6].

Для ближайших эффектов продемонстрированы данные о более низких почти в 3 раза значениях коэффициентов ОБЭ и реальных значений коэффициентов качества KK_B после воздействия быстрых нейтронов и ускоренных многозарядных ионов (УМИ) [1, 6, 16–19] по сравнению с коэффициентами качества (КК) космических излучений, согласно нормативным документам, определяющим зависимость КК от линейной передачи энергии (ЛПЭ) [20–22].

Основываясь на представленных материалах, мы полагаем, что значение коэффициента модификации радиационного ответа организма KM_B для расчетов СРР в процессе полетов в настоящее время может быть принято равным 1,0.

К обоснованию коэффициента модификации KM_O радиационного ответа организма применительно к отдаленным неблагоприятным эффектам за счет других стрессовых факторов

Некоторые современные исследования позволяют также получить оценки значений коэффициента модификации KM_O радиационного ответа организма применительно к отдаленным неблагоприятным эффектам за счет дополнительного действия на космонавтов в процессе длительных орбитальных и межпланетных полетов химического загрязнения воздушной среды на пилотируемом космическом аппарате (ПКА) и невесомости. С учетом имеющихся

для этих факторов небольшого количества экспериментальных данных, позволяющих выполнить расчеты на строго количественной основе с определением степени снижения резервов организма и оценками возможного сокращения продолжительности жизни, рассмотрены пока только эти стрессовые факторы.

Для описания изменения состояния различных систем организма при длительном действии стрессовых факторов мы использовали несколько представленных в литературе количественных подходов для характеристики глубины отклонения показателей от нормы, степени напряжения регуляторных систем (РС) при подключении компенсаторных процессов. При этом оказалось возможным осуществить прогноз снижения суммарного объема функциональных резервов (ФР) организма, срыва процесса адаптации, увеличения риска заболеваемости различной этиологии и сокращения продолжительности жизни.

Во-первых, мы использовали подход, представленный в работах [23–26], для оценки состояния здоровья работников предприятий, в том числе изменения состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и ее регуляции на основе показателей вариации сердечного ритма (ВСР) у космонавтов при длительных космических полетах и при проведении врачебно-лётной экспертизы. Важно, что этот подход позволяет в условиях действия стрессовых факторов различной интенсивности и длительности при рассмотрении адаптационных процессов на основе изменений показателей ВСР выделить до 10 состояний различной тяжести, определяющих последовательный переход от состояния нормальной физиологической адаптации (НФА) к активной адаптации (АА), характеризуемой выраженным напряжением регуляторных систем (РС), заметным снижением ФР организма.

Переход к неудовлетворительной адаптации (НА) и 3 преморбидным состояниям связан с уже выраженным и резко выраженным перенапряжением РС. Длительное нахождение организма в условиях НА приводит к более выраженному снижению суммарного объема ФР организма. Состояния, соответствующие срыву адаптации (СА), характеризуются значительным истощением компенсаторных резервов и снижением возможностей РС, что приводит к увеличению частоты заболеваемости ССС различной этиологии, других заболеваний и сокращению продолжительности жизни.

Наряду с этим рассмотрены также подходы, используемые сотрудниками ряда институтов гигиены труда и профзаболеваний [27–30] для характеристики адаптационных процессов и последовательного перехода от нормального физиологического состояния к ряду донозологических и преморбидных состояний с более глубокими уровнями

развития поражения различных систем, степени напряжения РС и увеличения риска заболеваемости профессиональных работников. Они выделяли несколько зон последовательного увеличения глубины изменений.

Первая зона адаптивного восприятия, характеризующаяся ими также как зона нормальной физиологической адаптации, рассматривается, когда отклонения в различных системах организма от нормальных значений не превышают $0,5 \sigma$. Наличие выраженных реакций функциональных систем (ФС) в пределах $0,5-1,0 \sigma$ с включением компенсаторных процессов и сохранением изменений в ближайшем периоде последствия относилось исследователями к АА. Зона экстремальных изменений от σ до 2σ с включением репаративной регенерации и сохранением изменений длительное время относились уже к преморбидным состояниям и к НА. Наконец, при превышении отклонений в системах организма более чем на 2σ – это зона поражения, необратимых изменений и срыва адаптации, повышенного риска заболеваемости и снижения жизнеспособности организма.

В данной работе для строгой количественной характеристики изменений в различных системах организма при раздельном и сочетанном длительном действии стрессовых факторов был использован также предложенный нами ранее обобщенный логарифмический показатель (ОЛП) [31, 32].

Обобщенный логарифмический показатель представлен нами в следующем виде:

$$I_{Lg} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \frac{N_{0i}}{\sigma_{0i}}} \left(\sum_{i=1}^n \frac{N_{0i}}{\sigma_{0i}} \left| \lg \frac{N_i}{N_{0i}} \right| \right) \quad (1)$$

где n – количество показателей, выбираемых для характеристики состояния системы; N_i – среднее арифметическое значение i -го показателя (по группе животных или испытуемых на данный момент времени); N_{0i} – среднее арифметическое значение i -го показателя в норме, оцениваемое на основе большой партии исследуемых объектов в отсутствие воздействия; σ_{0i} – средняя квадратичная погрешность i -го показателя в норме.

В качестве статистических весов влияния отдельных показателей в уравнении (1), учитывающих величину отклонения уровня функционирования некоторой сложной системы, использовали обратные значения коэффициентов вариации, обычно представленные в литературе при статистическом анализе (N_{0i}/σ_{0i}). В работах [31, 32] представлена возможность на основе ОЛП характеризовать в целом изменения в системе кроветворения у обезьян при их длительном облучении с малыми значениями

дозы за сутки по большому числу показателей концентрации клеток костного мозга или отдельно для клеток красного и белого ростков, а также лимфоидных и ретикулярных клеток [33]. Имеется также возможность использования одного из показателей сложной системы (наиболее часто применяемого и наиболее чувствительного) для расчетов ОЛП, например, концентрации лейкоцитов или лимфоцитов периферической крови. В этом случае расчет проводится на основе следующего уравнения:

$$I_{Lg} = \left| \lg \frac{N_i}{N_{io}} \right| \quad (2)$$

Этот показатель позволяет отчетливо наблюдать характер развития изменений во времени, связанных, с одной стороны, с формированием постепенных более глубоких патологических отклонений, а с другой – с их уменьшением за счет развития компенсаторных процессов, с включением в отдельные периоды авторегуляторных звеньев на клеточном и тканевом уровнях, а также с подключением основного центрального регуляторного звена на уровне организма, связанного с активацией гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы. Нами продемонстрировано, что этот показатель может успешно быть использован для характеристики развития поражения в системе кроветворения, для изменения биохимического и иммунного статуса организма животных при протяженных воздействиях ионизирующих излучений и электромагнитных полей [31–36].

Из представленных уравнений следует, что при значениях показателей систем, соответствующих или близких к средним значениям для генеральной совокупности, величина ОЛП равна или близка к нулю. При изменении значения ОЛП в диапазоне $0,01-0,05$ можно считать, что состояние системы соответствует НФА и характеризуется максимальной устойчивостью организма по отношению к экстремальным воздействиям, действующим с относительно низкой интенсивностью. Увеличение расчетных значений ОЛП в пределах $0,05-0,15$ означает переход и нахождение организма в стадии АА, характеризующейся увеличивающимся размахом варьирования показателей и более напряженным характером работы РС. Это состояние характеризуется сниженной устойчивостью к экстремальным воздействиям и незначительным сокращением СППЖ на $2,5-12 \%$. Последующее увеличение значений ОЛП в диапазоне $0,15-0,5$ соответствует уже значительному перенапряжению РС, характеризуется еще более выраженным размахом варьирования показателей систем и определяет состояние НА. При этом имеет место значительное снижение ФР организма. Этой стадии присуще также значительное снижение устойчивости и увеличение вероятности

Таблица

Количественные обобщенные показатели состояния систем организма, включая ОЛП для мелких лабораторных животных (МЛЖ), крупных млекопитающих и человека в процессе хронического действия различных стрессорных факторов

Градация состояний и степень напряжения РС	Характеристика процесса адаптации	Отклонение показателей от нормы N_0 (единицы σ)	Значение (ОЛП)		Характеристика жизнеспособности организма (ЖО)
			МЛЖ	Крупные млекоп., человек	
1–3. Умеренное напряжение РС	Нормальная физиолог. адаптация (НФА)	0–0,5	0–0,05	0–0,03	Максим. ЖО. Нормальная продолжительность жизни (ПЖ)
4–5. Выраженное и резко выраженное напряжение РС	Активная адаптация (АА). Донозологические состояния	0,5–1,0	0,05–0,15	0,03–0,08	Сниженная ЖО и ПЖ на 2,5–12 %
6–7. Выраженное и резко выраженное перенапряж. РС	Неудовлетвор. адаптация (НА). Состояния предболезни	1,0–2,0	0,15–0,5	0,08–0,35	Значительное снижение ЖО и ПЖ на 15–50 %
8–10. Истощение РС и компенсаторных резервов	Состояние болезни. Срыв адаптации (СА)	Более 2,0	0,5–1,0	0,35–0,5	Возможна гибель при функциональных нагрузках. Сокращение ПЖ на 75–90 %
[23–26]		[27–30]	[31–36]		

гибели организма при функциональных нагрузках. Продолжительность жизни может снижаться на 15–50 %. Состояние, при котором значение ОЛП более 0,5, характеризуется уже глубоким снижением суммарного объема ФР организма. Имеется большая вероятность СА. Жизнеспособность организма при этом существенно снижена и в эксперименте при хроническом облучении отмечается гибель части животных, а сокращение СППЖ у оставшейся части может составить 75–90 % [34–35].

В таблице представлены указанные выше количественные подходы и обобщенные показатели, включая ОЛП, для характеристики адаптационных процессов у мелких лабораторных животных, крупных млекопитающих и человека при длительном действии стрессовых факторов. Для различных интенсивностей воздействующих факторов рассмотрен последовательный переход от НФА к развитию патологии и СА, отражающие более высокую степень напряжения РС, снижение суммарного объема ФР и жизнеспособности организма (ЖО), а также прогноз возможного сокращения СППЖ. На рис. 1, А представлен характер изменения ОЛП по ряду показателей периферической крови в работах [34, 35] на основе концентрации лимфоцитов,

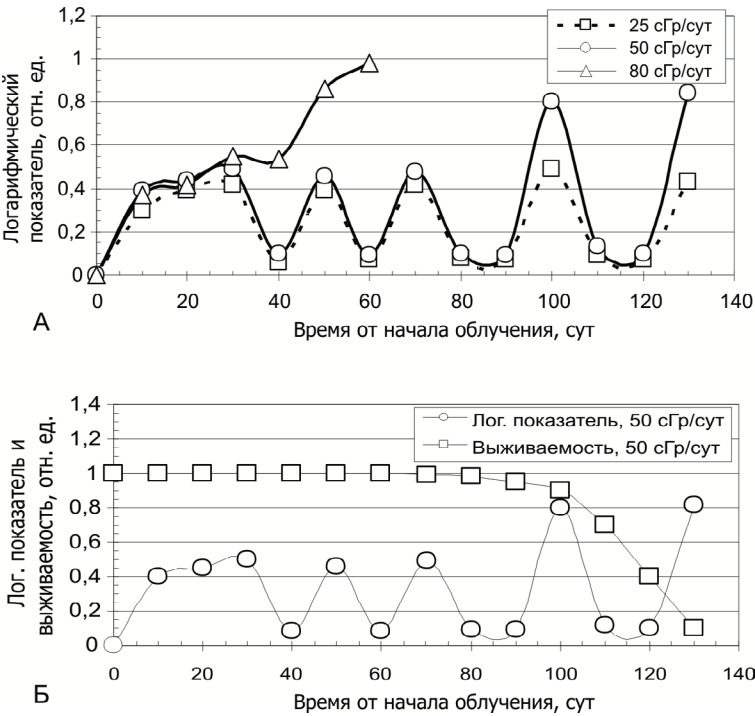


Рис. 1. Развитие поражения и восстановление в системе кровотока при протяженном облучении мышей с различной мощностью дозы (А) и снижение выживаемости мышей (Б) по мере увеличения длительности облучения, напряженности регуляторных систем и повышения значений ОЛП [34, 35]

нейтрофилов, общего числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови в процессе хронического облучения мышей с различной мощностью дозы – 25, 50 и 80 сГр/сут. Отчетливо видно развитие поражения в системе кроветворения и периоды восстановления в системе, связанные с подключением компенсаторных процессов на уровне организма.

Как видно из данных рис. 1, Б, с уменьшением резервов организма и его компенсаторных возможностей увеличивается размах варьирования значений ОЛП. Они начинают значительно превышать уровень НА, достигают значений 0,8, приближаясь к возможному СА у отдельных животных, что приводит к гибели части животных в процессе облучения.

Анализ изменения во времени значений ОЛП позволяет на более строгой количественной основе оценивать как изменение характера адаптационных процессов, так и прогнозировать снижение реальной жизнеспособности организма, возможное сокращение СППЖ мелких лабораторных животных, а также крупных млекопитающих и человека.

В работе [36] проведено исследование состояния системы кроветворения у крыс при их хроническом облучении с мощностями доз 0,2; 1,0 и 5,0 сГр/сут. Определяли изменение показателей костного мозга и периферической крови, сдвиги биохимических и морфологических показателей. Исследовали также сокращение продолжительности жизни экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой. На рис. 2 показан характер развития поражения и восстановительных процессов в системе кроветворения по числу лейкоцитов на основе обобщенного логарифмического показателя при облучении крыс различной мощностью дозы.

Отчетливо видно, что при наименьшей мощности дозы 0,2 сГр/сут характер адаптационных процессов соответствует НФА. Значения ОЛП минимальны и не превышают 0,05. Важно отметить, что такой характер облучения не приводил к изменению жизнеспособности организма (ЖО) и статистически значимому изменению СППЖ (см. табл.). Облучение мощностью дозы 1,0 сГр/сут приводит к заметной активации адаптационных процессов, напряженному характеру РС и соответствует АА. При этом имеет место снижение ЖО и уже значимое с позиции нормирования и достоверное сокращение СППЖ на 12 %.

При мощности дозы 5 сГр/сут можно отметить значительное перенапряжение РС. Адаптационный процесс может быть охарактеризован как НА, сопровождаемый значительной скоростью сокращения суммарного объема основных компенсаторных резервов организма, при котором имеет место сокращение СППЖ уже на 27 %. Следует отметить, что столь же выраженный напряженный характер адаптационных процессов при облучении мощностью

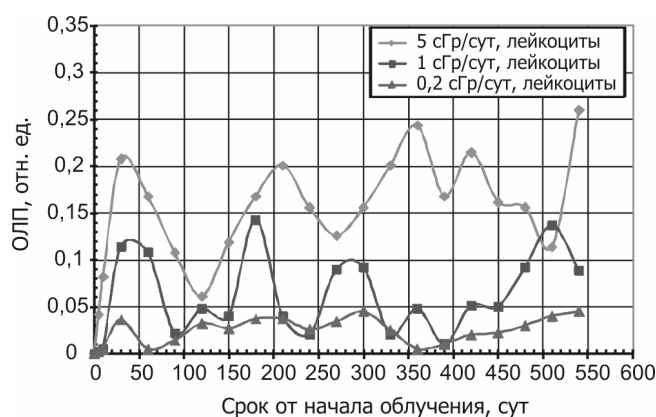


Рис. 2. Развитие поражения в системе кроветворения у крыс и степень напряженности регуляторных систем при протяженном облучении с различной мощностью дозы по данным работы [36]

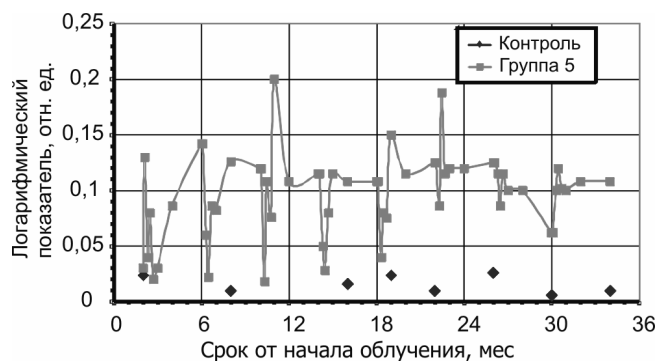


Рис. 3. Развитие поражения в системе кроветворения у собак на основе ОЛП (по содержанию лейкоцитов) при их сочетанном 3-летнем хроническом и повторных острых облучениях со средним значением мощности дозы 188 сГр/год (0,5 сГр/сут) [1]

дозы 5 сГр/сут, соответствующий НА, получен нами в результате анализа на основе ОЛП данных той же работы [36] по показателям общего числа миелокариоцитов в костном мозге, по содержанию клеток гранулоцитарного и эритроидного рядов и по числу лимфоцитов в костном мозге.

Более напряженный характер РС в системе кроветворения при увеличении мощности дозы радиационного воздействия, сопровождаемый значительно большей скоростью сокращения резервов организма и большим сокращением СППЖ, отмечен нами ранее в «хроническом эксперименте» при облучении собак в режиме, соответствующем возможному полету на Марс [1]. При 6-летнем облучении собак мощностями доз 21 сГр/год (0,057 сГр/сут) состояние кроветворения остается в норме и соответствует данным в контрольной группе. Значение ОЛП в этих группах животных оставалось в пределах

0,01–0,03 в течение всего 6-летнего периода наблюдения и не было отмечено сокращение СППЖ собак в этой облучаемой группе. При увеличении мощности дозы в 3 и в 6 раз – до 0,17 и 0,34 сГр/сут наблюдали более напряженный характер адапционных процессов в системе кроветворения, соответствующий АА. Значения ОЛП возрастали до 0,046 и 0,07 соответственно. В эксперименте отмечали уже значимое в отношении решения вопросов радиационного нормирования сокращение СППЖ собак на 2,5–4,5 %.

На рис. 3 на основе ОЛП представлен характер развития поражения в системе кроветворения (по содержанию лейкоцитов) у собак 5-й группы, а также периоды снижения поражения за счет включения компенсаторных процессов. Эта группа собак с максимальной дозовой нагрузкой 0,515 сЗв/сут. Как видно из данных рисунка, значение ОЛП в контрольной группе не превышает 0,03 в течение всего срока наблюдения, что свидетельствует о хорошем их здоровье, и характер адаптации животных к условиям существования соответствует НФА. Облучение собак подопытной 5-й группы сопровождается значительным перенапряжением РС в течение всего периода облучения и соответствует неудовлетворительной адаптации. Продолжительность жизни животных этой группы сократилась на 24,5–30 % (см. табл.).

При действии в течение 4 мес. на крыс электромагнитных излучений (ЭМИ) сверхвысокочастотного (СВЧ) диапазона низких нетепловых интенсивностей с плотностью потока энергии ППЭ в пределах 50–500 мкВт/см², что ниже предельно допустимых нормативных значений [37], тем не менее наблюдали у животных существенные отклонения в иммунологическом статусе организма. Имели место функционально-структурные сдвиги в состоянии иммунокомпетентных глобулиновых фракций, а также изменение антигенной структуры тканевых и сывороточных белков, что способствовало развитию аутоиммунных процессов [31, 32].

На рис. 4 представлены характер формирования изменений в иммунном статусе организма животных во времени, развитие компенсаторных процессов и степень напряжения РС организма на основе ОЛП, рассчитанного по ряду показателей иммунитета (по титру антител в сыворотке крови, ее комплементарной активности, уровню бляшек аутоиммунного гемолиза и дегрануляции базофилов в сыворотке крови) [31, 32].

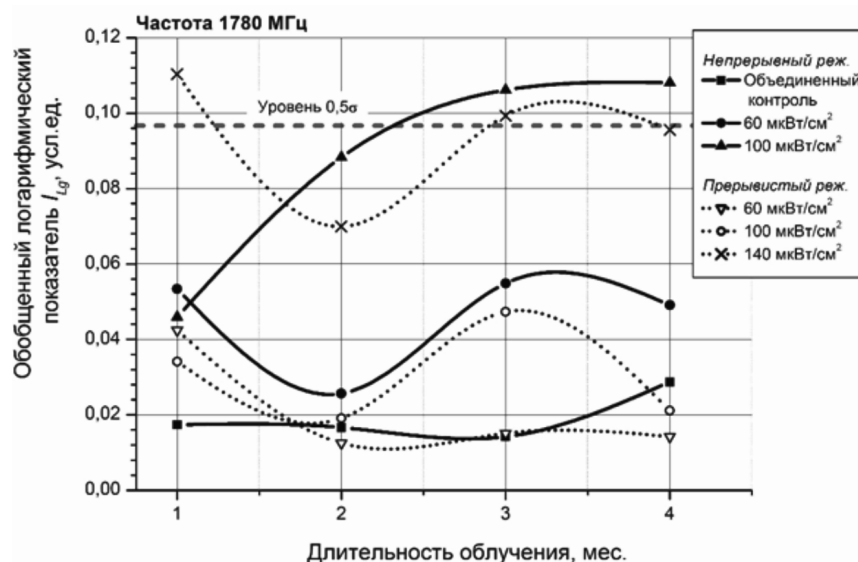


Рис. 4. Динамика изменений иммунологического статуса крыс при их хроническом облучении ЭМИ с частотой 1780 МГц на основе ОЛП [31, 32]

Как следует из данных, представленных на рисунке, значение ОЛП в контрольной группе животных за все 4 мес эксперимента находилось в диапазоне 0,02–0,03, что свидетельствовало о нормальных значениях 4 показателей иммунной системы. В группе облученных крыс отмечен переход к АА, сопровождаемой значительным напряжением регуляторных систем, что может приводить к развитию отдаленной патологии со стороны иммунной системы. Как свидетельствуют данные расчетов на основе ОЛП, в указанных работах АА и значительное напряжение РС наблюдается и по данным целого ряда биохимических исследований [31, 32].

Как показано в работе [26], исследованиями на ОС «Мир» и на Международной космической станции (МКС) у членов экипажей были выявлены функциональные изменения нейрогормональной регуляции, указывающие на то, что сохранение основных жизненно важных систем организма, в том числе состояния CCC, по показателям ВСР обеспечивается благодаря напряженной деятельности РС, что связано реально с включением АА. Медицинский контроль в будущих межпланетных полетах, наряду с традиционными подходами, должен стараться исключать значительное напряжение работы РС, что может приводить к заметному снижению ФР организма.

На основе рассмотренных выше количественных обобщенных показателей, включая ОЛП, и установленных закономерностей, определяющих выраженность реакций отдельных систем организма с периодами развития поражения и его уменьшения за счет включения компенсаторных процессов, выполнена попытка обоснования коэффициента модификации KM_O радиационного ответа организма

применительно к отдаленным неблагоприятным эффектам за счет дополнительного действия на космонавтов в процессе длительных орбитальных и межпланетных полетов химического загрязнения воздушной среды на пилотируемом космическом аппарате (ПКА).

С учетом проведенных уже экспериментальных исследований с привлечением ОЛП рассмотрены эффекты раздельного и сочетанного действий возможных радиационных нагрузок в условиях орбитальных и межпланетных полетов и химического загрязнения воздуха внутри ПКА. Эти данные необходимы для оценки коэффициента модификации KM_0 радиационного ответа за счет химического фактора, входящего в выражение для обобщенной дозы, и для более точных оценок суммарного радиационного риска в течение жизни космонавтов.

В работах [38, 39] рассмотрены эффекты комбинированного 30-суточного действия на мышей химического фактора в концентрациях близких к $ПДК_{ПКА}$, установленных по данным исследований на ОС «Мир» и МКС, и 30-суточного γ -облучения в дозе 1 сГр за сутки. Эти уровни действующих факторов, с учетом видовой радиочувствительности и продолжительности жизни, моделировали условия годового полета космонавтов на орбитальных станциях. Проводили в период действия факторов анализ состояния системы кроветворения и оценивали также изменение биохимических показателей, характеризующих энергообмен эритроцитов и устойчивость к окислительным процессам по данным содержания фермента Г6ФДГ и восстановленного глутатиона. Анализировали также реакции животных в течение 30 дней в восстановительном периоде.

Данные по динамике содержания клеток костного мозга и лейкоцитов в периферической крови, а также по изменению биохимического статуса эритроцитов по отношению к норме при хроническом последовательном действии химического и радиационного факторов, а также в восстановительном периоде представлены в работах [38, 39]. Характер протекания адапционных процессов и степень напряженности РС для компенсации изменений в системе кроветворения на основе ОЛП представлены на рис. 5, А, а напряженность по регуляции энергетических процессов по синтезу аденазинтрифосфорной кислоты (АТФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в эритроцитах – на рис. 5, Б.

Анализируя данные по числу кариоцитов, представленные в указанных работах, можно отметить

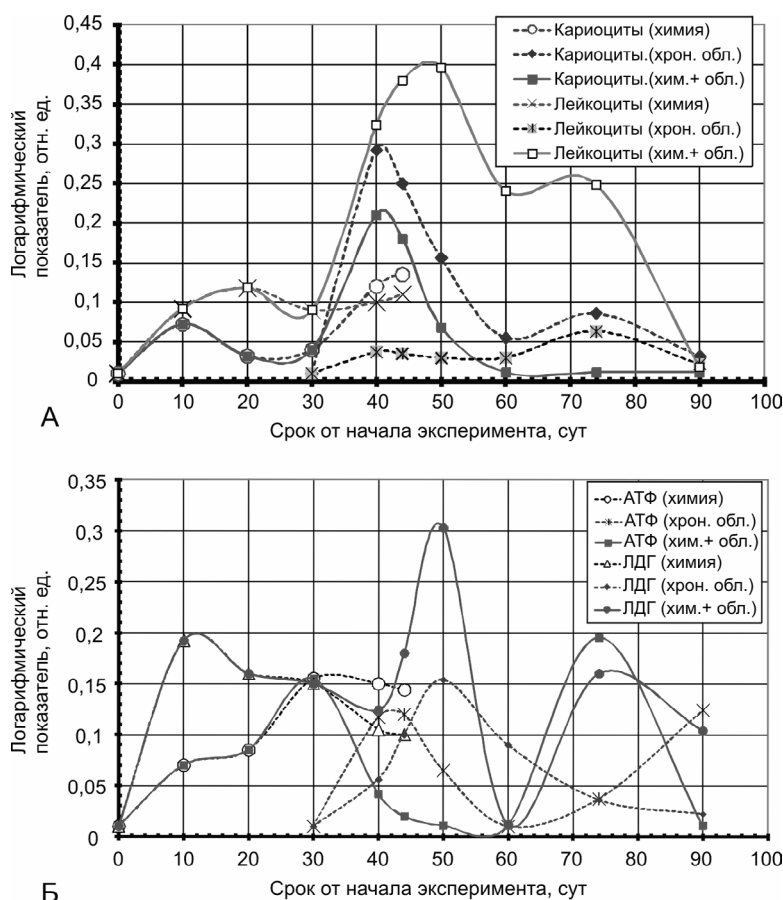


Рис. 5. Степень напряженности адапционных процессов для компенсации изменений в системе кроветворения у мышей (А), а также изменений энергетического статуса эритроцитов по продукции АТФ и ЛДГ (Б) на основе ОЛП при 30-суточном воздействии смеси химических веществ (ацетон, этанол и ацетальдегид) в концентрациях $ПДК_{ПКА}$ и последующем 30-суточном фракционированном γ -облучении в дозе 1 сГр в сутки [38, 39]

относительно небольшое увеличение числа клеток костного мозга в течение первых 30 сут эксперимента непосредственно в процессе загрязнения воздуха ацетоном, ацетальдегидом и этанолами в концентрациях, близких к $ПДК_{ПКА}$. Однако резко выраженная стимуляция гемопоэза, как компенсаторная реакция, осуществилась с некоторой задержкой и проявилась совершенно отчетливо через 10 сут после окончания химической заправки и начала облучения из-за наблюдаемого к 40-м суткам значительного снижения числа лейкоцитов до 50 %. Концентрация лейкоцитов продолжала снижаться к 50-м суткам до 40 %, и наблюдалось очень медленное ее восстановление. Динамика изменения значений ОЛП, представленных на рис. 5, А, характеризует процесс адаптации как НА, сопровождаемая резко выраженным перенапряжением РС. Она также свидетельствует, что загрязнение воздушного бассейна смесью химических веществ (ацетона,

этанола, ацетальдегида) в концентрациях, близких к $ПДК_{ПКА}$, при последующем 30-суточном γ -облучении в сравнительно малых дозах (30 сГр) приводит к очень значительному повышению радиочувствительности в отношении поражения белого ростка кроветворения.

Воздействие только радиационного фактора в указанном режиме приводило к снижению числа лейкоцитов лишь на 5 %, а после действия химической затравки – к очень выраженному поражению лейкоцитов, которое эквивалентно действию радиации в дозе 100–150 сГр.

Напряженный характер работы регуляторных систем на основе ОЛП показан также на рис. 5, Б по динамике биохимических показателей эритроцитов мышей, связанных с энергетической продукцией, на основе изменения содержания ЛДГ и АТФ. Этот процесс может быть рассмотрен как активная адаптация и в отдельные периоды по синтезу ЛДГ переходит даже в НА. Представленные на рис. 5, А материалы о существенном снижении числа лейкоцитов свидетельствуют о возможном риске развития некоторых неблагоприятных отдаленных последствий. Это может свидетельствовать о возможном снижении иммунитета и повышенном риске развития в отдаленном периоде воспалительных процессов в органах дыхания, что нашло свое подтверждение в следующем рассмотренном эксперименте.

Отмеченные уровни волнообразного изменения значений ОЛП, которые не превышали значение ОЛП 0,15, соответствовали переходу от нормальной к активной адаптации, характеризуемой выраженным и резко выраженным напряжением РС, а напряженность гемопоэза с целью восстановления числа лейкоцитов по значениям ОЛП в пределах 0,2–0,4 можно характеризовать как НА с резко выраженным перенапряжением регуляторных систем [23–26, 31, 32, 38, 39].

В последующем в работе [40] представлена характеристика адаптационных процессов у мышей при хроническом комбинированном действии радиационного и химического факторов с интенсивностями, моделирующими их воздействие на космонавтов при межпланетных полетах. В работе подробно рассмотрены результаты экспериментального исследования на мышах, которых подвергали в первые 63 сут еженедельному 10-кратному фракционированному γ -облучению в суммарной дозе 350 сГр и последующему воздействию в течение 70 сут смеси химических веществ (ацетона, этанола, ацетальдегида) в концентрациях, близких к $ПДК_{ПКА}$.

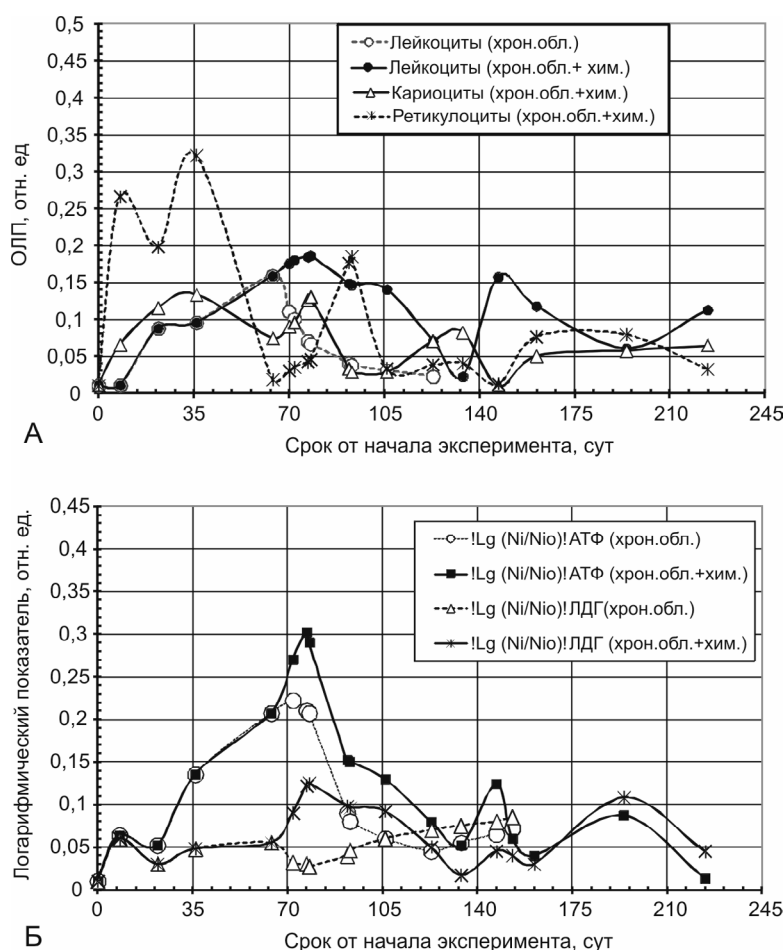


Рис. 6. Степень напряженности адаптационных процессов для компенсации изменений в системе кроветворения (А) и для компенсации изменений биохимического обмена эритроцитов по содержанию в эритроцитах АТФ и ЛДГ (Б), рассчитанные по изменению показателей этих систем на основе обобщенного логарифмического показателя [40]

Исследовано изменение функционального состояния системы кроветворения и ряда показателей биохимического статуса эритроцитов, характеризующих энергообмен и окислительно-восстановительный потенциал при комбинированном радиационном, последующем химическом воздействии, а также в течение 90 сут восстановительного периода. Характер изменения показателей на основе ОЛП представлен на рис. 6, А и рис. 6, Б.

Из данных работы [40] и из динамики ОЛП (см. рис. 6, А) следует, что характер адаптационных процессов соответствует АА, а в отдельные периоды НА и сопровождается выраженным и резко выраженным напряжением и даже перенапряжением РС. Высокая степень напряжения сохраняется и в восстановительном периоде.

В работе отмечена заметно уменьшенная продукция костно-мозговых клеток в результате фракционированного 10-недельного γ -облучения, что привело к 50%-ному снижению концентрации

ретикулоцитов и к 30%-ному снижению лейкоцитов. Поскольку в эксперименте при раздельном действии химического фактора было получено глубокое снижение концентрации лейкоцитов на 50 %, можно было предполагать, что при сочетанном последовательном действии возможно еще более глубокое снижение, угрожающее здоровью животных. Однако фактически включение РС на уровне организма привело, начиная с 63-х суток, к резко-му компенсаторному увеличению продукции костно-мозговых клеток, выраженному возрастанию числа ретикулоцитов, замедлению на 30-е сутки начала восстановления лейкоцитов и последующему бурному их росту до 145 % от нормы. Выраженные колебания клеток костного мозга и периферической крови наблюдались и в течение 90 сут восстановительного периода.

Неудовлетворительная адаптация, сопровождаемая резко выраженным напряжением и даже перенапряжением РС, отмечена на основе ОЛП в этом эксперименте также по данным динамики биохимических показателей эритроцитов мышей, связанных с энергетической продукцией, по изменению концентрации ЛДГ и АТФ (см. рис. 6, Б). Столь напряженный характер работы РС может привести к большей скорости снижения суммарного объема компенсаторных резервов организма и к увеличению риска неблагоприятных отдаленных последствий. Так, резкое угнетение в этом эксперименте числа лейкоцитов (и особенно лимфоцитов) при действии как радиации, так и при химической загрузке и выраженное перенапряжение РС, обусловившее мощное включение компенсаторных процессов в системе кроветворения при последовательном действии факторов (см. рис. 6, А), может привести к снижению в отдаленном периоде иммунного статуса организма.

В более поздней работе тех же исследователей [41] было обнаружено в отдаленном периоде наличие серьезных морфологических нарушений тканей трахей, бронхов и легких у мышей и развитие позже воспалительных заболеваний органов дыхания. Важно отметить, что клиницистами ГНЦ РФ – ИМБП РАН при обследовании здоровья космонавтов, осуществивших по несколько длительных экспедиций на ОС «Мир» и МКС, обнаружен несколько больший риск развития воспалительных заболеваний органов дыхания по сравнению с группой космонавтов-дублеров, не совершавших длительных полетов или летавших только в кратковременные полеты [42].

Представленные выше эксперименты по комбинированному действию химического загрязнения воздушной среды и облучения, присущих космическому полету, показали, что в выражении обобщенной дозы значение коэффициента, модифицирующего действие радиационного фактора KM_o , может

составить значение в пределах 1,5–2,0, вместо 1,0, что также приведет к увеличению значений обобщенных доз и суммарного радиационного риска в течение жизни. Однако этих проведенных экспериментов еще недостаточно. В следующих исследованиях необходимо оставить группу животных для оценки возможного сокращения их продолжительности жизни.

В настоящее время имеются также данные о синергетическом действии невесомости и тяжелых заряженных частиц ГКЛ в отношении поражения кардиоваскулярной системы и возникновении отдаленных неблагоприятных последствий. Недавно об этом сообщили Национальное космическое агентство и военная корпорация, которые представили материалы по длительному действию космической среды на человека в космосе. Это касалось данных по текущему действию микрогравитации и ГКЛ на здоровье астронавтов при их длительном нахождении в дальнем космосе вне магнитосферы Земли [43].

Известно, что сердце и состояние сосудов различных органов и тканей являются чувствительными субстанциями к действию микрогравитации. Измененные их функции могут приводить к нарушению работоспособности и здоровья космонавтов в процессе длительных полетов, а также вызвать физиологические проблемы со здоровьем в послеполетном периоде. Развитие патологии ССС из-за нарушения системы кровообращения и повышенный риск инфарктов и инсультов уже включены в анализ при проведении радиационного нормирования [1, 4, 5].

Кардиоваскулярная система является также чрезвычайно восприимчивой к космической радиации [1, 4–6, 19]. Вызванные длительным действием невесомости и высокоэнергетических ядер ГКЛ нарушения сосудов и всей системы кровообращения приводят из-за недостаточности мозгового кровообращения к синергическому усилению радиационного поражения нейронов коры головного мозга по сравнению с действием только радиации [1, 6, 19] и увеличению риска заболеваемости в отдаленном периоде.

Хотя космическая радиация действует на астронавтов в малых поглощенных дозах, она обладает чрезвычайно высокой относительной биологической эффективностью. При поглощенных дозах 0,1–5 сГр значения коэффициентов ОБЭ достигают значений до 100 и выше [1, 19, 44, 45]. Эпидемиологические данные на Земле подтверждают увеличенный риск кардиоваскулярных болезней в отдаленном периоде при сравнительно небольших уровнях доз (до 1 Зв) и мощностей доз для излучений с низкими значениями ЛПЭ [1, 46, 47]. Тем более можно с высокой вероятностью предположить, что возможны более тяжелые повреждения сосудов и нарушения системы кровообращения при воздействии на космонавтов

(астронавтов) тяжелых ионов ГЛ с высокими значениями энергий и ЛПЭ, учитывая чрезвычайно высокую их эффективность [1, 19, 44, 45].

О синергическом эффекте невесомости и ионизирующей радиации свидетельствуют также данные экспериментов на биологических спутниках «Космос-605» и «Космос-609» [1, 6, 10, 11]. Основная задача радиобиологических исследований на спутнике «Космос-690» с источником γ -излучения ^{137}Cs на борту состояла в изучении комбинированного действия на крыс облучения и факторов космического полета (главным образом невесомости) с целью выявления модифицирующего эффекта невесомости на течение процессов, вызванных облучением. Для сравнения использовали результаты, полученные на биоспутнике «Космос-605», где основные эффекты определялись в основном на основе действия невесомости. Подтвердилось, что по ближайшим эффектам в процессе полета при облучении крыс на 11-е сутки полета в дозе 800 сГр (на биоспутнике «Космос-690») коэффициент модификации KM_B радиационного ответа не превышал значения 1,1.

В то же время по значительному числу показателей в отношении возможных неблагоприятных отдаленных эффектов данные, полученные в условиях комбинированного действия невесомости и облучения, свидетельствовали о более глубокой степени повреждений в организме животных при сочетанном действии радиации и невесомости. Причем для радиочувствительных тканей, стволовых кроветворных клеток (КОЕ) и клеток костного мозга невесомость оказывает выраженное модифицирующее действие, усугубляя глубину радиационного поражения, и приводит к существенному снижению скорости восстановления в послеполетном периоде. Для органов мишеней, реакция которых в основном обусловлена действием невесомости, дополнительное облучение приводит к снижению скорости восстановления нарушенных функций (реакция скелетных мышц, характеристики водно-солевого обмена и др.). Замедление скорости восстановления свидетельствует о более глубоком снижении суммарного объема ФР организма в результате комплексного действия невесомости и радиации.

Об этом же свидетельствуют полученные данные о сниженных возможностях РС. При исследовании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у крыс через 2 сут после полета на спутнике «Космос-605» были обнаружены морфологические признаки повышения функциональной активности во всех звеньях системы. При комбинированном действии невесомости и радиации объем ядер нейронов супраоптических ядер гипоталамуса, содержание и распределение РНК и нейросекрета в телах нейронов у подопытных животных не отличались от показателей интактных крыс. Степень

гипертрофии надпочечников у облученных в полете животных была существенно менее выражена, чем у животных на биоспутнике «Космос-605». Это показывает снижение реактивности и функциональных возможностей ГГНС в период возвращения к земной гравитации у животных, подвергшихся воздействию невесомости и радиации [1, 6, 10, 11].

В настоящее время при оценках радиационного риска при возможных вариантах длительного, в течение 2–3 лет полета на Марс, при использовании специальных радиационных убежищ толщиной 20 г/см² алюминия удается снизить риск от СКЛ до приемлемых величин (менее 1 %) [1, 2]. В дальних космических экспедициях, связанных с выходом за пределы магнитосферы Земли, одним из основных факторов риска, ограничивающим возможность благоприятного осуществления таких экспедиций, остается радиационный из-за воздействия высокоэнергетических ядер ГЛ, который в сочетании с невесомостью и другими факторами космического полета (ФКП) может привести к нарушениям функций центральной нервной системы (ЦНС), лежащих в основе операторской деятельности космонавтов.

Таким образом, при будущих перспективных длительных полетах вне магнитосферы Земли на Луну и на Марс основную опасность представляют первичные потоки ГЛ и вторичное излучение, рождающееся в защите космического корабля и в теле космонавтов. Это протоны и нейтроны высоких энергий, ионы гелия и тяжелые УМИ, обладающие энергиями в широком диапазоне, вплоть до значений порядка 10^{20} МэВ. Защититься от таких высокоэнергетических излучений в условиях космического корабля чрезвычайно сложно.

В работах [48, 49] показана высокая опасность воздействия высокоэнергетических тяжелых ядер ГЛ в отношении серьезных морфологических нарушений нейронов в различных отделах коры головного мозга. С точки зрения обеспечения безопасности космонавтов в процессе полета, сохранения надежного уровня их работоспособности, а также минимизации возможных отдаленных неблагоприятных последствий для их здоровья важно проведение экспериментальных исследований по изучению риска возможных морфологических, биохимических изменений в различных структурах головного мозга, потенциала РС и функциональных изменений различных показателей ЦНС, касающихся поведения животных, состояния их памяти и условно-рефлекторной деятельности (УРД).

Вопросы воздействия ФКП на функциональные реакции ЦНС, и в частности высшую нервную деятельность (ВНД), к сожалению, до сих пор остаются недостаточно изученными. В то же время эти вопросы приобретают особую актуальность в последнее время в связи с планированием и подготовкой дальних длительных космических экспедиций.

В работах [50, 51] были изучены на крысах нейробиологические эффекты, как изолированного действия факторов, так и синхронного комбинированного действия ионизирующих излучений и моделируемых эффектов гипогравитации (антиортостатическое вывешивание – АНОВ) различной продолжительности, которые наиболее адекватно моделируют ситуацию длительных межпланетных космических полетов. Анализировали характер изменения состояния ЦНС на интегративном уровне по двигательной активности животных, их исследовательского поведения, УРД, состояния памяти, который рассматривался вместе с изменениями на нейрохимическом и молекулярном уровнях.

Рассмотрены разные сроки АНОВ и облучения животных в течение 7, 15 и 30 сут. Проводили во время АНОВ несколько фракций суточного γ -облучения крыс в суммарной дозе 3 Гр, а после окончания вывешивания проводили дополнительное облучение мозга крыс протонами 170 МэВ в пике Брэгга в дозе 1,0 Гр.

У крыс, подвергнутых γ -облучению, отмечалось существенное увеличение двигательной активности. Результаты подсчета числа реакций выхода в центр открытого поля (ОП) свидетельствовали о преобладании ориентировочно-исследовательского поведения и меньшем, чем в контроле, количестве реакций «замирания»-страха как уровень пассивно-оборонительной мотивации, что согласуется с представлениями о преимущественно возбуждающем эффекте в ЦНС при воздействии радиации в небольших дозах. Эти изменения у животных этой группы сочетались с низкими показателями эмоциональности.

С другой стороны, воздействие АНОВ приводило к увеличению по сравнению с контролем количества реакций «замирания»-страха как свидетельства выраженного стресса и пассивно-оборонительной мотивации. Оно превалирует в формировании эмоционально-мотивационной основы поведения в ОП. Комбинированное воздействие исследуемых факторов оказывало более выраженное действие на эмоционально-мотивационные процессы. При этом АНОВ является превалирующим фактором в формировании поведенческих нарушений.

Результаты изучения воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), являющегося общепринятым тестом оценки долговременной памяти, показали, что радиационные воздействия – длительное фракционированное гамма-облучение и облучение мозга протонами не приводят к нарушению воспроизведения рефлекса УРПИ. В то же время в группах крыс, подвергнутых АНОВ и АНОВ + облучение, через 24 ч после выработки рефлекса УРПИ происходят заметные нарушения его воспроизведения, свидетельствующие о возможном снижении долговременной памяти и

когнитивных функций в результате комплексного действия факторов.

Проведенные исследования сочетанного действия АНОВ + облучение показали, что оно оказывает более выраженное воздействие при формировании как поведенческих нарушений, так и в отношении возможного снижения когнитивных функций по сравнению с раздельным действием факторов.

Результаты биохимических исследований в структурах коры головного мозга хорошо соотносятся с данными о влиянии действия исследованных факторов на когнитивную деятельность животных. Отмечали повышение напряженности РС и компенсаторное увеличение концентрации моноаминов в структурах мозга, отвечающих за когнитивное и эмоционально-мотивационное поведение. Оно наиболее выражено при сочетанном действии АНОВ и облучения. Это может быть проявлениями синергизма.

Выводы

Для коэффициента модификации KM_0 радиационного ответа организма в отношении отдаленных неблагоприятных изменений, с учетом рассмотренного дополнительного действия химического загрязнения воздуха в ПКА, из диапазона 1,5–2,0 следует выбрать максимальное значение 2,0, учитывая неблагоприятные последствия действия также невесомости. Оба эти стрессовые воздействия приводят к синергизму с действием ионизирующих излучений при длительных космических полетах и могут усиливать риск отдаленных неблагоприятных эффектов.

Работа проводилась по программе фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН, тема № 65.2.

Список литературы

1. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные полеты. Радиационный риск для космонавтов (Радиобиологическое обоснование. М., 2009).
Shafirkin A.V., Grigoriev Yu.G. Interplanetary and orbital flights. Radiation risk for cosmonauts (Radiobiological substantiation. Moscow, 2009.
2. Шафиркин А.В. Изменение парадигмы об опасности космических излучений при осуществлении дальних замагнитосферных полетов к Луне и к Марсу // *Авиакосм. и экол. мед.* 2020. Т. 54. № 1. С. 5–15.
Shafirkin A.V. New outlook on the space radiation risk paradigm for remote beyond-magnetosphere missions to the Moon and Mars // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 1. P. 5–15.
3. ГОСТ 25645.201-83 Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Термины и определения. Госстандарт СССР, 1983.

GOST 25645.201-83 Radiation safety of the spacecraft crew in space flight. Terms and definitions. USSR State Standard, 1983.

4. Методические указания МУ 2.6.1.44-03-2004. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ООКОКП-2004). М., 2004.

Methodical instructions MU 2.6.1.44-03-2004. Limiting the exposure of cosmonauts during near-earth space flights (LECDSF-2004). Moscow, 2004.

5. Методические рекомендации МР ФМБА 17.01-2021. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ООКОКП-20021). М., 2021.

Methodical Recommendations MR FMBA 17.01-2021. Limiting the exposure of cosmonauts during near-earth space flights (LECDSF-2021). Moscow, 2021

6. Григорьев Ю.Г., Ушаков И.Б., Красавин Е.А. и др. Космическая радиобиология за 55 лет (К 50-летию ГНЦ РФ – ИМБП РАН). М., 2013.

Grigoriev Yu.G., Ushakov I.B., Krasavin E.A. et al. Space radiobiology for 55 years (On the 50th anniversary of the SSC RF – IMBP RAS). Moscow, 2013.

7. Григорьев Ю.Г., Гуськова А.К., Домшляк М.П. и др. Проблема обоснования допустимых доз ионизирующей радиации для членов экипажа космических кораблей: Доклад на XVI Международном астронавтическом конгрессе (Афины, 13–18 сентября 1965 г.). М., 1965.

Grigoriev Yu.G., Guskova A.K., Domshlak M.P. et al. The problem of substantiating the permissible doses of ionizing radiation for spacecraft crew members: Report at the XVI International Astronautical Congress (Athens, September 13–18, 1965) Moscow, 1965.

8. Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И. Очерки космической радиобиологии // Проблемы космической биологии. Т. 9. М., 1968.

Saksonov P.P., Antipov V.V., Davydov B.I. Essays on space radiobiology // Problems of space biology. V. 9. Moscow, 1968.

9. Даренская Н.Г., Кознова Л.Б., Акоев И.Г., Невская Г.Ф. Относительная биологическая эффективность излучений. Фактор времени облучения. М., 1968.

Darenskay N.G., Kosnova L.B., Akoev I.G., Nevskaya G.F. The relative biological effectiveness of radiations. The time factor of exposure. Moscow, 1968.

10. Григорьев Ю.Г. Радиационная безопасность космических полетов. М., 1975.

Grigoriev Yu.G. Radiation safety of space flights. Moscow, 1975.

11. Григорьев Ю.Г. Космическая радиобиология. М., 1982.

Grigoriev Yu.G. Space radiobiology. Moscow, 1982.

12. Антипов В.В. и др. О комбинированном действии различных факторов полета // Основы космической биологии и медицины. М., 1975. Т. 2. Кн. 2. С. 244–256.

Antipov V.V. et al. On the combined effect of various flight factors // Fundamentals of space biology and medicine. Moscow, 1975. V. 2. B. 2. P. 244–256.

13. Давыдов Б.И., Тихончук В.С., Антипов В.В. Биологическое действие, нормирование и защита от электромагнитных излучений. М., 1984.

Davydov B.I., Tikhonchuk V.S., Antipov V.V. Biological action, regulation and protection from electromagnetic radiation. Moscow, 1984.

14. Ушаков И.Б., Антипов В.В., Федоров В.П., Горлов В.Г. Комбинированное действие факторов космического полета // Человек в космическом полете / В.В. Антипов, А.И. Григорьев (РФ), К. Лич Хантун (США), ред. Т. III. Кн. 2. М., 1997. Гл. 21. С. 291–353. (Серия «Космическая биология и медицина»).

Ushakov I.B., Antipov V.V., Fedorov V.P., Gorlov V.G. Combined action of space flight factors // Man in space flight / V.V. Antipov, A.I. Grigoryev (RF), K. Leach Hantoon (USA), eds. V. III. B. 2. Moscow, 1997. Ch. 21. P. 291–353. (Series «Space biology and medicine»).

15. Селье Г. На уровне целого организма. М., 1972.

Selye G. At the level of the whole organism. Moscow, 1972.

16. Сverdlov А.Г. Биологическое действие нейтронов и химическая защита Л., 1974.

Sverdlov A.G. Biological action of neutrons and chemical protection. Leningrad, 1974.

17. Конопляников А.Г. Радиобиология стволовых клеток. М., 1984.

Konoplyannikov A.G. Radiobiology of stem cells. Moscow, 1984.

18. Рыжов Н.И. Биологическое действие ускоренных тяжелых заряженных частиц: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1982.

Ryzhov N.I. Biological action of accelerated heavy charged particles: Dissertatsiya ... doktora meditsinskikh nauk. Moscow, 1982.

19. Федоренко Б.С. Радиобиологические эффекты корпускулярных излучений. Радиационная безопасность космических полетов. М., 2006.

Fedorenko B.S. Radiobiological effects of corpuscular radiation. Radiation safety of space flights. Moscow, 2006.

20. Радиационная защита. Рекомендации МКРЗ. Публикация 26. М., 1978.

Radiation protection. ICRP Recommendations. Publication 26. Moscow, 1978.

21. ГОСТ 25645.218-90. БРЭКАКП. Зависимость коэффициента качества космических излучений от линейной энергии. М., 1991.

GOST 25645.218-90. BRAKAKP. Dependence of the cosmic radiation quality factor on linear energy. Moscow, 1991.

22. Рекомендации международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Пределы годового поступления радионуклидов в организм работающих, основанные на рекомендациях 1990 года. Публикации № 60 и 61. М., 1994.

Recommendations of the International Commission on Radiological Protection 1990. Limits of annual intake of radionuclides into the body of workers, based on the recommendations of 1990. Publications № 60 and 61. Moscow, 1994.

23. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний М., 1997.

- Baevsky R.M., Berseneva A.P. Assessment of the body's adaptive capabilities and the risk of developing diseases. Moscow, 1997.
24. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донологическую диагностику. М., 2008.
- Baevsky R.M., Berseneva A.P. Introduction to prenosological diagnostics. Moscow, 2008.
25. Григорьев А.И., Баевский Р.М. Концепция здоровья и космическая медицина. М., 2007.
- Grigoriev A.I., Baevsky R.M. Concept of health and space medicine. Moscow, 2007.
26. Баевский Р.М. Теоретические и прикладные аспекты оценки и прогнозирования функционального состояния организма при действии факторов длительного космического полета // Итоги и перспективы исследований по актуальным проблемам космической биологии, авиакосмической и космической медицины в России. М., 2018. С. 93–134.
- Baevsky R.M. Theoretical and applied aspects of assessing and predicting the functional state of the body under the influence of long-term space flight factors // Results and prospects for research on topical issues of space biology, aerospace and space medicine in Russia. Moscow, 2018. P. 93–134.
27. Измеров Н.Ф., Санотский И.В. О некоторых методологических основах гигиенического нормирования физических и химических факторов производственной среды // Методологические вопросы гигиенического нормирования производственных факторов. М., 1976. С. 5–17.
- Izmerov N.F., Sanotskiy I.V. On some methodological foundations of hygienic regulation of physical and chemical factors of the working environment // Methodological issues of hygienic regulation of production factors. Moscow, 1976. P. 5–17.
28. Савин Б.М. Проблема гигиенического нормирования электромагнитных излучений радиочастотного диапазона на современном этапе // Методологические вопросы гигиенического нормирования электромагнитных излучений радиочастотного диапазона / Б.М. Савин, ред. М., 1979. С. 12–42.
- Savin B.M. The problem of hygienic regulation of electromagnetic radiofrequency radiation at the present stage // Methodological issues of hygienic regulation of electromagnetic radiation in the radio frequency range / B.M. Savin, ed. Moscow, 1979. P. 12–42.
29. Пальцев Ю.П., Рубцова Н.Б., Походзей Л.В., Тихонова Г.И. Гигиеническая регламентация электромагнитных полей как мера обеспечения сохранения здоровья работающих // Медицина труда и промышленная экология. 2003. № 5. С. 13–17.
- Paltsev Yu.P., Rubtsova N.B., Pokhodzei L.V., Tikhonova G.I. Hygienic regulation of electromagnetic fields as a measure to ensure the preservation of the health of workers // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2003. № 5. P. 13–17.
30. Шандала М.Г. Научные основы гигиенической оценки и регламентации физических факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. 1989. № 10. С. 4–8.
- Shandala M.G. Scientific bases of hygienic assessment and regulation of physical environmental factors. // Gigena i sanitariya. 1989. № 10. P. 4–8.
31. Шафиркин А.В., Васин А.Л. Резервы организма, ускоренное старение и сокращение продолжительности жизни человека в условиях длительного действия ЭМП РЧ нетепловых интенсивностей, а также ряда других стрессорных факторов // Ежегодник Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений 2007 г. М., 2007. С. 40–59.
- Shafirkin A.V., Vasin A.L. The body's reserves, accelerated aging and a reduction in human life expectancy under conditions of prolonged exposure to RF EMF of non-thermal intensities, as well as a number of other stress factors // Yearbook of the Russian National Committee for protection against non-ionizing radiation 2007. Moscow, 2007. P. 40–59.
32. Васин А.Л. Разработка системы обобщенных показателей для характеристики адаптационных процессов в организме при хроническом воздействии электромагнитных полей радиочастот: Дис. ... канд. биол. наук. М., 2008.
- Vasin A.L. Development of a system of generalized indicators to characterize adaptive processes in the body under chronic exposure to electromagnetic fields of radio frequencies: Dissertatsiya ... kandidata biologicheskikh nauk. Moscow, 2008.
33. Джикидзе Э.К., Косиченко Л.П., Кукова М.И. Костно-мозговое кроветворение у макак-резусов при хроническом облучении // Радиобиология. 1974. Т. 14. Вып. 3. С. 390–394.
- Jikidze E.K., Kosichenko L.P., Kuksova M.I. Bone marrow hematopoiesis in rhesus monkeys under chronic irradiation // Radiobiology. 1974. V. 14. Is. 3. P. 390–394.
34. Прасличка М.А., Калина И. Влияние низких суточных доз пролонгированного облучения на изменение КОЕ и периферической крови у мышей // Радиобиология. 1976. Т. 16. Вып. 3. С. 376–380.
- Praslichka M.A., Kalina I. Influence of low daily doses of prolonged irradiation on changes in CFU and peripheral blood in mice // Radiobiology. 1976. V. 16. Is. 3. P. 376–380.
35. Калина И., Прасличка М. Изменение кроветворения и выживаемости мышей при пролонгированном облучении // Радиобиология. 1977. Т. 17. Вып. 6. С. 849–854.
- Kalina I., Praslichka M. Changes in hematopoiesis and survival of mice with prolonged irradiation // Radiobiology. 1977. V. 17. Is. 6. P. 849–854.
36. Запольская Н.А., Федорова А.В., Лаврентьев Л.Н. и др. Влияние длительного хронического внешнего гамма-облучения на организм животного. М., 1976.
- Zapolskaya N.A., Fedorova A.V., Lavrent'ev L.N. Influence of long-term chronic external gamma-irradiation on the animal organism. Moscow, 1976.
37. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Электромагнитные поля в производственных условиях. СанПиН 2.2.4.1191-03. 1 мая 2003 г. Госкомсанэпиднадзор РФ.

Sanitary and epidemiological rules and regulations. Electromagnetic fields in industrial conditions. SanPin 2.2.4.1191-03. May 1, 2003. State Committee for Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Federation.

38. Баранцева М.Ю. Сочетанное воздействие химического и радиационного факторов низкой интенсивности на цитогенетические и биохимические реакции организма экспериментальных животных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.

Barantseva M.Yu. The combined effect of chemical and radiation factors of low intensity on the cytogenetic and biochemical reactions of the organism of experimental animals: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata meditsinskikh nauk. Moscow, 2007.

39. Баранцева М.Ю., Татаркин С.В., Мухамедиева Л.Н. и др. Изменения в системе кроветворения и энергообмене эритроцитов при длительном воздействии на мышей химических веществ (ацетона, этанола, ацетальдегида) и радиации в дозах и концентрациях, моделирующих условия длительных орбитальных полетов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2012. Т. 46. № 2. С. 21–28.

Barantseva M.Yu., Tatarkin S.V., Mukhamedieva L.N. et al. Changes in the hematopoiesis system and energy exchange of erythrocytes under prolonged exposure to chemicals (acetone, ethanol, acetaldehyde) and radiation in doses and concentrations simulating the conditions of long-term orbital flights // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2012. V. 46. № 2. С. 21–28.

40. Татаркин С.В., Шафиркин А.В., Мухамедиева Л.Н. и др. Характеристика адаптационных процессов у мышей при хроническом комбинированном воздействии радиации и химических веществ (ацетона, этанола, ацетальдегида), характерном для межпланетных полетов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2012. Т. 46. № 3. С. 20–27.

Tatarkin S.V., Shafirkin A.V., Mukhamedieva L.N. et al. Characteristic of adaptive processes in mice under chronic combined exposure to radiation and chemical substances (acetone, ethanol, acetaldehyde) in interplanetary flights // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2012. V. 46. № 3. Р. 20–27.

41. Мухамедиева Л.Н., Оганесян М.В., Татаркин С.В. и др. Морфологические изменения трахеи, бронхов и легких у мышей после длительного комбинированного радиационного и ингаляционного химического воздействий // *Авиакосм. и экол. мед.* 2014. Т. 48. № 5. С. 13–20.

Mukhamedieva L.N., Oganesyanyan M.V., Tatarkin S.V. et al. Morphological changes in the trachea, bronchi and lungs in mice after prolonged combined radiation and inhalation chemical exposure // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2014. V. 48. № 5. Р. 13–20.

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

Voronkov Yu.I., Kuzmin M.P., Krylova V.Yu. et al. Results of long-term observation of the health status of astronauts //

Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2002. V. 36. № 1. Р. 41–44.

43. Hughson R.L., Helm A., Durante M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment in the cardiovascular system // *Nature Rev. Cardiol.* 2018. V. 15. Р. 167–168.

44. Brenner D.J., Medvedovsky C., Huang Y., Worgul B.V. Accelerated heavy particles and the lens. VIII. Comparison between the effects of acute low doses of iron ions (190 keV/ μ m) and argon ions (88 keV/ μ m) // *Radiat. Res.* 1993. V. 133. № 2. Р. 198–203.

45. Worgul B.V., Medvedovsky C., Huang Y. et al. Quantitative assessment of the cataractogenic potential of very low doses of neutrons // *Radiat. Res.* 1996. V. 145. № 3. Р. 343–349.

46. Geard C.R., Jenkins-Baker G., Grabham P. et al. Human endothelial cells in 2D- and 3D-system. Noncancer effects and space-related radiations // 4th Int. Workshop on Space Radiation Research and 17th Annual NASA Space Radiation Health Investigators Workshop. Dubna, 2006. Р. 34–35.

47. Little M.P., Azizova T.V., Bazika D. et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks // *Environ. Health Perspectives*. 2012. V. 120. № 11. Р. 1503–1511.

48. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2013. Т. 99. № 3. С. 273–280.

Grigoriev A.I., Krasavin E.A., Ostrovsky M.A. To risk assessment of biological action of galactic heavy ions in interplanetary flight // *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2013. V. 99. № 3. Р. 273–280.

49. Grigoriev A.I., Krasavin E.A., Ostrovskii M.A. Assessment of the risk of the biological actions of galactic heavy ions to interplanetary flight // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2015. V. 45. № 1. Р. 91–95.

50. Штемберг А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Матвеева М.И. и др. Влияние факторов космического полета, моделируемых в наземных условиях, на поведение, дискриминантное обучение и обмен моноаминов в различных структурах мозга крыс // *Известия РАН. Сер. биологическая*. 2014. № 2. С. 1–8.

Shtemberg A.S., Lebedeva-Georgievskaya K.B., Matveeva M.I. et al. Influence of space flight factors, modeled under terrestrial conditions, on behavior, discriminant learning, and monoamine metabolism in various brain structures of rats // *Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaya*. 2014. № 2. Р. 1–8.

51. Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Красавин Е.А. и др. Эффекты космической радиации, комбинированного воздействия радиации и других факторов космического полета на функции ЦНС в модельных экспериментах на животных // *Успехи современной биологии*. 2018. Т. 138. № 4. С. 323–335.

Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Krasavin E.A. et al. Effects of space radiation, combined effects of radiation and other factors of space flight on the functions of the central nervous system in model experiments on animals // Uspekhi sovremennoy biologii. 2018. V. 138. № 4. P. 323–335.

Поступила 30.03.2021

**ON THE SUBJECT OF SUBSTANTIATING
COEFFICIENTS KM_{im} AND KM_{del}
CHARACTERIZING MODIFICATION OF THE
ORGANISM RESPONSE TO RADIATION
IMMEDIATELY OR IN DELAYED PERIODS
DUE TO THE COMBINED ACTION OF THE
STRESSFUL FACTORS IN EXTENDED
ORBITAL AND EXPLORATION MISSIONS**

Shafirkin A.V.¹, Vasin A.L.¹, Tatarkin S.V.²

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

²International Sustainable Energy Development Centre under auspices of UNESCO, Moscow

Analysis of the huge array of experimental data on the effects of radiation and other physical and natural factors in

space missions enabled substantiation of the coefficient of immediate response to radiation (KM_{im}) in context of the risk to cosmonaut's health and efficiency.

The KM_{im} value lies with the range of 0.8 – 1.3. Currently, KM_{im} can be taken equal to 1.0 owing to rapid cell recovery in the radiation sensitive bone marrow, GIT, lens epithelium, and brain cortex neurons during prolonged exposure to protons of the solar cosmic rays.

The authors validate the modification coefficient for a delayed response (KM_{del}) presuming probable aggravating effects of air chemical contamination and weightlessness. The KM_{del} value was established using a calculated overall logarithmic index to quantify the level of stress to the body regulation systems, and functional reserve reduction.

Acetone, acetaldehyde and ethanol vapors at maximal admissible concentrations may increase KM_{del} up to 1.5. Moreover, KM_{del} should be taken equal to 2.0 on the evidence that synergy of microgravity and GCR heavy nuclei threatens with morphological and functional CNS disorders, vascular damages and cardiovascular diseases and lifespan reduction.

Key words: space missions, radiation hazard, chemical air contamination in piloted space vehicle, weightlessness, synergy of the spaceflight factors, functioning of the body systems in immediate and delayed periods, lifespan reduction.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 5–20.

УДК 629.786.2:614.876

**ЭФФЕКТИВНЫЕ ДОЗЫ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
У РОССИЙСКИХ УЧАСТНИКОВ ОСНОВНЫХ ЭКСПЕДИЦИЙ НА МКС**

Митрикас В.Г.

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

E-mail: vg_mit@imbp.ru

Рассмотрены результаты расчетного моделирования радиационного воздействия на различные органы и ткани космонавтов, проведена оценка эффективной дозы за период эксплуатации Международной космической станции (МКС) с 2001 по 2021 г. в условиях пребывания космонавтов в различных отсеках МКС. Представлены результаты сравнения расчетных и измеренных поглощенных доз в коже космонавтов. Даны объяснения возможным причинам расхождений в полученных результатах.

Ключевые слова: космическая ионизирующая радиация, эффективные дозы, поглощенная доза в коже.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 21–26.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-21-26

Согласно действующим нормативам обеспечения радиационной безопасности (РБ) [1], для контроля уровней радиационного воздействия на космонавтов необходимо использовать величину эффективной дозы, которая, согласно наземным нормам РБ [2], определяется как

$$E = \sum_T W_T H_T, \tag{1}$$

где H_T – эквивалентная доза в органе или ткани T ;

$$H_T = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N H(r_i), \tag{2}$$

Где N – количество точек в органе, для которого проводится расчет; WT – взвешивающий коэффициент для органа или ткани T (табл. 1).

Согласно п. 2.6 работы [1], основные пределы доз устанавливаются для эффективной дозы и эквивалентных доз радиации в костном мозге (крововетворная система – КТС), коже (КЖ) и хрусталике глаза (ХГ).

В разделе 3 работы [1] профессиональные пределы для эффективной дозы определены в 1 Зв, для ХГ – 2 Зв, для КЖ – 6 Зв. В разделе 4 работы [1] определены пределы эквивалентной дозы для КТС

в зависимости от продолжительности космического полета. Для 30-суточного полета предел равен 150 мЗв, для 1 года – 300 мЗв. Для промежуточной длительности полета используется линейная интерполяция.

Поскольку измерение указанных функционалов невозможно, то единственным путем их получения является проведение соответствующих расчетов.

Таблица 1

**Количество точек в органах и тканях (N)
и взвешивающие коэффициенты (W_T)
для определения эффективной дозы**

№	Орган	W_T	N
1	Гонады	0,20	11
2	Костный мозг (красный)	0,12	14
3	Толстый кишечник	0,12	10
4	Легкие	0,12	36
5	Желудок	0,12	15
6	Мочевой пузырь	0,05	7
7	Грудная железа	0,05	2
8	Печень	0,05	19
9	Пищевод	0,05	3
10	Щитовидная железа	0,05	3
11	Кожа	0,01	2
12	Клетки костных поверхностей	0,01	34
13	Хрусталик глаза	0,007	2
14	Центральная нервная система	0,007	3
15	Сердце	0,007	7
16	Левая почка	0,007	7
17	Правая почка	0,007	7
18	Селезенка	0,007	6
19	Прямая кишка	0,007	7

Согласно работе [3], поглощенная доза в точке r_i органа T вычисляется по формуле

$$D_T(r_i) = \int_0^{\infty} D(\xi) \omega_T(\xi, r_i) d\xi, \quad (3)$$

где $D(\xi)$ – удельная доза на глубине ξ ; $\omega_T(\xi, r_i)$ – функция экранированности точки r_i в органе T

$$\omega_T(\xi, r_i) = \frac{1}{4\pi\Delta\xi} \int_{4\pi} \eta(r_i, \Omega) d\Omega, \quad (4)$$

где $\eta(r_i, \Omega)$ – единичная функция на отрезке от ξ до $\xi + \Delta\xi$.

Расчет функций экранированности проводится в соответствии с методикой, описанный в ГОСТ 25645.204 [4]. В качестве модели тела человека (фантома) используются результаты работ [5, 6], а в качестве модели МКС – результаты работы [7]. Входящая в уравнение (1) эквивалентная доза H связана с поглощенной дозой D в выражении (2) простым соотношением

$$H = D \cdot QF, \quad (5)$$

где QF – фактор качества.

Подставим выражения (3) и (5) в уравнение (1) и, используя линейность (1), поменяем порядок интегрирования и суммирования. В итоге выразим эффективную дозу как

$$E = \int_0^{\infty} H_{eff}(\xi) \omega_{eff}(\xi, r_i) d\xi, \quad (6)$$

где $\omega_{eff}(\xi, r_i)$ – функция экранированности для расчета эффективной дозы.

$$\omega_{eff}(\xi, r_i) = \sum_T W_T \omega_T(\xi, r_i) \quad (7)$$

При таком подходе теряется определенность конкретной точки, но исключается необходимость расчета радиационного воздействия на каждый орган.

Методика

Рассмотрено 3 положения фантома внутри служебного модуля Международной космической станции (СМ МКС): рабочий отсек большого диаметра (РОБД), рабочий отсек малого диаметра (РОМД) и каюта левого борта (КЛБ). Проведены расчеты функций экранированности различных органов для

4 пространственных ориентаций фантома, в положении, перпендикулярном оси модуля: вперед – назад – влево – вправо. Для каждой пространственной ориентации для каждого органа использовано различное количество точек в соответствии с табл. 1. При этом в расчетах функций экранированности красного костного мозга учитывалось его процентное содержание в различных точках. Расчеты поглощенной дозы проводились по стандартизованным методикам [3, 8]. Определялись парциальные вклады в эффективную дозу от электронов и протонов радиационных поясов Земли (РПЗе и РПЗр) [9, 10] и от галактических космических лучей (ГКЛ) [11]. В качестве моделей потоков частиц РПЗ использованы результаты работы [12], в которой проведена модификация стандартов [13, 14]. В качестве модельного описания спектральных распределений заряженных частиц ГКЛ использовалось представление для отдельных групп ГКЛ из работы [15]. При этом потоки протонов с энергиями выше 100 МэВ нормировались на экспериментальные значения, полученные на спутниках GOES [16]. Учет геомагнитных возмущений проводился по данным [17].

Результаты и обсуждение

Проверка зависимости эффективной дозы от средней высоты орбиты показала, что коэффициент корреляции между этими функционалами составляет всего 0,32. То есть высота орбиты не является ведущим параметром в динамике эффективной дозы. Необходимо отметить, что периоды внекорабельной деятельности (ВКД) и периоды сближения пилотируемого транспортного корабля с МКС составляют доли процента от общей продолжительности экспедиции. Поэтому вклад этих функционалов в общую эффективную дозу очень мал. Также мал вклад в дозу от протонов СПС. Ни в одной из 66 экспедиций вклад в дозу от протонов СПС не превысил 1 %. Только в 5 экспедициях он был больше 0,5 %.

Коэффициент корреляции эффективной дозы с потоком радиоизлучения Солнца на длине волны 10,7 см составляет -0,50, с потоком протонов ГКЛ с энергиями больше 100 МэВ составляет 0,65. Вклад излучений ГКЛ в эффективную дозу не опускался ниже 60 %.

Если исходить из стандартного режима труда и отдыха (РТО), то с 21.30 (по полетному времени) до 6.00 космонавты находятся в каютах, а в остальное время в основном в РОБД и РОМД, посещая для выполнения необходимых работ другие модули. В дни прибытия и убытия очередного экипажа, а также в дни стыковки грузовых кораблей РТО меняется выделением специального времени на соответствующие процедуры. Также значительные изменения

РТО происходят при подготовке и проведении внекорабельной деятельности.

Для выяснения влияния РТО на формирование эффективных доз были выполнены 2 вида расчетов. В первом случае определялась поглощенная доза в КЛБ только в ночное время, а в РОБД и РОМД – только в дневное время. Особенностью определения парциального вклада в дозу от различных источников космических излучений является то, что динамика накопления дозы имеет четко выраженную двухмесячную периодичность. Эта периодичность отражает факт попадания МКС в область приполярных шапок для ГКЛ и в область Южно-Атлантической аномалии для РПЗ. Другой вариант расчета состоял в том, что результирующая доза равнялась сумме суточных доз в каждом месте пребывания, деленной на три.

Анализ полученных результатов показал, что эффективные дозы, полученные для 2 режимов РТО, практически не различаются. Наибольшее отклонение поглощенной дозы, полученной по первому варианту РТО, от дозы по второму варианту РТО меняется от -3,7 до +1,8 %. Если же учитывать

дисперсию среднесуточной мощности эффективной дозы, то можно говорить о совпадении результатов.

Аппаратные средства дозиметрического контроля позволяют контролировать только поглощенную дозу радиационного воздействия на КЖ космонавтов. На МКС в качестве штатного средства индивидуального дозиметрического контроля используются дозиметры ИДЗ-МКС на основе термoluminescentных стекол. Дозиметры откалиброваны по поглощенной дозе в воде [18], т.е. допустимо сравнение измеренной и рассчитанной поглощенных доз на КЖ космонавтов. Эти дозиметры космонавты должны носить постоянно во время полета, а обработка дозиметров проводится на Земле после окончания экспедиции.

В табл. 2 представлено сравнение экспериментальных и расчетных результатов для российских космонавтов, участвовавших в основных экспедициях на МКС. Результаты представлены по возрастанию поглощенной дозы. Паспортная точность дозиметров составляет 20 %. Поэтому различия между экспериментом и расчетов больше 20 % требуют объяснения.

Таблица 2

Сравнение поглощенных доз (в мГр) в коже космонавтов

№	Расчет	Экспер.	№	Расчет	Экспер.	№	Расчет	Экспер.
1	26,1	15,0	29	43,2	49,0	57	54,0	60,0
2	27,6	22,3	30	43,4	42,8	58	54,7	67,0
3	28,8	16,3	31	44,2	35,0	59	54,9	64,0
4	30,1	16,6	32	44,2	43,0	60	56,2	-
5	30,7	55,0	33	44,2	44,5	61	57,5	71,0
6	31,4	26,2	34	44,3	41,0	62	58,1	85,0
7	33,3	35,0	35	44,3	45,8	63	58,4	86,0
8	33,4	28,0	36	44,4	-	64	58,7	73,0
9	36,9	-	37	44,4	36,0	65	58,7	92,0
10	37,2	42,8	38	44,8	54,0	66	58,8	55,9
11	37,2	44,0	39	47,1	57,0	67	58,8	76,0
12	37,3	25,6	40	47,2	70,0	68	59,2	68,0
13	37,5	22,6	41	48,0	77,0	69	59,6	69,0
14	37,7	28,5	42	48,1	40,0	70	60,4	76,0
15	37,8	31,0	43	48,4	46,0	71	62,5	54,0
16	38,6	45,0	44	48,4	57,0	72	64,1	54,0
17	39,6	34,8	45	48,7	24,6	73	65,8	73,0
18	39,6	37,5	46	48,7	43,5	74	67,8	73,0
19	40,0	30,0	47	48,8	44,2	75	70,6	91,8
20	41,0	28,0	48	48,8	50,3	76	72,4	77,0
21	41,2	39,0	49	49,8	47,0	77	73,9	80,6
22	41,5	49,0	50	51,0	52,3	78	79,4	-
23	41,6	26,0	51	51,0	56,0	79	80,5	101,9
24	42,3	50,0	52	51,0	61,0	80	81,9	107,7
25	42,4	35,0	53	51,1	44,0	81	82,1	92,9
26	42,9	36,5	54	51,6	-	82	86,4	-
27	42,9	46,0	55	52,1	48,0	83	88,3	85,3
28	43,0	43,1	56	52,6	60,0			

Из анализа данных, представленных в табл. 2, следует, что с большой вероятностью космонавты под номерами 1, 3, 4, 12, 13, 20 и 23 не носили постоянно при себе индивидуальные дозиметры. Поглощенные дозы измерены для этих космонавтов существенно ниже расчетных значений. Дозиметры могли сохраняться в каких-либо отсеках МКС, например, при размещении дозиметров в ФГБ, где мощность поглощенной дозы в среднем составляет 66 % от мощности поглощенной дозы в РОБД.

У космонавтов под номерами 5, 40, 41, 62, 63, 64 и 65 расчетное значение поглощенной дозы заметно меньше экспериментальных значений. Это факт может быть связан с тем, что эти космонавты существенное время проводили в малых модулях, где мощность поглощенной дозы в среднем на 40–45 % больше, чем в РОБД. В отдельные периоды это различие достигало 90–130 %. Другой причиной расхождений может быть оставление дозиметров в транспортном корабле «Союз», где общая защищенность ниже, чем в МКС, а также имеется гамма-источник для включения двигателей мягкой посадки. В зависимости от того, на каком ложементе

может быть размещен дозиметр, мощность поглощенной дозы составляет от 160 до 245 % от мощности дозы в РОБД.

В табл. 3 представлены результаты расчетов эффективной дозы и эквивалентных доз на КЖ, ХГ и КТС. К сожалению, эти результаты оказались ненужными для РКК «Энергия». Санитарно-эпидемиологический надзор при подготовке и проведении космических полетов постановлением правительства № 206 от 11.04.2005 г. возложен на Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА). Однако о каких-либо запросах со стороны ФМБА об эффективных дозах, полученных космонавтами, автору неизвестно.

Значение эффективной дозы существенно зависит от продолжительности космического полета и фазы цикла солнечной активности.

Несколько слов об участниках космических полетов. Как правило, их пребывание на МКС составляет в среднем 10 сут. За это время необходимо учитывать конкретный РТО каждого участника космического полета, конкретное время посещения ими различных модулей. Например, японские

Таблица 3

**Эффективные дозы (в мЗв), полученные космонавтами, побывавшими на МКС,
и эквивалентные дозы в критических органах**

№	Эфф.	КЖ	ХГ	КТС	№	Эфф.	КЖ	ХГ	КТС	№	Эфф.	КЖ	ХГ	КТС
1	51,4	59,1	60,2	52,0	29	82,7	97,6	100,3	84,2	57	96,1	117,9	121,4	101,3
2	52,2	65,9	70,4	53,1	30	82,9	95,6	99,7	83,7	58	97,0	110,9	114,0	98,5
3	55,9	65,5	68,9	56,5	31	83,2	96,4	99,4	84,6	59	101,5	116,3	122,8	102,8
4	57,9	68,7	71,7	58,6	32	83,4	101,9	105,1	88,4	60	101,7	115,8	119,8	103,3
5	61,1	74,0	74,4	62,1	33	84,4	107,1	114,2	85,9	61	102,2	116,5	120,5	103,8
6	64,2	80,0	85,1	66,3	34	84,7	97,9	102,6	85,7	62	102,6	119,8	126,8	104,0
7	64,3	74,8	76,2	65,3	35	84,9	102,3	104,8	88,9	63	103,2	117,0	120,8	104,8
8	66,8	82,4	86,6	67,7	36	85,1	106,1	109,4	87,1	64	103,2	119,3	123,3	105,0
9	67,5	78,2	81,4	68,2	37	85,7	103,8	109,6	86,9	65	103,6	128,6	134,3	105,4
10	69,3	80,7	84,3	69,9	38	86,1	105,3	110,8	87,3	66	104,8	129,7	132,3	106,8
11	69,5	80,6	82,8	70,5	39	86,3	108,9	116,6	87,7	67	105,7	122,9	130,0	107,1
12	69,6	82,3	84,2	70,7	40	86,4	100,4	106,1	87,5	68	106,4	130,9	135,1	108,8
13	70,0	84,6	85,8	72,2	41	86,4	107,7	114,0	88,7	69	106,8	121,1	125,3	108,4
14	71,5	89,0	91,2	72,9	42	86,5	107,0	109,7	88,3	70	110,0	139,0	141,3	111,3
15	71,6	87,4	89,6	75,3	43	86,8	99,7	105,2	87,9	71	111,8	134,0	135,3	113,9
16	72,1	90,5	95,4	73,5	44	87,3	100,1	102,4	88,6	72	112,3	129,1	133,5	114,2
17	72,6	89,2	91,0	75,9	45	87,9	109,9	116,7	90,4	73	118,2	135,9	140,8	120,2
18	74,0	91,2	93,1	77,5	46	88,3	103,8	109,8	89,5	74	118,2	148,4	150,9	120,5
19	74,3	91,6	94,0	75,8	47	89,8	111,3	114,9	91,9	75	124,3	159,8	169,7	126,3
20	74,6	87,9	92,8	75,6	48	90,9	111,3	114,3	95,6	76	125,2	143,5	148,4	127,3
21	75,4	88,6	92,2	76,2	49	91,0	112,2	116,4	94,8	77	129,4	158,6	161,3	131,7
22	76,0	92,3	93,2	77,5	50	91,1	111,8	115,5	93,1	78	132,9	167,0	176,8	134,9
23	76,6	94,2	99,3	78,2	51	91,7	106,4	109,8	93,3	79	141,7	174,8	177,9	144,2
24	78,5	91,3	95,4	79,3	52	92,6	106,8	109,0	94,0	80	141,8	174,4	178,8	148,9
25	78,8	94,6	95,5	80,1	53	94,3	107,5	110,7	95,8	81	145,3	176,3	179,4	147,8
26	78,8	96,5	98,4	82,4	54	94,5	116,0	121,2	99,0	82	148,0	184,6	194,9	150,0
27	81,1	100,1	105,4	84,3	55	95,7	110,1	116,3	96,9	83	149,4	188,2	198,8	151,6
28	81,6	102,2	108,5	84,0	56	96,1	118,0	121,8	100,9					

космические туристы посещали японский модуль «Кибо», где среднесуточная мощность поглощенной дозы в 1,5–1,6 раза больше, чем в служебном модуле. В российских малых модулях среднесуточная мощность поглощенной дозы также в 1,2–1,5 раза больше, чем в служебном модуле. В ФГБ и американском модуле «Гармония» среднесуточная мощность поглощенной дозы составляет 0,6–0,8 от мощности в служебном модуле. В целом использование средних характеристик может приводить к существенным погрешностям в оценках уровней радиационного воздействия на участников космических полетов.

Выводы

Ни в одном случае космического полета не были превышены установленные нормативы обеспечения радиационной безопасности.

Работа выполнена в рамках плана фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН по теме № 65.2.

Список литературы

1. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ООКОКП-2021). Методические рекомендации МР ФМБА 17.01-2021. Государственная корпорация «Роскосмос», ФМБА. 2021.
2. Limiting the exposure of astronauts in near-earth space missions (LEANESM-2004). Methodical instruction MI 2.6.1.44-03-2004, State corporation «ROSKOSMOS», FMBA, 2021.
3. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Утв. Гл. санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 7.07.2009. Radiation safety standards (RSS-99/2009). Approved by the Chief sanitary doctor of RF G.G. Onishchenko 2009.07.07.
4. РД-50 25645.208. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете: Методика расчета поглощенной и эквивалентной доз от протонов космических лучей за защитой. М., 1986.
5. RD-50 25645.208. Methodical instruction. The safety of radiation crew of the spacecraft in space flight: Method of calculation of absorbed and equivalent doses of protons of cosmic rays for protection. Moscow, 1986.
6. ГОСТ 25645.204. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете: Методика расчета экранированности точек внутри фантома. М., 1984.
7. GOST 25645.204. The safety of radiation crew of the spacecraft in space flight: Method of calculation of shielding points inside the phantom. Moscow, 1984.
8. ГОСТ 25645.203. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Модель тела человека для расчета тканевой дозы. М., 1984.
9. GOST 25645.203. The safety of radiation crew of the spacecraft in space flight. The human body model for calculating tissue dose. Moscow, 1984.
10. Бондаренко В.А., Митрикас В.Г. Модель геометрического фантома человека для расчета тканевых доз в служебном модуле Международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2007. Т. 39. № 1. С. 34–39.
11. Bondarenko V.A., Mitrikas V.G. The model of geometrical human body phantom for calculating tissue doses in the service module of the international space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2007. V. 39. № 1. P. 34–39.
12. Митрикас В.Г. Модель защищенности обитаемых отсеков служебного модуля Международной космической станции для оценки радиационной опасности // Авиакосм. и экол. мед. 2004. Т. 38. № 3. С. 41–47.
13. Mitrikas V.G. Model protection of habitable compartments of the service module of the International space station for evaluation of the radiation danger // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2004. V. 38. № 3. P. 41–47.
14. РД-50 25645.207. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете: Методика расчета поглощенной и эквивалентной дозы от многозарядных ионов космических лучей. М., 1986.
15. RD-50 25645.207. Methodical instruction. The safety of radiation crew of the spacecraft in space flight: Method of calculation of absorbed and equivalent dose of multiply charged ions of cosmic rays. Moscow, 1986.
16. РД-50 25645.208. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете: Методика расчета поглощенной и эквивалентной доз от протонов космических лучей за защитой. М., 1986.
17. RD-50 25645.208. Methodical instructions. Radiation safety of the spacecraft crew in space flight: Method of calculation of absorbed and equivalent doses from protons of cosmic rays for protection. Moscow, 1986.
18. РД 50-25645.216. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете. Метод расчета распределения поглощенной и эквивалентной доз космических излучений по толщине материалов на внешней поверхности космического аппарата на орбитах, проходящих через ЕРПЗ. М., 1991.
19. RD 50-25645.216. Radiation safety of the spacecraft crew in space flight. A method for calculating the distribution of absorbed and equivalent doses of cosmic radiation by the thickness of materials on the outer surface of the spacecraft in orbits passing through the ERP. Moscow, 1991.
20. РД-50 25645.208. Методические указания. Безопасность радиационная экипажа космического аппарата в космическом полете: Методика расчета поглощенной и эквивалентной дозы от многозарядных ионов космических лучей. М., 1986.
21. RD-50 25645.208. Methodical instructions. Radiation safety of the spacecraft crew in space flight: Method for calculating the absorbed and equivalent dose from multicharged cosmic ray ions. Moscow, 1986.

12. Митрикас В.Г. Модель радиационных поясов Земли для оценки радиационной опасности на орбите ОПС «Мир» // Космические исследования. 1999. Т. 37. № 5. С. 1–5.

Mitrikas V.G. A model of the Earth's radiation belts for assessing the radiation hazard in the orbit of the «Mir» OPS // *Kosmicheskie issledovaniya*. 1999. V. 37. № 5. P. 1–5.

13. ГОСТ 25645.138. Пояса Земли радиационные естественные. Пространственно-энергетические характеристики потоков протонов. М., 1986.

GOST 25645.138. Natural radiation belts of the Earth. Space-energy characteristics of proton fluxes. Moscow, 1986.

14. ГОСТ 25645.139. Пояса Земли радиационные естественные. Пространственно-энергетические характеристики потока электронов. М., 1986.

GOST 25645.139. Natural radiation belts of the Earth. Spatial-energy characteristics of the electron flow. Moscow, 1986.

15. Ковалев Е.Е., Коломенский А.В., Муратова И.А., Петров В.М. Модельные описания дифференциальных спектров галактических космических лучей // Известия АН СССР. Сер. физ. 1978. Т. 42. № 5. С. 923–926.

Kovalev E.E., Kolomenskiy A.V., Muratova I.A., Petrov V.M. Model descriptions of differential spectra of galactic cosmic rays // *Izvestiya AN SSSR. Seriya fizicheskaya*. 1978. V. 42. № 5. P. 923–926.

16. <http://www.swpc.noaa.gov/>.

17. http://wdc.kugi.kyoto-u.ac.jp/dst_realtime/.

18. *Stradi A., Szabo J., Inozemtsev K.O. et al.* Comparative radiation measurements in the Russian segment of the International space station by applying passive dosimeters // *Radiat. Measurements*. 2017. V. 106. P. 267–272.

Поступила 15.02.2022

EFFECTIVE RADIATION DOSES OF THE RUSSIAN MEMBERS OF THE MAIN ISS MISSIONS

Mitrikas V.G.

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

The author presents mathematical modeling of the radiation effects on cosmonaut's organs and tissues and effective dose evaluation over the period of ISS operation from 2001 to 2021 with account of radiation protection in specific compartments. Also, he reports the results of comparing the calculated and measured skin absorbed doses and speculates on the likely reasons for their discrepancy.

Key words: space ionizing radiation, effective dose, skin absorbed dose.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 21–26.

УДК [57+61]:52-7:615:616:614.876:539.1.047

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА Б-190 (ИНДРАЛИНА), ВЛИЯНИЕ НА ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛЕТЧИКОВ И ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ ФАКТОРАМ ПОЛЕТА

Ильин Л.А.¹, Васин М.В.^{2, 3}, Ушаков И.Б.¹

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

E-mail: la_ilin@mail.ru

Проведен анализ переносимости препарата Б-190 (индралина), входящего в состав ряда аптечек в качестве радиопротектора экстренного действия, на тренажерах, имитирующих реальные условия профессиональной деятельности летного состава и воздействие на него экстремальных факторов полета с участием 147 испытуемых и летного персонала. Индралин вызывает прямой $\alpha_1(B)$ -адреномиметический вазопрессорный эффект с ростом периферического сопротивления и ограничением регионального кровотока, что сопровождается повышением диастолического и систолического артериального давления и рефлекторным снижением частоты сердечных сокращений с продолжительностью до 1 ч.

Индралин не снижал переносимость человеком перегрузок «голова – таз» до +5 ед., продолжительностью до 30 с, гипобарической гипоксии в барокамере при подъеме на высоту 5 км и пребыванием на ней в течение 30 мин, вестибулярной стимуляции в пробе НКУК (непрерывная кумуляция действия ускорения Кориолиса), гипертермии при температуре +35 °С и относительной влажности 55 % и физической нагрузки в течение 1 ч при мощности 50 Вт в защитном морском комплекте и изолирующем противогазе. В этих условиях индралин не снижал физическую выносливость и работоспособность человека, оцениваемую по сдвигам в деятельности нейромоторного аппарата (способность к динамической работе, статическая выносливость, тремор покоя и движения, сенсомоторная реакция). Исследования влияния индралина на психофизиологические характеристики и работоспособность оператора свидетельствуют о том, что радиопротектор существенно не изменял качество выполняемой работы и резервы внимания оператора, качество пилотирования на тренажере, не влиял на зрительные и моторные функции во время полета при сохранении полной адекватности субъективной оценки пилотирования.

Проведенное исследование влияния индралина на качество выполнения летным составом транспортной авиации полетных заданий с имитацией аварийной ситуации на тренажере не выявило существенного влияния

препарата на качество выполнения профессиональной деятельности летным составом при сохранении фармакологической активности и субъективных ощущений, связанных с его действием.

Ключевые слова: Б-190 (индралин), перегрузка «голова – таз», гипобарическая гипоксия, гипертермия, психофизиологические тесты, работоспособность оператора.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 27–34.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-27-34

К препаратам, предназначенным для применения в качестве медицинских средств защиты, предъявляются жесткие требования. Радиопротектор, входящий в состав индивидуальной аптечки, не должен вызывать развитие каких-либо выраженных токсических или побочных реакций, снижать физическую и умственную работоспособность человека, влиять на координацию движений, навыки и остроту зрения, нарушать иммунитет [1, 2].

В нашей стране таким препаратом, включенным в аптечку персонала в качестве радиопротектора, является препарат Б-190, предназначенный для профилактического применения в аварийных ситуациях на атомных энергетических установках при прогнозировании доз облучения, вызывающих развитие острой лучевой болезни [3, 4]. Б-190 применялся летным составом при участии армейской авиации в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в мае 1986 г.

В статье представлен обзор ряда исследований и испытаний препарата Б-190 добровольцами и персоналом на тренажерах и специальных установках, имитирующих реальные условия труда при воздействии экстремальных факторов применительно к профессиональной деятельности летного состава. Общее количество испытуемых, принявших участие в исследовании переносимости препарата Б-190 (индралина), составило 147 человек.

*Фармакологические свойства Б-190
(индралина), критичные для его переносимости
персоналом в реальных условиях
профессиональной деятельности*

Препарат Б-190 (1-(индолил-3)-2-метиламино-этанол) (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России) – противолучевое лекарственное средство, применяется внутрь в дозе 0,45 г (3 табл. по 0,15 г) за 10–15 мин до начала работ в потенциально опасной радиоактивно загрязненной зоне. Таблетки разжевываются и запиваются водой.

Препарат Б-190 (индралин) является прямым α_1 -адренергическим агонистом, реализующим свое радиозащитное действие на клетки через $G\alpha_q/11$ -протеиносцепленные рецепторы. По влиянию на сердечно-сосудистую систему индралин вызывает $\alpha_1(B)$ -адреномиметический вазопрессорный эффект с ростом периферического сопротивления и ограничением регионального кровотока [5, 6]. По результатам клинических исследований препарат Б-190 повышает диастолическое (ДАД) и систолическое артериальное давление (САД) и рефлекторно снижает частоту сердечных сокращений, увеличивает периферическое сопротивление и ограничивает региональный кровоток с продолжительностью действия до 45–60 мин (рис. 1) [6]. Указанные фармакодинамические эффекты в покое выражены больше, чем при нагрузке. Они возникают в первые минуты после введения, достигают максимума к 5–30-й минуте и исчезают в большинстве случаев через час-полтора после применения препарата [6].

Брадикардическая реакция у человека, являясь рефлекторным ответом на рост АД, повторяет в динамике изменение АД (см. рис. 1). Она экспериментально устраняется при новокаиновой блокаде синокаротидной зоны [5]. Компенсаторная реакция в виде брадикардии отражает динамику повышения АД и снижает нагрузки на сердце (см. рис. 1). Повышение тонуса артериальных сосудов после применения препарата приводило к росту удельного периферического сопротивления (механокардиография по Савицкому), отражающему изменение проходимости в системе артериол. Тонус артериальных сосудов по индексу инцизуры реографической волны был повышен на 31 %. Повышение периферического сопротивления является следствием сокращения артериол под действием препарата. При приеме препарата внутрь не отмечалось нарушения ритма сердца в виде атриовентрикулярной диссоциации и блокады. По выраженности вазоконстрикторного эффекта индралин не уступает адреналину, обладает более длительным действием. Доза индралина при приеме внутрь 0,45 г по фармакологическим свойствам соответствует дозе 100 мг при внутримышечном его применении [6]. Б-190 вызывает ряд субъективных ощущений, основанных на пилomotorной реакции α_1 -адреномиметика, в виде

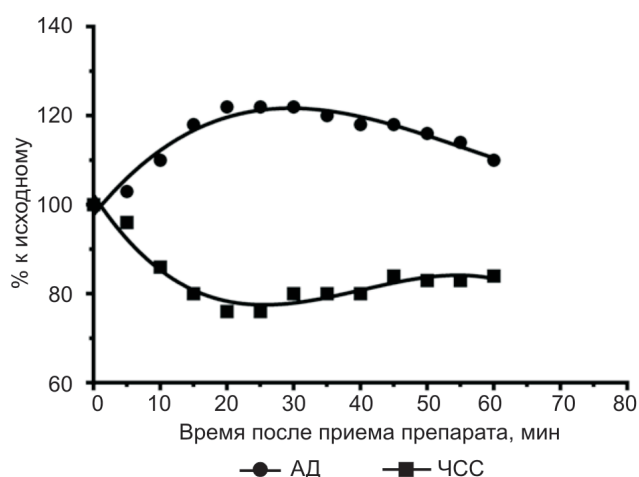


Рис. 1. Влияние индралина (0,45 г) при приеме внутрь натошак с предварительным разжевыванием таблеток на диастолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений у человека.

По оси абсцисс: время после приема препарата, мин. По оси ординат: изменение показателя, % к исходному уровню

парестезии в области лица, шеи и волосистой части головы.

Фармакодинамика индралина предопределяется его фармакокинетикой и во многом сходна с фармакодинамикой биогенных аминов, в частности, производного серотонина – мексамина. После внутримышечного введения максимальное содержание препарата в крови и тканях устанавливается через 5–10 мин и поддерживается на данном уровне в течение 30 мин. В дальнейшем отмечается быстрое снижение концентрации препарата в крови, через 1 ч его содержание уменьшается в 2 раза. В кроветворных тканях (костный мозг, селезенка) в оптимальные сроки противолучевого действия (15–20 мин) содержание препарата в 1,5–2,0 раза превышает его уровень в крови. Прохождение индралина через гематоэнцефалический барьер достаточно ограничено. Препарат практически полностью выводится из организма через почки в основном в течение 6 ч.

*Влияние индралина на переносимость гипоксии,
связанной с экстремальными ситуациями
профессиональной деятельности*

Проанализированы 2 экспериментальных исследования, связанные с воздействием перегрузок «голова – таз» величиной до 5 ед. +Gz или с подъемом в барокамере на высоту 5 км. Исследования проводились в ГНИИ авиационной и космической медицины. В экспериментах на центрифуге участвовали 6 штатных испытуемых. Индралин вводили внутримышечно в дозах 50 и 100 мг за 5 мин до начала

Таблица 1

Влияние индралина (50 и 100 мг, в/м) на переносимость продольных перегрузок «голова – таз» +Gz [11]

Показатели	Характер изменений	+Gz = 3 ед.			+Gz = 5 ед.		
		Плацебо	Индралин		Плацебо	Индралин	
			50 мг	100 мг		50 мг	100 мг
САД в моче уха	Нормальное	12	12	11	9	10	8
	80 мм рт. ст.	0	0	1	3	2	4
Амплитуда ушного пульса	Нормальное	9	12	12	8	10	12
	80 % от исходного	3	0	0	4	2	0
Кровенаполнение сосудов в моче уха	Без изменений или повышение	10	11	11	7	6	2
	Понижение	2	1	1	5	5	8
Электрокардиограмма	Без нарушения ритма сердца	6	6	6	4	5	5
	Одиночные экстрасистолы	0	0	0	2	1	0
	Множественные экстрасистолы	0	0	0	0	0	1

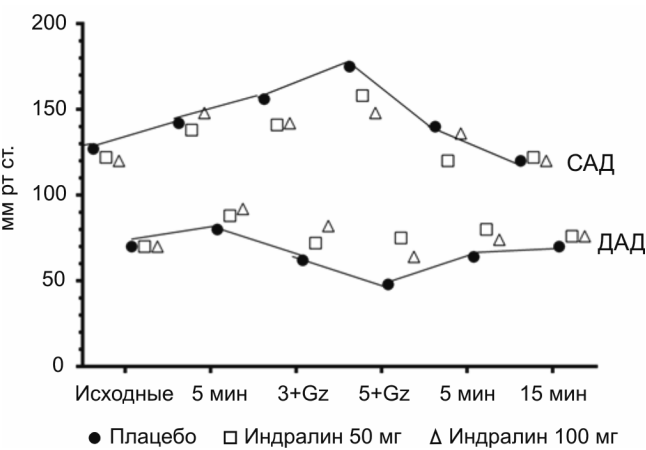


Рис. 2. Влияние индралина (50 и 100 мг, в/м) на систолическое и диастолическое давление при воздействии перегрузок «голова – таз» 3 и 5 ед. в течение 30 с. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

вращения. В качестве плацебо применяли физиологический раствор.

В зачетных сериях все испытуемые не предъявляли жалоб. Зрительные расстройства у них отсутствовали. Объективные показатели переносимости перегрузок представлены в табл. 1 (исследования проведены совместно с Р.А. Вартбароновым). Воздействие перегрузок в контрольной группе приводило к повышению систолического и пульсового давления и снижению диастолического давления (рис. 2). Учащение сердечных сокращений и связанное с ним повышение систолического и пульсового давления при стрессорном воздействии является компенсаторной реакцией для поддержки гомеостаза, прежде всего мозгового кровотока и биоэнергетических процессов в головном мозге путем роста

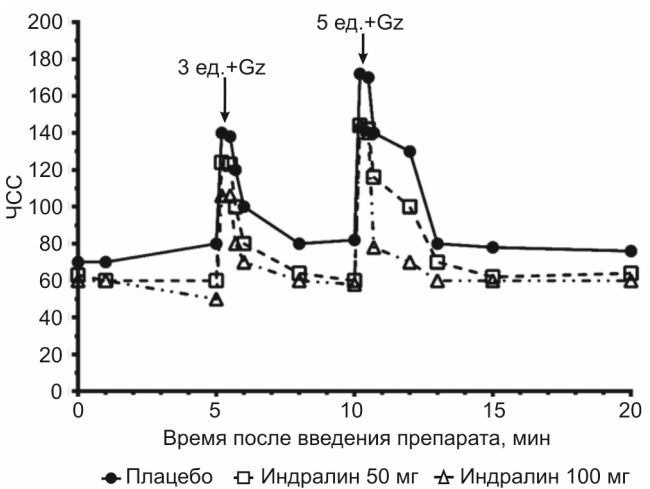


Рис. 3. Влияние индралина (50 и 100 мг, в/м) на частоту сердечных сокращений при воздействии перегрузок «голова – таз» 3 и 5 ед. в течение 30 с

периферического сопротивления, которое уменьшается, как видно по снижению диастолического давления под действием перегрузок (рис. 3) [7–11].

После введения препарата отмечали урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышение САД и ДАД. На фоне воздействия перегрузки препарат вызывал менее выраженную тахикардию и менее выраженные изменения систолического, диастолического и пульсового давления (см. рис. 2, 3). В целом отмеченные сдвиги гемодинамических показателей под влиянием индралина при воздействии перегрузок вызваны увеличением общего периферического сопротивления кровотоку вследствие фармакологического эффекта радиопротектора.

Отмеченные симпатомиметические свойства индралина благоприятствуют переносимости

Таблица 2

Влияние индралина (100 мг, в/м) на переносимость вестибулярной стимуляции при пробе НКУК [11]

Вестибуловегетативные реакции	Количество случаев	
	Плацебо	Индралин
Пот, чувство тепла, легкая бледность	4	3
Легкая тошнота, пот, чувство тепла, бледность	2	2
Выраженная тошнота	2	2
Всего реакций	8	7
Отсутствие реакций	5	5
% реакций	61,5	58,3

Таблица 3

Влияние индралина (100 мг, в/м) на умственную работоспособность испытуемых при пребывании на высоте 5 км [11]

Группа	Показатель	Исходные значения показателей	Время пребывания на высоте, мин		
			1	15	30
Плацебо	Количество вычислений в 1 мин	9	9	9	9
	Количество ошибок	1	0,5	1	2
Индралин	Количество вычислений в 1 мин	9	9	9	10
	Количество ошибок	0,8	0,8	1	2

перегрузок путем повышения периферического сопротивления. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии снижения переносимости человеком перегрузок «голова – таз» величиной до 5 ед. +Gz длительностью до 30 с в условиях применения препарата (см. табл. 1). В отдельных случаях у лиц со склонностью к расстройствам сердечного ритма применение индралина может вызывать на фоне действия перегрузок умеренно выраженные нарушения биоэлектрической активности сердца.

Исследование эффекта индралина на функциональное состояние вестибулярного анализатора и переносимость ускорений Кориолиса (НКУК) у 13 испытуемых свидетельствует о том, что радиопроктор не меняет устойчивость человека к вестибулярным перегрузкам (табл. 2) [6].

Изучение влияния индралина на переносимость гипоксической гипоксии с участием 6 испытуемых проводилось в барокамере СКБ-48 при подъеме на высоту 5 км с пребыванием на ней в течение 30 мин (умеренная степень гипоксии). Исследования проведены совместно с В.К. Степановым. Все испытуемые показали хорошую переносимость гипоксии. Реакция сердечно-сосудистой системы на гипобарическую гипоксию сопровождалась повышением САД на 10 мм рт. ст. и учащением ЧСС до 80 уд./мин. Со стороны ДАД имело место его снижение на 10 мм рт. ст., что, возможно, связано с повышением чувствительности барорецепторов под

воздействием гипоксии (рис. 4) [12–14]. Применение индралина снижало реакцию на гипоксию со стороны сердечно-сосудистой системы, уменьшая ЧСС и устраняя снижение ДАД (см. рис. 4). Следует констатировать отсутствие отрицательного влияния индралина на переносимость умеренной гипобарической гипоксии. Во время пребывания на высоте 5 км умственная работоспособность испытуемых по

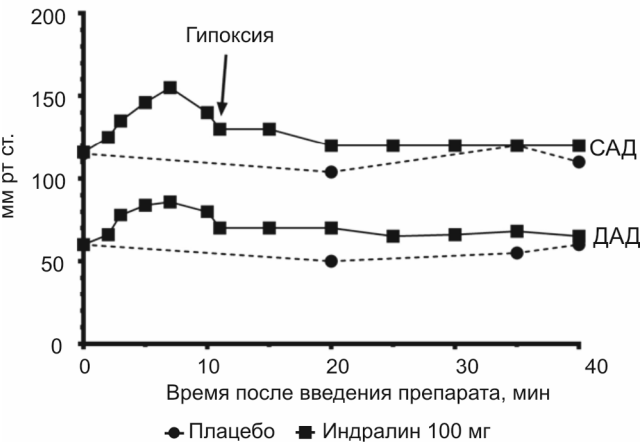


Рис. 4. Влияние индралина (100 мг, в/м) на систолическое и диастолическое давление во время воздействия гипобарической гипоксии на высоте 5 км в течение 30 мин. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

тесту «письменный счет» не снижалась (табл. 3) [6]. Функциональное состояние испытуемых при хорошей переносимости умеренной степени кислородного голодания на фоне применения индралина не изменялось.

Известно, что физическая нагрузка может вызывать умеренную степень гипоксии, которая компенсируется первичной адаптивной реакцией, сопровождаемой учащением дыхания и частоты сердечных сокращений, что позволяет поддерживать на необходимом уровне мозговой кровотока и оксигенацию мозга. Отмечаемая при этом гипервентиляция вызывает гипокапнию и снижение мозгового кровотока. Другая нагрузка в виде гипертермии вызывает похожие процессы. Воздействие гипертермии при физической нагрузке усугубляет ситуацию, усиливая гипоксическое состояние организма [15].

В Институте биофизики Минздрава СССР были проведены исследования по оценке влияния индралина на переносимость и работоспособность 10 испытуемых при комплексном воздействии гипертермии (температура +35 °С и относительная влажность 55 %) и физической нагрузки в течение 1 ч при мощности 50 Вт в защитном морском комплекте КЗМ-1 и изолирующем противогазе ИП-4. Все испытуемые успешно справились с работой в условиях затрудненной теплоотдачи. Индралин не приводил к существенным изменениям переносимости гипертермии. В этих условиях индралин не снижал физическую выносливость и работоспособность человека, оцениваемую по сдвигам в деятельности нейромоторного аппарата (способность к динамической работе, статическая выносливость, тремор покоя и движения, сенсомоторная реакция). В реакции на индралин отмечена тенденция к менее выраженной брадикардии при отсутствии случаев нарушения ритма сердечных сокращений [6].

Влияние индралина на психофизиологические характеристики и работоспособность оператора

Известно, что часть лекарственных средств, прежде всего наркотического и транквилизирующего действия, оказывают отрицательное влияние на работу оператора. В группе противолучевых препаратов, например, цистамин способен подавлять возможности оператора прогнозировать ситуацию [16].

При участии 9 испытуемых изучалось влияние индралина на некоторые свойства внимания (концентрация, переключаемость и устойчивость/отвлекаемость), а также на подвижность нервных процессов на приборе «Темп», где им предъявляли с разной скоростью (от 60 до 100 слов в минуту) различные понятия, подлежащие дифференцировке. Индралин не оказывал влияния на выполнение данных психологических тестов (табл. 4).

Оценку влияния радиопротектора на работоспособность 5 операторов проводили по методике одномерного компенсаторного слежения на стенде-тренажере. Индралин существенно не изменял качество выполняемой работы и резервы внимания оператора. Через 5 мин после введения индралина отмечена тенденция к увеличению количества допущенных ошибок (табл. 5).

Для оценки влияния индралина на качество пилотирования летчиком (оператором) были проведены инженерно-психологические исследования на комплексном тренажере летчика КТС-6 с участием 5 испытуемых (эксперименты были проведены совместно с А.А. Вороной). Под качеством пилотирования принималась точность выдерживания траекторных параметров с помощью спектрального анализа управляющих движений летчика в поперечном и продольном каналах управления по 4 режимам: горизонтальное положение, восходящая и нисходящая спирали и посадка самолета [17].

Таблица 4

Влияние индралина (100 мг, в/м) на свойства внимания у испытуемых [11]

Свойство внимания	Исходные значения показателей	Индралин (100 мг, в/м)	
		через 10–15 мин	через 50–60 мин
Концентрация внимания	343	343	342
Количество просмотренных знаков/1 мин			
Количество ошибок	3	3	4
Переключаемость внимания	53	53	52
Количество просмотренных знаков/1 мин			
Количество ошибок	0	1	0
Устойчивость внимания	47,0	46,7	44,5
Воспроизводство временного интервала 45 с			

Таблица 5

Влияние индралина (100 мг, в/м) на среднюю ошибку управления и резервы внимания оператора [11]			
Группа	Время после введения препарата	Средняя ошибка управления, отн. ед.	Резервы внимания, отн. ед.
Фон	-	98,4 ± 3,8	38 ± 2,0
Плацебо	5 мин	105,6 ± 4,0	41 ± 1,5
Индралин		118,6 ± 2,7	42 ± 1,5
Плацебо	1 ч	102,2 ± 3,9	42 ± 1,0
Индралин		103,7 ± 4,1	38 ± 2,0
Плацебо	24 ч	92,5 ± 3,7	42 ± 1,0
Индралин		100,0 ± 3,5	42 ± 1,0

Таблица 6

Режим полета	Вероятность выдерживания параметров траектории полета	
	Плацебо	Индралин
Горизонтальный	0,89	0,89
Восходящий	0,84	0,98
Нисходящий	0,90	0,96
Посадка самолета	0,63	0,66

Как следует из данных табл. 6, индралин не оказывал существенного влияния на точность пилотирования оператора. Радиопротектор не ухудшал качество пилотирования также по дисперсии управляющих движений в поперечном и продольном каналах управления. Отмечалась тенденция к снижению качества пилотирования при восходящей спирали. Общий уровень работоспособности при этом оставался достаточно высоким, что позволило оператору выполнять полет с хорошим качеством.

Во время работы характерные ощущения, вызванные индралином, в виде «мурашек» в области шеи, лица и волосистой части головы, а также изменения ДАД были выражены слабее, чем при исследовании индивидуальной переносимости препарата. Эти ощущения не отвлекали от пилотирования и не влияли на зрительные и моторные функции во время полета. Адекватность субъективной оценки пилотирования не нарушалась. Во время работы на тренажере повышалась ЧСС до 90 уд./мин при посадке самолета. Эта физиологическая реакция снижалась под действием индралина [7].

Влияние индралина на качество выполнения летным составом транспортной авиации полетных заданий на тренажере

В исследовании принимали участие 5 экипажей самолета Ан-12 в составе командира, помощника командира и борттехника (исследование проводили совместно с Э.А. Козловским). Полетное задание на универсальном пилотажном тренажере летчика УПТЛ-5МА включало в себя выполнение 3 полетов по кругу с 2 разворотами на 180° и 1 полета с «отводом» на расстояние 5-10 км от выполняемого полетного задания. Последнее упражнение с имитацией аварийной ситуации требовало значительного напряжения для определения положения самолета и решения о его заходе на посадку при крайне ограниченной навигационной информации, что сопровождалось учащением ЧСС на 10–20 % от исходных значений.

Установлено, что введение индралина не влияло на качество выполнения профессиональной деятельности летчика (табл. 7). Фармакологическая активность радиопротектора у членов экипажей

Таблица 7

Влияние индралина (100 мг, в/м) на качество выполнения 5 экипажами самолета Ан-12 захода на посадку на тренажере УПТЛ-5 МА по интегральной ошибке пилотирования [11]

Группы	№ упражнений во время посадки полетов			
	I	II	III	IV
Контроль	71,8	78,4	104	153
Индралин	50,1	73,8	93,8	124

Примечание. IV упражнение при посадке самолета проводилось при наличии крайне ограниченной навигационной информации.

при выполнении полетного задания сохранялась в достаточно выраженной мере. У всех летчиков во время пилотирования имели место субъективные ощущения, связанные с действием препарата. Они были менее выражены, чем при изучении его переносимости, особенно на более сложных этапах полета, и не отвлекали операторов от пилотирования и контроля за приборами [7].

Выводы

1. Индралин (100 мг, в/м) не снижал переносимость перегрузок «голова – таз» величиной до +5 ед. и продолжительностью до 30 с, гипобарической гипоксии в барокамере при подъеме на высоту 5 км с пребыванием на ней в течение 30 мин, вестибулярной стимуляции в пробе НКУК, гипертермии при температуре +35 °С и относительной влажности 55 % и физической нагрузке в течение 1 ч при мощности 50 Вт в защитном морском комплекте и изолирующем противогазе.

2. Радиопротектор существенно не изменял качество выполняемой работы и резервы внимания оператора на летном тренажере. Характерные ощущения, вызванные индралином, в виде «мурашек» в области шеи, лица и волосистой части головы, не отвлекали от пилотирования и не влияли на зрительные и моторные функции во время полета. Адекватность субъективной оценки пилотирования не нарушалась.

3. Индралин не оказывал влияния на качество выполнения летным составом транспортной авиации полетных заданий с имитацией аварийной ситуации на тренажере. Не отмечено существенных изменений в профессиональной деятельности летчика при сохранении фармакологической активности радиопротектора и субъективных ощущений, связанных с его действием.

Список литературы

1. Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И. Очерки космической радиобиологии. М., 1968.
Saksonov P.P., Antipov V.V., Davydov B.I. Essays on cosmic radiobiology. Moscow, 1968.

2. Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В. Радиационная фармакология. М., 1976.
Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeev P.V. Radiation pharmacology. Moscow, 1976.
3. Ильин Л.А., Ушаков И.Б., Васин М.В. Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях // Мед. радиол. радиац. безопасность. 2012. Т. 57. № 3. С. 26–31.
Ilyin L.A., Ushakov I.B., Vasin M.V. Antiradiation medicine in the system of radiation protection of personnel and population in case of radiation accidents // Med. radiol. radiac. Bezopasnost. 2012. V. 57. № 3. P. 26–31.
4. Инструкция по применению Б-190. 2020.
Instructions for the use of B-190. 2020.
5. Сухинина Г.П. Фармакология 1-(индолил-3)-2-алкиламиноалканолов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1972.
Sukhinina G.P. Pharmacology of 1- (indolyl-3) -2-alkylaminoalkanols: Avtoreferat ... dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. Moscow, 1972.
6. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М., 1994.
Ilyin L.A., Rudny N.M., Suvorov N.N. et al. Indralin is an emergency radioprotector. Radioprotective properties, pharmacology, mechanism of action, clinic. Moscow, 1994.
7. Marbarger J.P., Vasilyev P.V. Ecological and physiological bases of space biology and medicine. In v. 2. Book 2. Foundations of space biology and medicine / M. Galvin, O.G. Gzenko, ed. NASA. Washington, 1975.
8. Колесников С.В., Вартбаронов Р.А., Котовская А.Р. Переносимость перегрузок +Gz летчиками с тенденциями к гипотензивным реакциям в условиях жаркого климата // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1976. Т. 10. № 4. С. 30–35.
Kolesnikov S.V., Vartbaronov R.A., Kotovskaya A.R. Tolerability of overloads +Gz by pilots with tendencies to hypotensive reactions in hot climate // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1976. V. 10. № 4. P. 30–35.
9. Акулов В.А., Вартбаронов Р.А. Гидромеханические эффекты в кровеносных сосудах человека при вращениях на центрифуге короткого радиуса // Авиакосм. и экол. мед. 2003. Т. 37. № 6. С. 34–40.

Akulov V.A., Vartbaronov R.A. Hydro-mechanical effects on human blood vessels of rotations on a short-arm centrifuge // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2003. V. 37. № 6. P. 34–40.

10. Bondareva S.V., Vartbaronov R.A., Ponomartnko K.V. et al. Resistance and hemodynamic reactions in healthy pilots under the conditions of passive orthostatic loading // *Human Physiol.* 2012. V. 38. № 6. P. 745–750.

11. Вартбаронов Р.А. гипотеза сенсорного конфликта как основы ортостатической неустойчивости человека при пассивной ортопробе // *Авиакосм. и экол. мед.* 2013. Т. 47. № 4. С. 31–32.

Vartbaronov R.A. hypothesis of sensory conflict as the basis of human orthostatic instability in passive orthoprobe // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2013. V. 47. № 4. P. 31–32.

12. Fox W.C., Watson R., Lockette W. Acute hypoxemia increases cardiovascular baroreceptor sensitivity in humans // *Am. J. Hypertension*. 2006. V. 19. № 9. P. 958–963. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.005>.

13. Alagha B., AhmadBeygi S., Moosavi S.A., Jalali S.M. Hypoxia symptoms during altitude training in professional Iranian fighter pilots // *Air Med. J.* 2012. V. 31. № 1. P. 28–32. DOI: 10.1016/j.amj.2011.05.005.

14. Razumnikova O.M., Kovtun L.T., Krivoshechekov S.G. Cardiorespiratory response to hypoxia in persons with different levels of creativity // *Human Physiol.* 2013. V. 39. № 4. P. 426–431.

15. Tsuji B., Hayashi K., Kondo N., Nishiyasu T. Characteristics of hyperthermia-induced hyperventilation in humans // *Temperature (Austin)*. 2016. V. 3. № 1. P. 146–160. DOI:10.1080/23328940.2016.1143760.

16. Васин М.В., Лебедева Н.Н. Влияние цистамина на работоспособность человека-оператора // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1975. Т. 9. № 5. С. 52–55.

Vasin M.V., Lebedeva N.N. The influence of cystamine on the performance of a human operator // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1975. V. 9. № 5. P. 52–55.

17. Ворона А.А., Гандер Д.В., Пономаренко В.А. Теория и практика психологического обеспечения летного труда / В.А. Пономаренко, ред. М., 2003.

Vorona A.A., Gander D.V., Ponomarenko V.A. Theory and practice of psychological support of flight labor / V.A. Ponomarenko, ed. Moscow, 2003.

TOLERANCE OF MEDICAMENT B-190 (INDRALIN); ITS EFFECT ON PILOT'S PROFESSIONAL ACTIVITIES AND RESISTANCE TO EXTREME FLIGHT FACTORS

Ilyin L.A.¹, Vasin M.V.^{2,3}, Ushakov I.B.¹

¹Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

²Research and Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) of the Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

We undertook analysis of testing tolerance to fast-acting radioprotector B-190 (indralin) by 147 pilots and test-subjects in a number of simulators. Indralin, a direct $\alpha_1(B)$ -adrenergic vasopressor, increases peripheral resistance and controls local blood flow. As a result, diastolic and systolic pressure grows and heart rate decreases reflectively for a period of up to an hour.

Indralin did not impact endurance of head-to-pelvis g-loading (+5 g, 30 s), hypobaric hypoxia (5 000 m, 30 min), vestibular stimulation (continuous cumulative Coriolis effect), hyperthermia (+35 °C and 55 % relative humidity) and 1-hour physical work at 50 watts in a protective marine outfit and sealed respirator mask. Indralin did not affect physical endurance or performance assessed by functioning of the neuromotor apparatus (dynamic work, static stability, resting and motion tremor, sensorimotor reaction). Investigations of the indralin effects on operator's psychophysiology and efficiency in a flight simulator showed that it did not act dramatically on job quality and attention, visual or motor functions and that operator's self-appraisal remained adequate.

Key words: B-190 (indralin), head-to-pelvis g-load, hypobaric hypoxia, hyperthermia, psychophysiological tests, operator's performance.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 27–34.

Поступила 01.12.2021

УДК 615.015:615.21+613.64+616-001.83

ПРИМЕНЕНИЕ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Яснецов Вик.В.¹, Каурова Д.Е.²

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

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет

E-mail: vicyas@yandex.ru

В обзоре представлены данные экспериментальных и клинических исследований отечественных лекарственных средств никотиноила гамма-аминомасляной кислоты (пикамилона) и гидроксиникотиноилглутамата кальция (ампассе), комбинированного лекарственного препарата цитофлавина, созданных на основе никотиновой кислоты, а также ее производных в разнообразных экстремальных условиях.

На основе детального анализа данных литературы показано, что указанные лекарственные средства и производные никотиновой кислоты оказывают существенное защитное действие при острой и хронической гипоксии различного генеза, гипо- и гипертермии, гипокинезии и др. С целью создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для коррекции нарушений, возникающих при воздействии экстремальных факторов, перспективным представляется продолжение целенаправленного поиска новых веществ в ряду производных никотиновой кислоты.

Ключевые слова: экстремальные условия, никотиновая кислота, пикамилон, ампассе, цитофлавин, производные никотиновой кислоты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 35–43.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-35-43

Как известно, никотиновая кислота (НК), или ниацин (вместе с никотиномидом относится к витамину PP или B₃), – соединение пиридинового ряда, входящее в состав простетической группы ферментов, которые являются переносчиками водорода (никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) и регулируют, кроме окислительно-восстановительных реакций, важнейшие процессы жизнедеятельности клеток: тканевое дыхание, синтез белков и жиров, распад гликогена, экспрессию генов, репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты, апоптоз, биогенез митохондрий и др. [1–3]. К числу ферментов, идентифицированных на сегодняшний день, для которых НАД является субстратом, относятся важные генетические и эпигенетические регуляторы, такие, как поли(аденозиндифосфат-рибоза)

полимеразы и семейство сиртуиновых белковых деацилаз [4, 5].

Несмотря на то что НК была получена еще в 1866 г. при окислении выделенного из табака никотина хромовой кислотой, только более 70 лет спустя удалось доказать, что она обладает витаминным действием. Так, в 1938 г. В.В. Ефремов впервые в СССР успешно применил ее при лечении тяжелой пеллагры с психозом. С этим связано и название «витамин PP» – от начальных букв 2 латинских слов – preventive pellagra, или «предупреждающий пеллагру» [6].

В качестве лекарственного средства она широко применяется с середины прошлого века, оказывая противопеллагрическое, гипополипидемическое, антиатерогенное, нейропротекторное, сосудорасширяющее (в том числе на сосуды головного мозга) действие, улучшая микроциркуляцию, повышая фибринолитическую активность крови и уменьшая агрегацию тромбоцитов (за счет уменьшения образования тромбоксана A₂), стимулируя высвобождение гистамина из депо и активацию системы кининов, а также обладая дезинтоксикационными, противовоспалительными, антиоксидантными, гепатопротекторными и другими свойствами [3, 7, 8].

Согласно современным представлениям, НК способна благоприятно влиять на все классы липопротеидов, включая липопротеин (а), являющийся фактором риска ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. Она снижает в плазме крови его уровень, а также концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности. При этом НК относится к наиболее мощным гипополипидемическим средствам для повышения уровня липопротеидов высокой плотности, вызывая благоприятные изменения в их качественном составе. Кроме того, она уменьшает уровень общего холестерина и триглицеридов [8–11].

Открытие рецептора никотиновой кислоты GPR109A (также известный как рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2; HCAR2), связанного с G-белком и экспрессируемого в адипоцитах, макрофагах и различных иммунных клетках по всему

организму, позволило лучше понять механизмы, лежащие в основе ее метаболических, сосудистых, противовоспалительных и прочих, в том числе побочных, эффектов [12]. Данный рецептор возбуждается как НК (в наномолярных концентрациях), так и бета-гидроксibuтиратом, причем последний считают более вероятным эндогенным лигандом для GPR109A [13].

Отдельно необходимо отметить, что имеются сведения об экспрессии нейронами головного мозга рецептора GPR109A при развитии нейровоспаления, свойственного для большинства нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона, ишемический инсульт и др.). Это может служить обоснованием наличия у НК противовоспалительного, а возможно, и нейропротекторного действия при указанной патологии [3].

Однако, несмотря на все достоинства, она так и не нашла широкого применения в клинической медицине. В первую очередь это связано с тем, что для достижения выраженного гипополипидемического эффекта НК необходимо применять в достаточно высоких дозах: обычная лекарственная форма – до 4 г/сут, формы с пролонгированным высвобождением – 1–2 г/сут. Ее использование в столь высоких дозах сильно ограничено из-за часто плохой переносимости больными [9].

Основная причина плохой переносимости НК – гиперемия кожных покровов, развитие так называемых «приливов» (покраснение кожи, в том числе лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, ощущение прилива крови к голове, головокружение, гипотензия и др.). Этот эффект обусловлен активным высвобождением простагландинов (простаглицлин и простаглицлины E_2 и D_2). В больших дозах она уменьшает экскрецию мочевой кислоты и может спровоцировать приступ подагры, ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, вызывает повышение трансаминаз, секреции гистамина и вследствие этого усиление моторики желудка, что может сопровождаться обострением язвенной болезни желудка. Редким и наиболее грозным побочным эффектом применения НК является развитие печеночной недостаточности, сопровождающейся резким снижением уровня общего холестерина в крови, а также выраженным повышением активности печеночных ферментов [7, 11, 14].

Результаты клинических испытаний и метаанализа, полученные в последние годы, привели к значительному ослаблению позиций НК в кардиопротекции. В настоящее время в кардиологии эксперты отводят ей очень скромное место лекарственного средства, применяемого в добавление к статинам в случаях гипертриглицеридемии и низком уровне липопротеидов высокой плотности или же в качестве монотерапии у пациентов, не переносящих статины [14, 15].

Одним из наиболее широко используемых оригинальных отечественных препаратов на основе НК в последние десятилетия стал пикамилон (никотиноил гамма-аминомасляная кислота), являющийся по химической структуре натрия 4-(пиридин-3-карбониламино) бутаноатом – сочетанием молекул гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и НК. Он был разработан в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» совместно с НПО «Витамины» в конце 1960-х гг. и внедрен в медицинскую практику в 1986 г. На сегодняшний день накоплен большой опыт его клинического применения, свидетельствующий о выраженном цереброваскулярном эффекте препарата в сочетании с ноотропными, анксиолитическими, антиагрегантными и другими полезными фармакологическими свойствами [16].

Так, например, было показано, что пикамилон у кошек выражено усиливает мозговое кровообращение благодаря понижению тонуса церебральных сосудов, а также значительно расширяет пиальные артериолы и увеличивает локальный кровоток в коре большого мозга у крыс. При этом он по выраженности и длительности эффекта значительно превосходил не только ГАМК и НК, но и папаверин, циннаризин, ницерголин, пирацетам и ксантинола никотинат [16]. Препарат у наркотизированных нембуталом крыс с ишемией головного мозга в дозах 20 и 100 мг/кг как при профилактическом (за 30–40 мин до ишемии), так и при терапевтическом (через 3–5 мин после начала реперфузии) применении улучшал мозговой кровоток в постишемическом периоде [17], а в дозе 50 мг/кг внутривенно (в/в) усиливал кровоснабжение головного мозга у крыс при глобальной преходящей ишемии и на модели геморрагического инсульта, превосходя на последней по выраженности действия моно- и диэфиры янтарной кислоты 5-гидроксикадамантан-2-она [18].

Также установлено, что пикамилон увеличивает локальный кровоток в теменной области коры большого мозга как интактных крыс, так и у животных с глобальной преходящей ишемией. При этом на фоне действия блокатора хлор-ионофорной части ГАМК_A-бензодиазепин-рецепторного комплекса пикротоксина этот эффект существенно ослабляется, что свидетельствует о ГАМК-ергическом механизме указанного действия и позволяет отнести его к ГАМК-позитивным препаратам [16].

Обнаружено, что пикамилон в дозе 300 мг/кг через день при гипокинезии у крыс в течение 7 сут с 4-суточным восстановительным периодом не приводит к изменениям количества ГАМК_A-рецепторных комплексов коры большого мозга, а при гипокинезии в течение 15 сут с 8-суточным восстановительным периодом способствует восстановлению их числа [19].

Продemonстрировано положительное влияние пикамилонa (300 мг/кг) и его комбинации с

ноопептом (30 мг/кг) на выраженность и скорость восстановления нарушенных когнитивных и локомоторных функций, а также болевую чувствительность у крыс, перенесших тяжелую форму интоксикации этанолом ($0,8 LD_{50}$) [20].

У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС препарат в дозе 200 мг/сут (10%-ный раствор в/в капельно) в качестве монотерапии корректировал проявления астенического и психовегетативного симптомокомплексов, достоверно не влияя на выраженность когнитивных нарушений и синдрома гипотимии [21].

В исследовании с участием дизадаптированных пловцов в возрасте 10–12 лет (I и II юношеский разряд) пикамилон в дозе 100 мг в качестве средства восстановления после тренировки в течение 4 нед повышал активность инотропного компонента деятельности сердца без достоверного возрастания хронотропного, обеспечивая более эффективный и экономичный способ адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов к физическим нагрузкам; в отличие от аминалона и фенибута, увеличивал тонус мелких регионарных артерий и артериол и улучшал венозный отток крови из предплечья; повышал кислотную резистентность мембран эритроцитов, увеличивал их аденозинтрифосфатазную активность как в состоянии покоя, так и при выполнении анаэробной и аэробной работы, и мобилизацию глюкозы и жирных кислот, а также снижал соотношение лактат/пируват после тренировки на этапе восстановления. Кроме того, при эукинетическом типе кровообращения он, повышая тонус мелких артерий и артериол, способствовал оптимизации венозного оттока крови из церебрального бассейна, при гиперкинетическом типе снижал приток крови в головной мозг по крупным сосудам и уменьшал его суммарное кровенаполнение, нормализовал тонус сосудов микроциркуляторного русла, способствуя созданию лучших условий для венозного возврата крови, а при гипокинетическом типе увеличивал приток крови в мозг по артериям крупного диаметра и способствовал улучшению венозного оттока [22–24].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» было создано лекарственное средство с ноотропными и нейропротекторными свойствами, являющееся производным 5-гидроксиникотиновой кислоты – (N-5-оксиникотиноил)-L-глутаминовая кислота (нооглютил). В эксперименте оно оказывало выраженное антиамнестическое и ноотропное действие, при этом значительно превосходя пирацетам и его аналоги, а также обладало противогипоксическими (на различных моделях гипоксии), нейропротекторными, антиоксидантными свойствами и др. [25–27]. Показано, что в основе действия нооглютила лежит позитивная модуляция глутаматных рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-про-

пионовой кислоты (АМРА): его ноотропный эффект устранялся антагонистом АМРА-рецепторов диэтиловым эфиром глутаминовой кислоты [25]. К сожалению, несмотря на потенциальную возможность применения нооглютила не только при различной патологии центральной нервной системы (ЦНС), но и при экстремальных воздействиях, его дальнейшее клиническое изучение было прекращено.

В 2020 г. в России был зарегистрирован новый отечественный лекарственный препарат ампасе (гидроксинокотиноилглутамат кальция) – кальциевая соль (N-5-оксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты. Он в дозах 30–120 мг/кг оказывает противогипоксическое действие на 2 моделях острой гипоксии (нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией и гипобарической), в дозах 5–20 мг/кг обладает антиамнестическими свойствами на моделях амнезии, вызванной электросудорожным шоком или скополамином у крыс, а в дозе 10 мг/кг увеличивает выживаемость и улучшает способность к обучению и неврологические функции у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой [28]. Механизм действия препарата по аналогии с нооглютилом связан с модуляцией АМРА-рецепторов и влиянием на синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа. Ампасе в дозе 30 мг/кг у мышей оказывает антидепрессивное действие в тесте вынужденного плавания, в дозе 0,1 мг/кг – максимально ослабляет выраженность паркинсонического синдрома, индуцируемого системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина у мышей линии C57BL/6, а также индуцированную галоперидолом катаlepsию у крыс [29].

В настоящее время в нашей стране в различных областях медицины, в первую очередь в неврологии, широко используют отечественный комбинированный лекарственный препарат цитофлавин, помимо никотинамида в дозе 10 мг, содержащий кислоту янтарную (100 мг), инозин (20 мг) и рибофлавина мононуклеотид (2 мг). Антигипоксическое действие янтарной кислоты в нем дополняется рибофлавином, увеличивающим за счет своих коферментных свойств активность сукцинатдегидрогеназы и оказывающим не прямое антиоксидантное действие (восстанавливает окисленный глутатион). В свою очередь, никотинамид активизирует НАД-зависимые ферментные системы, но менее выражено, чем НАД. Инозин увеличивает содержание общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов – аденозинтрифосфорной кислоты и гуанозинтрифосфата, но и вторичных мессенджеров (циклические аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять

активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [30, 31]. Препарат благодаря своим компонентам обладает противогипоксическими, нейропротекторными (включая влияние на апоптоз нейронов при старении), ноотропными, антиоксидантными, противовоспалительными и другими ценными фармакологическими свойствами [32, 33].

Так, например, он оказывает благоприятное действие при остром и хроническом ишемическом и геморрагическом поражениях головного мозга, уменьшая тяжесть неврологической симптоматики, способствуя более полному и раннему восстановлению двигательных функций, сокращению сроков лечения и расширению возможности больных к самообслуживанию [34]. Также обнаружено, что у пациентов с ишемическим инсультом, получающих цитофлавин, реже развивается инсультоассоциированная пневмония [35]. Показано, что у лиц с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний препарат (2 таблетки 2 раза/сут в течение 30 сут) уменьшает проявления астеноневротического синдрома и улучшает когнитивные функции, оказывая положительное влияние на концентрацию внимания, памяти и мышления [36].

Установлено, что у крыс в условиях длительного холодового воздействия (температура -15 °C ежедневно по 3 ч в течение 21 сут) цитофлавин (100 мг/кг/сут внутрибрюшинно в течение 21 сут) снижал содержание в плазме крови гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, увеличивая концентрацию церулоплазмина, витамина Е и каталазы [37].

При хронической нормобарической гипоксии (14 % кислорода в гипоксической газовой смеси) у крыс в тесте «открытое поле» он уменьшал эмоциональную лабильность и повышал поисково-исследовательскую активность животных, что способствует ускорению развития адаптивных реакций к новым условиям среды [38].

В исследовании с участием 15 мужчин-альпинистов в возрасте 23–30 лет, которым был проведен курс интервальных гипоксических гипобарических тренировок (8 подъемов на высоту на термобарокомплексе «Табай»: первый – на 1500 м, следующий – на 2000 м, остальные – на 2500 м) с моделированием гипоксии низкой степени, обнаружено, что комбинация трекрезана (в первые сут в дозе 600 мг, далее – по 200 мг/сут в течение 8 сут до начала курса тренировок) и цитофлавина (в дозе 1520 мг/сут в 2 приема в течение 8 сут во время курса) способна регулировать реакции автономной нервной системы, снимая избыточный симпатический тонус, и оптимизировать психомоторную функцию. Данная комбинация вместе с курсом указанных тренировок может быть использована для повышения работоспособности лиц, выполняющих

сложную работу, сочетающую физические, психомоторные и психоэмоциональные нагрузки [39].

Помимо указанных выше лекарственных средств среди разнообразных по химической структуре производных НК было обнаружено немало соединений, обладающих в эксперименте различными фармакологическими свойствами.

Показано, что новое комплексное цинксоодержащее производное НК пQ-1043 (бисникотинатоцинк (II); в диапазоне доз 10–100 мг/кг) на 4 моделях острой гипоксии (нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией, гемической, гистотоксической и гипобарической) у мышей линии SHR обладало противогипоксической активностью [40]. При этом оно (25 мг/кг) в первые 1–3 ч уменьшало потребление кислорода на 13–28 % и снижало температуру тела животных на 6–10 %. Необходимо отметить, что у интактных мышей данное соединение не влияло на гликолитический обмен углеводов и гематологические показатели, изменяя их только при острой гипоксии с гиперкапнией: концентрация глюкозы в крови и гликогена в печени увеличивалась на 33 и 35 % соответственно, уровень пировиноградной кислоты и активность лактатдегидрогеназы уменьшались на 24 и 23 % соответственно, а также развивался адаптивный эритроцитоз. Авторы заключают, что противогипоксический эффект указанного вещества реализуется путем обратимого угнетения окислительного обмена, приводящего к уменьшению потребности в кислороде [40, 41]. Данное производное НК в той же дозе изменяло интегральные показатели индивидуального поведения мышей в тесте «открытое поле», увеличивая эмоциональную реактивность на 53 % и уменьшая коэффициент подвижности на 24 %. Также было продемонстрировано увеличение латентного времени условно-оборонительного рефлекса избегания у мышей (на 22 %), латентного периода судорог (на 33 %) и продолжительности жизни животных после введения коразола (на 59 %). На основании этого сделано заключение, что указанное соединение способно угнетать функции ЦНС, что предположительно может быть одним из компонентов в механизме его антигипоксического действия [42].

Из 12 новых комплексных медьсодержащих производных НК 2 соединения – пQ-1032 и пQ-1033 – проявляли противогипоксическое действие у мышей на разных моделях острой гипоксии (в гермо- и барокамере, гемической и гистотоксической), а также увеличивали продолжительность бега животных в третбане [43].

Выявлено, что новое медьсодержащее производное НК пQ-1028 повышает физическую работоспособность на модели плавания мышей в бассейне, превосходя по выраженности действия препараты сравнения – известные актопротекторы бемитил и бромантан [44].

В исследовании противогипоксических свойств 13 производных 5-гидроксиникотиновой кислоты *in vitro* на культуре лейкоцитов крови было установлено, что они имеются у 2 веществ – калийсодержащего соединения ССК-77 и магниевого производного ССК-497. Данные соединения увеличивали количество живых клеток при флуоресцентной микроскопии до 79–80 %, превосходя по выраженности действия препараты сравнения триметазидин и мексидол. При этом результаты *in vitro* были подтверждены и при гипоксии в гермообъеме у мышей [45].

Установлено, что производное НК ИБХФ-11 способно повышать физическую работоспособность мышей не только в обычных, но и в экстремальных условиях (плавание животных при гипо- и гипертермии, острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией, а также бег в третбане при гипертермии) и оказывать противогипоксическое, антиамнестическое и нейропротекторное действие. При этом ингибитор глюконеогенеза триптофан в значительной степени предотвращает стимулирующее влияние вещества на физическую работоспособность у мышей по тесту бега в третбане, а разобщитель окисления и фосфорилирования 2,4-динитрофенол в значительной степени ослабляет его эффект. Также соединение выражено снижает потребление кислорода и ректальную температуру у мышей, при истощающей физической нагрузке стимулирует анаэробный путь получения энергии (увеличивая содержание глюкозы и др.), корригирует изменения некоторых биохимических показателей сыворотки крови (содержание общего билирубина, мочевой кислоты и триглицеридов и активность некоторых ферментов), способствует адаптации органов и тканей к действию истощающей физической нагрузки и ослабляет ее стрессовое влияние на нервные центры [46]. Ранее сообщалось о наличии противогипоксических свойств у производных гидроксиникотиновой кислоты (соединение ХС-2 и др.) на модели нитритной метгемоглобинемии [47].

У трансгенных 7-месячных мышей ApoE^{-/-} LDLr^{-/-} с инфарктом миокарда, вызванным гипоксическим стрессом (8 % кислорода во вдыхаемом воздухе в течение 8 мин с последующей реоксигенацией), производное НК пируват N-1-метилникотинамида обладает кардиопротекторными свойствами, не вызывая гипернатриемии, в отличие от пирувата натрия [48].

Совсем недавно было установлено, что из испытанных 5 новых производных НК на модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (в гермокамере) у мышей противогипоксическими свойствами обладают 2 соединения – ЛХТ 4-19 (100 мг/кг) и ЛХТ 6-19 (50 и 100 мг/кг). Наиболее эффективное вещество ЛХТ 6-19 оказывает

действие в зависимости от дозы, превосходя по выраженности эффекта как известный лекарственный препарат мексидол, так и ЛХТ 4-19 [49]. Указанные вещества проявляли противогипоксические свойства и на других моделях острой гипоксии. Более того, у мышей на моделях амнезии, вызванных не только электросудорожным шоком и скополамином, но и нормобарической гипоксической гипоксией с гиперкапнией ЛХТ 4-19 (100 мг/кг) и ЛХТ 6-19 (25, 50 и 100 мг/кг), а также еще одно новое производное НК – ЛХТ 7-19 (100 мг/кг) оказывали антиамнестическое действие. Необходимо подчеркнуть, что наиболее эффективное вещество ЛХТ 6-19 превосходило по выраженности действия мексидол на всех использованных моделях. На модели амнезии, вызванной электросудорожным шоком, оно также превосходило 2 других новых соединения – ЛХТ 4-19 и ЛХТ 7-19, а на модели амнезии, вызванной скополамином, – ЛХТ 7-19 [50].

Таким образом, можно заключить, что отечественные лекарственные средства на основе НК, а также ее производные способны оказывать существенное защитное действие в разнообразных экстремальных условиях (острая и хроническая гипоксия различного генеза, гипо- и гипертермия, гипокинезия и др.) у человека и животных. Представленные данные могут служить обоснованием продолжения целенаправленного поиска новых соединений в ряду производных НК с целью создания на их основе высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для коррекции нарушений, возникающих при воздействии экстремальных факторов.

Выводы

1. Отечественные лекарственные средства никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон) и гидроксиникотиноилглутамат кальция (ампасе), комбинированный лекарственный препарат цитофлавин, созданные на основе никотиновой кислоты, а также ее производные способны оказывать существенное защитное действие в разнообразных экстремальных условиях (острая и хроническая гипоксия различного генеза, гипо- и гипертермия, гипокинезия и др.) у человека и животных.

2. Перспективным представляется продолжение целенаправленного поиска новых соединений в ряду производных никотиновой кислоты с целью создания на их основе высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для коррекции нарушений, возникающих при воздействии экстремальных факторов.

Работа частично выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.2.

Список литературы

1. Куликова В.А., Громыко Д.В., Никифоров А.А. Роль NAD в регуляторных процессах в клетках человека и животных // Биохимия. 2018. Т. 83. № 7. С. 987–1001.
Kulikova V.A., Gromyko D.V., Nikiforov A.A. Role of NAD in signaling processes in mammals // Biokhimiya. 2018. V. 83. № 7. P. 987–1001.
2. Jacobson M.K., Jacobson E.L. Vitamin B3 in health and disease: toward the second century of discovery // Methods Mol. Biol. 2018. № 1813. P. 3–8.
3. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 4. e974.
4. Kirkland J.B., Meyer-Ficca M.L. Niacin // Adv. Food Nutr. Res. 2018. V. 83. P. 83–149.
5. Romani M., Hofer D.C., Katsyuba E., Auwerx J. Niacin: an old lipid drug in a new NAD + dress // J. Lipid Res. 2019. V. 60. № 4. P. 741–746.
6. Олейникова И.Ю., Шинкаренко А.С. Никотиновая кислота как объект фармацевтической химии // Молодой ученый. 2017. № 26 (160). С. 62–64.
Oleinikova I.Yu., Shinkarenko A.S. Nicotinic acid as an object of pharmaceutical chemistry // Molodoy ucheny. 2017. № 26 (160). P. 62–64.
7. Schandelmaier S., Briel M., Saccilotto R. et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. № 6. CD009744.
8. Sharma A., Madan N. Role of niacin in current clinical practice // Minerva Med. 2019. V. 110. № 1. P. 79–83.
9. Трухачева Е.П., Ежов М.В. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 3. С. 365–370.
Trukhacheva E.P., Ezhov M.V. Value of nicotinic acid in the current cardiology // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2011. V. 7. № 3. P. 365–370.
10. Титов В.Н. Никотиновая кислота – ингибитор липолиза в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках; инсулин же блокирует гидролиз триглицеридов в филогенетически поздних адипоцитах // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 11. С. 644–654.
Titov V.N. The nicotinic acid as an inhibitor of lipolysis in the phylogenetically early visceral cells; insulin also blocks hydrolysis of triglycerides in the phylogenetically late adipocytes // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2017. V. 62. № 11. P. 644–654.
11. Kothawade P.B., Thomas A.B., Chitlange S.S. Novel niacin receptor agonists: a promising strategy for the treatment of dyslipidemia // Mini Rev. Med. Chem. 2021. V. 21. № 17. P. 2495–2510.
12. Tuteja S. Activation of HCAR2 by niacin: benefits beyond lipid lowering // Pharmacogenomics. 2019. V. 20. № 16. P. 1143–1150.
13. Geisler C.E., Miller K.E., Ghimire S., Renquist B.J. The role of GPR109a signaling in niacin induced effects on fed and fasted hepatic metabolism // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 8. e4001.
14. Багрий А.Э., Дядык А.И., Хоменко М.В. и др. Гиполипидемические препараты: возможности и перспективы применения. Сообщение 1. Не-статиновые гиполипидемические лекарственные средства // Атеросклероз. 2016. Т. 12. № 1. С. 61–68.
Bagriy A.E., Dyadyk A.I., Khomenko M.V. et al. Hypolipidemic medications: current use and future perspectives. Part 1. Non-statin hypolipidemic medications // Ateroskleroz. 2016. V. 12. № 1. P. 61–68.
15. D'Andrea E., Hey S.P., Ramirez C.L., Kesselheim A.S. Assessment of the role of niacin in managing cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis // JAMA Netw. Open. 2019. V. 2. № 4: e192224.
16. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2019. Т. 13. № 3. С. 34–40.
Mirzoian R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders // Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2019. V. 13. № 3. P. 34–40.
17. Погорелый В.Е., Гаевый М.Д. Изучение действие эмоксипина, лития оксибутирата и пикамила на кровообращение ишемизированного мозга // Эксперим. и клин. фармакология. 1999. Т. 62. № 6. С. 26–28.
Pogoreliy V.E., Gayeviy M.D. Studying the effect of emoxypine, lithium oxybutyrate and picamilon on the circulation of the ischemic brain // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 1999. V. 62. № 6. C. 26–28.
18. Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В. и др. Цереброваскулярные эффекты пикамила и эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она при геморрагическом и ишемическом поражениях мозга // Эксперим. и клин. фармакология. 2020. Т. 83. № 1. С. 3–6.
Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Kurza E.V. et al. Cerebrovascular effects of picamilon and succinic acid esters of 5-hydroxyadamantan-2-one in hemorrhagic and ischemic brain disorders // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2020. V. 83. № 1. P. 3–6.
19. Акопян В.П., Бальян Л.С., Закарян Н.А. Влияние ноотропных средств на количественные изменения ГАМКА-рецепторных комплексов в коре мозга при экспериментальной гипокинезии // Эксперим. и клин. фармакология. 2010. Т. 73. №7. С. 13–15.
Akopyan V.P., Balyan L.S., Zakaryan N.A. Effect of nootropes on quantitative changes in rat brain cortex GABAA receptor complexes under experimental hypokinesia conditions // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2010. V. 73. № 7. P. 13–15.
20. Лисицкий Д.С., Петров А.Н., Шевчук М.К. Применение пикамила и ноопепта, а также их сочетания у белых крыс для устранения последствий тяжелой степени острой алкогольной интоксикации // Вестник Рос. воен.-мед. академии. 2014. № 1 (45). С. 156–159.
Lisitsky D.S., Petrov A.N., Shevchuk M.K. Picamilon and noopept application and their combinations for coping of effects caused by severe acute alcohol intoxication in white

rats // Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2014. № 1 (45). P. 156–159.

21. Краснов В.Н., Юркин М.М., Крюков В.В., Курмышева Н.Я. Терапия психических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. № 2. С. 15–21.

Krasnov V.N., Yurkin M.M., Kryukov V.V., Kurmysheva N.Ya. Therapy of mental disorders among Chernobyl accident liquidators // Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2010. № 2. P. 15–21.

22. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Исупов И.Б., Мандриков В.Б. Влияние пикамила на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики // Вестник новых мед. технологий. 2011. Т. 18. № 1. С. 150–153.

Likhodeeva V.A., Spasov A.A., Isupov I.B., Mandrikov V.B. The influence of picamilon parameters of cerebral microcirculation of disadaptation swimmers in the types systemic hemodynamics // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011. V. 18. № 1. P. 150–153.

23. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Мандриков В.Б., Жариков В.Е. Фармакологическая регуляция энергетического обеспечения дизадаптированных спортсменов // Вестник Волгоград. гос. мед. университета. 2011. № 3 (39). С. 30–33.

Likhodeeva V.A., Spasov A.A., Mandrikov V.B., Zharikov V.E. Pharmacological regulation of energy supply in maladapted sportsmen // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2011. № 3 (39). P. 30–33.

24. Лиходеева В.А., Спасов А.А., Мандриков В.Б., Исупов И.Б. Особенности восстановительного влияния пикамила на систему кровообращения дизадаптированных пловцов // Вестник Волгоград. гос. мед. университета. 2017. № 3 (63). С. 67–70.

Likhodeeva V.A., Spasov A.A., Mandrikov V.B., Isupov I.B. Peculiarities of recovery influence of picamilonum on the system of the blood circulation in disadapted swimmers // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017. № 3 (63). P. 67–70.

25. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Эксперим. и клин. фармакология. 2007. Т. 70. № 4. С. 44–58.

Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropes (cognition enhancers) and neuroprotectors // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2007. V. 70. № 4. P. 44–58.

26. Яснецов Вик.В., Крылова И.Н. Антиамнестическое действие веществ с ноотропной активностью у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. 2013. Т. 76. № 11. С. 3–6.

Yasnetsov V.V., Krylova I.N. The anti-amnestic effect of nootropic substances in rats // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2013. V. 76. № 11. P. 3–6.

27. Слободенюк Т.Ф. Оценка антиамнестического действия ноотропов у животных с экспериментальной

черепно-мозговой травмой в условиях нормобарической гипоксической тренировки // Ульянов. мед.-биол. журнал. 2018. № 1. С. 127–135.

Slobodenyuk T.F. Evaluation of anti-amnestic action of nootropes in animals with experimental traumatic brain injury under normobaric hypoxic training // Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal. 2018. № 1. P. 127–135.

28. Киселев А.В. Исследование биологической активности ампасе, кальциевой соли N-(5-гидроксиникотиноил)-L-глутаминовой кислоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.

Kiselev A.V. Investigation of the biological activity of ampasse, the calcium salt of N-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamic acid: Avtoreferat dissertatsii ... kandidata meditsinskikh nauk. Moscow, 2014.

29. Киселев А.В., Веденкин А.С., Стовбун И.С. и др. Кальциевая соль N-(5-гидрокси-никотиноил)-L-глутаминовой кислоты ослабляет депрессивно-подобное поведение и паркинсонический синдром в эксперименте на грызунах // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. 2019. Т. 168. № 7. С. 56–59.

Kiselev A.V., Vedenkin A.S., Stovbun I.S. et al. Calcium salt 5-N (nicotinoyl)-L-glutaminic acid weakens the depressive-like behavior and Parkinsonian syndrome in rodents // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2019. V. 168. № 7. P. 56–59.

30. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике // Бюллетень Восточно-Сибирского науч. центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3 (73). С. 109–113.

Markevich P.S., Danilenko S.J., Yankin A.V. The priority directions of use of cytoflavin // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoy akademii meditsinskikh nauk. 2010. № 3 (73). P. 109–113.

31. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанта в современной клинической практике // Клин. мед. 2012. Т. 90. № 9. С. 63–68.

Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. Antihypoxants in current clinical practice // Klinicheskaya meditsina. 2012. V. 90. № 9. P. 63–68.

32. Яснецов В.В., Просвинова Е.П., Цублова Е.Г. и др. Сравнительное исследование противогипоксического, нейропротекторного и обезболивающего действия сукцинатсодержащих препаратов // Авиакосм. и экол. мед. 2012. Т. 46. № 6. С. 41–45.

Yasnetsov V.V., Prosvirova E.P., Tsublova E.G. et al. Comparative studies of antihypoxic, neuroprotective and analgesic action of succinate-containing drugs // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2012. V. 46. № 6. P. 41–45.

33. Бажанова Е.Д., Козлова Ю.О., Анисимов В.Н. и др. Фармакологическая коррекция уровня апоптоза нейронов коры у трансгенных мышей HER2/neu при старении // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2016. Т. 52. № 1. С. 58–66.

- Bazhanova E.D., Kozlova Y.O., Anisimov V.N. Pharmacological correction of the apoptosis level in cortical neurons of ageing HER2/neu transgenic mice // Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii. 2016. V. 52. № 1. P. 58–66.
34. Екушева Е.В. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы нейропластичности после ишемического инсульта // Эксперим. и клин. фармакология. 2018. Т. 81. № 8. С. 37–44.
- Ekusheva E.V. The influence of succinate-containing drugs on the process of neuroplasticity after ischemic stroke // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2018. V. 81. № 8. P. 37–44.
35. Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Евзельман М.А. и др. Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших цитофлавин // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 23–26.
- Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Evzelman M.A. et al. Cytoflavin for patients with acute ischemic stroke // Doktor. Ru. 2019. № 6 (161). P. 23–26.
36. Маджидова Е.Н., Юсупалиев Б.К., Шарипов Ф.Р. и др. Эффективность цитофлавина у пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний // Клин. мед. 2020. Т. 98. № 6. С. 456–460.
- Madzhidova Y.N., Yusupaliev B.K., Sharipov F.R. et al. Effectiveness of cytoflavin in patients with high risk development of cerebrovascular diseases // Klinicheskaya meditsina. 2020. V. 98. № 6. P. 456–460.
37. Доровских В.А., Симонова Н.В., Ли О.Н. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов перекисидации в условиях холодового воздействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. № 50. С. 56–60.
- Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Li O.N. et al. Effect of succinate containing drugs on the intensity of peroxidation in the conditions of cold exposure // Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2013. № 50. P. 56–60.
38. Алистратова Ф.И., Скопичев В.Г. Изучение поведения животных в условиях воздействия хронической нормобарической гипоксии и пути его коррекции // Учен. зап. Казан. гос. академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2019. Т. 239. № 3. С. 9–14.
- Alistratova F.I., Skopichev V.G. The study of the behavior of animals in the conditions of influence of chronic normobaric hypoxia and the way of its correction // Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Bauman. 2019. V. 239. № 3. P. 9–14.
39. Ганопольский В.П., Авдюшенко С.А., Гринчук С.С. и др. Влияние гипоксических тренировок и фармакокоррекции на физическую работоспособность и автономную регуляцию у альпинистов // Авиакосм. и экол. мед. 2019. Т. 53. № 5. С. 77–84.
- Ganapolsky V.P., Avdiushenko S.A., Grinchuk S.S. Effect of hypoxic training and pharmaceutical correction on physical performance and autonomic regulation in mountaineers // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2019. V. 53. № 5. P. 77–84.
40. Гнеушев И.М., Пожилова Е.В., Катунина Н.П. Перспективный антигипоксикант в ряду комплексных цинксодержащих производных никотиновой кислоты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17. № 3. С. 71–78.
- Gneushev I.M., Pozhilova E.V., Katunina N.P. Promising antihypoxant in a range of complex zinc-containing derivatives of nicotinic acid // Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2019. V. 17. № 3. P. 71–78.
41. Катунина Н.П., Новиков В.Е., Гнеушев И.М. К механизму антигипоксического действия комплексного соединения никотиновой кислоты // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2019. Т. 18. № 1. С. 42–48.
- Katunina N.P., Novikov V.E., Gneushev I.M. Mechanism of antihypoxic action of complex compound nicotinic acid // Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2019. V. 18. № 1. P. 42–48.
42. Гнеушев И.М., Катунина Н.П., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Влияние нового производного никотиновой кислоты с антигипоксической активностью на функции центральной нервной системы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17. № 1. С. 45–52.
- Gneushev I.M., Katunina N.P., Novikov V.E., Pozhilova E.V. The impact of the new derivative of nicotinic acid with antihypoxic activity on the functions of the central nervous system // Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2019. V. 17. № 1. P. 45–52.
43. Катунина Н.П., Цеева Ф.Н., Стратиенко Е.Н. и др. Фармакологическая активность новых металлосодержащих производных никотиновой кислоты // Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. 2016. № 1 (8). С. 68–70.
- Katunina N.P., Tseeva F.N., Stratiyenko E.N. Pharmacological activity of new containing a metal derivatives of nicotinic acid // Ezhegodnik NII fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy. 2016. № 1 (8). P. 68–70.
44. Амяга Н.В. Экспериментальное изучение актопротекторных свойств медьсодержащих производных никотиновой кислоты // Фундаментальные аспекты психического здоровья. 2018. № 1. С. 23–25.
- Amyaga N.V. Experimental study of actoprotector properties of coppercontaining nicotinic acid derivatives // Fundamental'nye aspekty psikhicheskogo zdorov'ya. 2018. № 1. P. 23–25.
45. Даниленко Л.М. Фармакологическая коррекция токсических, ишемических, реперфузионных повреждений миокарда и эндотелиальной дисфункции производными 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Белгород, 2019.
- Danilenko L.M. Pharmacological correction of hypoxic, ischemic, reperfusion myocardial injuries and endothelial dysfunction with derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, 5-hydroxynicotinic acid and 3-oxypyridine: Avtoreferat dissertatsii ... doktora farmatsevticheskikh nauk. Belgorod, 2019.

46. Цублова Е.Г. Защитное действие новых гетероароматических антиоксидантов при экстремальных воздействиях: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Старая Купавна, 2013.

Tsublova E.G. Protective effect of new heteroaromatic antioxidants under extreme influences: Avtoreferat dissertatsii ... doktora biologicheskikh nauk. Staraya Kupavna, 2013.

47. Авдеева Е.В., Сернов Л.Н., Конопля А.И. Изучение антигипоксической активности оксиникотиновой кислоты и ее производных // Науч.-мед. вестник Центрального Черноземья. 2006. № 25. С. 154–160.

Avdeeva E.V., Sernov L.N., Konoplya A.I. Study of the antihypoxic activity of oxinicotinic acid and its derivatives // Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2006. № 25. P. 154–160.

48. Zabielska M.A., Adamus J., Kowalski R. et al. Cardioprotective effect of N-methylnicotinamide salt of pyruvate in experimental model of cardiac hypoxia // Pharmacol. Rep. 2018. V. 70. № 2. P. 378–384.

49. Яснецов Вик.В., Каурова Д.Е., Берсенева Е.Ю., Скачилова С.Я. Исследование противогипоксических свойств новых производных никотиновой кислоты // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 5. С. 73–76.

Yasnetsov Vik.V., Kaurova D.E., Bersenev E.Yu., Skachilova S.Ya. Investigation of the antihypoxic properties of new nicotinic acid derivatives // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 5. P. 73–76.

50. Yasnetsov V.V., Kaurova D.E., Skachilova S.Ya., Bersenev E.Yu. Antiamnestic effect of new nicotinic acid derivatives // Res. Results in Pharmacol. 2021. V. 7. № 3. P. 15–22.

Поступила 19.01.2022

ADMINISTRATION IN EXTREME CONDITIONS OF MEDICAMENTS BASED ON NICOTINIC ACID AND ITS DERIVATIVES

Yasnetsov Vik.V.¹, Kaurova D.E.²

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

²Belgorod State National Research University

The literary review encompasses the experimental and clinical evidence of the potency of Russian medicaments nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (picamilon), hydroxyzine nicotinoyl glutamate calcium (ampasse), and combined drug cytoflavin containing nicotinic acid and its derivatives in extreme conditions. Analysis shows that these medicaments and nicotinic acid derivatives protect tangibly from acute and chronic hypoxia of varying genesis, hypo- and hyperthermia, hypokinesia etc. To increase potency and safety of medical care after exposure to extreme factors the search for other nicotinic acid derivatives should be furthered.

Key words: extreme conditions, nicotinic acid, picamilon, ampasse, cytoflavin, nicotinic acid derivatives.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 35–43.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.74

ВКЛАД mTORC1 И GSK-3 В РЕГУЛЯЦИЮ БИОГЕНЕЗА РИБОСОМ В ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЕ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРУЕМОЙ МИКРОГРАВИТАЦИИ

Рожков С.В., Шарло К.А., Шенкман Б.С., Мирзоев Т.М.

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

E-mail: tmirzoev@yandex.ru

Проведено исследование с целью выявления потенциального вклада механозависимой мишени рапамицина (mTORC1) и киназы гликогенсинтазы-3 (GSK-3) в регуляцию биогенеза рибосом и синтеза белка в камбаловидной мышце (*m. soleus*) крысы на фоне моделируемой гравитационной разгрузки.

Крысы линии Вистар подверглись 7-суточному антиортостатическому вывешиванию на фоне введения рапамицина (ингибитор mTORC1) или AR-A014418 (ингибитор GSK-3). Интенсивность белкового синтеза оценивалась методом SUnSET. Фосфорилирование гликогенсинтазы-1 (GS-1) и рибосомального белка S6 (rpS6) оценивалось методом вестерн-блоттинга. Содержание 28S и 18S рРНК измерялось методом горизонтального электрофореза в агарозном геле. Экспрессия 47S пре-рРНК и с-Мус оценивалась методом ОТ-ПЦР.

Гравитационная разгрузка привела к увеличению фосфорилирования GS-1 (маркер активности GSK-3) и снижению фосфорилирования rpS6 (маркер активности mTORC1), экспрессии маркеров биогенеза рибосом (общая РНК, 28S и 18S рРНК, 47S пре-рРНК, с-Мус) и интенсивности белкового синтеза в *m. soleus* крысы. Введение ингибитора GSK-3 на фоне гравитационной разгрузки предотвратило увеличение фосфорилирования GS-1, сопровождаемое частичным предотвращением снижения маркеров биогенеза рибосом и синтеза белка. Введение ингибитора mTORC1 на фоне гравитационной разгрузки усилило снижение фосфо-rpS6, но не оказало существенного влияния на параметры трансляционной емкости и синтез белка.

Таким образом, в отличие от mTORC1, повышенная киназная активность GSK-3 может вносить вклад в снижение биогенеза рибосом и синтеза белка в *m. soleus* крысы в условиях 7-суточной гравитационной разгрузки.

Ключевые слова: камбаловидная мышца, антиортостатическое вывешивание, биогенез рибосом, синтез белка, mTORC1, рапамицин, GSK-3.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 44–52.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-44-52

Продолжительные периоды отсутствия функциональной активности скелетных мышц, имеющие место при реальной или моделируемой гравитационной разгрузке, иммобилизации конечностей и постельной гипокинезии являются причиной значительного снижения мышечной массы и сократительных возможностей мышечных волокон [1–3]. Даже непродолжительные периоды функциональной разгрузки способны ускорять потерю мышечной массы и силы у людей старшего возраста, страдающих саркопенией, что увеличивает риск падений, переломов и развития метаболических нарушений [4]. Все это вызывает необходимость исследования процессов, способствующих развитию мышечной атрофии, в основе которой лежит инициированное механической разгрузкой снижение скорости синтеза мышечных белков и ускорение их распада [5].

О значительном снижении интенсивности белкового синтеза в скелетных мышцах млекопитающих на фоне функциональной разгрузки продолжительностью 7 сут достоверно известно из предшествующих работ [6, 7]. Двумя главными факторами, влияющими на интенсивность синтеза белка в скелетных мышцах являются эффективность трансляции и трансляционная емкость [8]. Эффективность трансляции отражает скорость синтеза белка на рибосоме, а трансляционная емкость определяется количеством рибосом в единице ткани [8]. В настоящее время накоплено большое количество сведений о регуляции эффективности трансляции как на ранних, так и на поздних сроках гравитационной разгрузки [9]. Вместе с тем регуляция трансляционной емкости (биогенеза рибосом) в условиях гравитационной разгрузки остается малоисследованной.

Биогенез рибосом представляет собой сложноорганизованный процесс, приводящий к синтезу новых рибосом, протекающий при участии специализированных ферментов – ДНК-зависимых РНК-полимераз I, II и III типов [8]. РНК-полимераза I типа ответственна за транскрипцию полицистронной 47S пре-рРНК, процессинг которой приводит

к формированию 5.8S, 18S и 28S рибосомальных РНК. Транскрипция генов рибосомальных белков протекает при участии РНК-полимеразы II, а РНК-полимераза III, в свою очередь, ответственна за транскрипцию 5S рРНК [10]. Необходимо подчеркнуть, что синтез 47S пре-рРНК считается реакцией, лимитирующей скорость процесса биогенеза рибосом [11]. Дальнейший процессинг 47S пре-рРНК происходит быстро [12], и, таким образом, количество транскриптов 47S пре-рРНК отражает скорость синтеза рРНК в любой данный момент времени [11].

Согласно данным литературы, протеинкиназа mTORC1 (механозависимая мишень рапамицина, комплекс 1) и киназа гликогенсинтазы 3 (GSK-3) являются ключевыми регуляторами биогенеза рибосом в скелетных мышцах млекопитающих [8, 13]. mTORC1 способен активировать транскрипцию 47S пре-рРНК путем активации 2 транскрипционных факторов, SL-1 (селективный фактор 1) и UBF (ядрышковый транскрипционный фактор), которые стабилизируют иницирующий комплекс на промоторах рибосомальной ДНК (рДНК) [14]. Показано также, что mTORC1 может транслоцироваться в ядро и активировать транскрипцию рибосомальных генов путем прямого связывания с промоторами рДНК [15]. В свою очередь, GSK-3 представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, которая участвует в негативной регуляции трансляционной емкости. Ингибирование GSK-3 приводит к неспособности GSK-3 фосфорилировать и инактивировать β -катенин [8], дефосфорилированная форма которого способна транслоцироваться в ядро и активировать ответственные за рост клетки гены, включая с-Мус [16]. Известно, что, с-Мус может стимулировать транскрипцию генов рибосомальных РНК посредством активации РНК-полимеразы I [17].

Цель данного исследования – выявление потенциального вклада mTORC1 и GSK-3 в регуляцию биогенеза рибосом и синтеза белка в камбаловидной мышце (m. soleus) крысы на фоне 7-суточной гравитационной разгрузки задних конечностей методом антиортостатического вывешивания.

Методика

Организация экспериментов. Эксперименты выполнялись на самцах крыс Вистар, масса которых находилась в интервале 180 ± 15 г. Крысы пребывали в стандартных условиях вивария, имея свободный доступ к корму и воде. В данном эксперименте моделирование гравитационной разгрузки проводилось общепринятым методом антиортостатического вывешивания Ильина – Новикова в модификации Morey-Holton, который позволяет имитировать эффекты микрогравитации, приводя к развитию атрофии мышц задних конечностей грызунов [18]. Все действия, производимые над животными, были одобрены

Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 562 от 08.12.2020 г.).

В эксперименте с ингибированием mTORC1 32 крысы были случайным образом разделены на следующие 4 группы: С – контрольная группа животных с внутрибрюшинным введением плацебо (физиологический раствор); С + Rap – контрольная группа животных с ежедневным внутрибрюшинным введением рапамицина (ингибитор mTORC1) в дозе 1,5 мг/кг (Santa Cruz Biotechnology, CA, США, #3504); 7HS – антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 сут с введением плацебо; 7HS + Rap – антиортостатическое вывешивание с внутрибрюшинным введением рапамицина (1,5 мг/кг).

В эксперименте с ингибированием GSK-3, 32 крысы были случайным образом разделены на следующие группы: С – контрольная группа с внутрибрюшинным введением физиологического раствора (плацебо); С + AR – контрольная группа с ежедневным с внутрибрюшинным введением AR-A014418 (ингибитор GSK-3) (4мг/кг); 7HS – антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 сут с введением плацебо; 7HS + AR – антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 сут с ежедневным введением AR-A014418 (4 мг/кг).

После каждого эксперимента под авертиновым наркозом из обеих задних конечностей выделялись m. soleus, которые взвешивались, замораживались в жидком азоте и помещались в морозильник (-80°C) до последующего биохимического анализа. Эвтаназия животных проводилась путем введения летальной дозы авертина (750 мг/кг).

Измерение интенсивности белкового синтеза. Оценка интенсивности синтеза белка в m. soleus крыс проводилась методом пурамицинового мечення SUnSET, который подразумевает применение антибиотика пурамицина, представляющего собой структурный аналог тирозил-тРНК. Пурамицин в форме гидрохлорида (Enzo Life Sciences) (40 нмоль/г) вводился животным внутрибрюшинно за 30 мин до выделения m. soleus. С помощью иммуноблоттинга с использованием специфических антител к пурамицину можно получить сигнал, отражающий интенсивность общего белкового синтеза в скелетной мышце животных in vivo [19].

Вестерн-блоттинг. Срезы мышечных волокон m. soleus толщиной 20 мкм, полученные с помощью криотома, были помещены в холодный лизирующий буфер (RIPA Lysis Buffer System), в который были добавлены следующие компоненты: 0,5M EDTA 24 мкл/мл; Na_3VO_4 20 мкл/мл; DTT 4 мкл/мл; PMSF 20 мкл/мл; аprotинин 5 мкл/мл; лейпептин 5 мкл/мл; пепстатин А 5 мкл/мл; Phosphatase Inhibitor Cocktail В 40 мкл/мл; на каждую пробу использовалось 130 мкл буфера. Далее следовали гомогенизация и центрифугирование (15 мин; $+4^{\circ}\text{C}$, 12 000 об/мин). Концентрацию

белка, содержащегося в надосадочной жидкости, измеряли на планшетном спектрофотометре Epoch (BioTek) методом Bradford, измеряя поглощение на длине волны 595 нм [20]. Электрофорез белков в 10%-ном полиакриламидном геле осуществляли методом Laemmli в мини-системе Bio-Rad (США) при силе тока 17 мА на 1 гель. Иммуноблоттинг белков с использованием нитроцеллюлозной мембраны (Bio-Rad, США) проводили в системе mini-Trans-Blot (Bio-Rad, США) в течение 120 мин (+4 °C, 100 В). Проверка равномерной загрузки белков на дорожки каждой пробы осуществлялась путем окраски мембраны красителем Ponceau S. Блокировку отмытой в PBST от Ponceau S мембраны проводили блокирующим буфером (EveryBlot Blocking Buffer, Bio-Rad, США) в течение 5 мин при комнатной температуре. Далее проводили инкубацию (в течение 15 ч, +4 °C) с первичными антителами к фосфогликогенсинтазе 1 (Ser641) (1:10000, #ab81230, Abcam, Cambridge, Великобритания), фосфо-rpS6 (Ser240/244) (1:2000, #5364, Cell Signaling Technology, США) и rpS6 (1:2000, #2217, Cell Signaling Technology, США), пуромицину (1:2000; #EQ0001, Kerafast Inc., Boston, Massachusetts, США) и GAPDH (1:10 000, #G041, Applied Biological Materials Inc., British Columbia, Канада). В качестве вторичных антител использовали биотинилированные goat anti-rabbit (1:30000, #sc-2004, Santa Cruz, США) и goat anti-mouse (1:10 000, #1706516, Bio-Rad Laboratories, CA, США) антитела. Белковые полосы выявляли на мембране с помощью Star TM Substrate Kit (Bio-Rad, США). Сигнал с белковых полос, полученный на блот-сканере C-DiGit (LI-COR Biotechnology, США), анализировали в программе Image Studio Digits. Нормировку сигнала пуромицина проводили к референсному белку GAPDH.

Оценка содержания общей и рибосомальной РНК. РНК из m soleus крыс выделялась используя реагент ExtractRNA («Евроген», Россия) в соответствии с протоколом производителя. Полученные на криотоме мышечные срезы гомогенизировали в растворе ExtractRNA с использованием шарикового гомогенизатора в течение 15 мин, чередуя 3 мин гомогенизации и 3 мин инкубации при комнатной температуре. Далее следовало центрифугирование лизатов при 12 000 g в течение 10 мин при температуре +4 °C. К отбираемому супернатанту добавляли хлороформ из расчета 0,2 мл на каждый 1 мл реагента ExtractRNA, встряхивали и инкубировали в течение 5 мин. После этого лизаты снова центрифугировали при 12 000 g в течение 15 мин при температуре +4 °C. В отобранную водную фазу добавляли 100%-ный изопропанол из расчета 0,5 мл на каждый 1 мл использованного для гомогенизации реагента ExtractRNA. Пробы оставляли на ночь в морозилке при температуре -20 °C для формирования осадка. На следующий день образцы размораживали и центрифугировали при 12 000 g в течение

10 мин при температуре +4 °C. Далее отбирали супернатант и к образовавшемуся осадку добавляли 75%-ный этанол из расчета 2 мл на каждый 1 мл использованного ранее изопропанола. После этого образцы центрифугировались при 16 000 g в течение 5 мин при температуре +4 °C. Стадию повторяли 2 раза. После удаления этанола осадок высушивали на воздухе в пробирке с открытой крышкой в течение 5–7 мин до момента, пока он не станет прозрачным. Сразу после высыхания к осадкам добавляли 10 мкл свободной от РНКаз воды и перемешивали пипетированием. Концентрацию тотальной РНК определяли спектрофотометрически на приборе NanoPhotometer N50 Touch (Implen, Германия). Образцы РНК замораживались при температуре -80 °C.

Объем разведенной пробы нормировали к массе мышечной ткани, из которой эта проба была выделена. Электрофорез РНК в 1,2%-ном агарозном геле проводили после нагревания (10 мин; +70 °C) и последующего охлаждения аликвот тотальной РНК, смешанных с равным объемом денатурирующего буфера для нанесения (Thermo Scientific, США). Для электрофореза использовали TBE буфер (89 мМ ТРИС, 89 мМ борной кислоты, 2 мМ ЭДТА pH 8,0). Полосы 28S и 18S рРНК визуализировали на Gel Doc EZ Imager (Bio-Rad, США). Для анализа интенсивности свечения полос рРНК использовали программу Image Studio Digits v. 4.0. Степень деградации РНК определяли по вычислению соотношения 28S РНК к 18S РНК.

Обратная транскрипция и ПЦР в реальном времени. Обратную транскрипцию проводили с использованием водного раствора 0,5 мкг РНК и набора для проведения обратной транскрипции RevertAid RT Kit (Thermo Scientific, Литва), согласно стандартному протоколу: 10 мин при +25 °C, 60 мин при +37 °C, 5 мин при +95 °C, 30 мин при +4 °C. Полученные образцы кДНК хранили при -80 °C. ПЦР в реальном времени проводилась с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I в амплификаторе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, США). В работе использовались следующие праймеры: с-Мус-прямой 5'-ttgatggggatgaccctgac-3', с-Мус-обратный 5'-ctcgcccaaatcctgtacac-3'; 47S пре-рРНК-прямой 5'-gcctgtcactttctcctg-3', 47S пре-рРНК-обратный 5'-gccgaaataaggtggccctc-3'; RPL19-прямой 5'-gtacccttctcttccctatgc-3', RPL19-обратный 5'-caatgccaaactctctgcaucag-3'.

Статистическая обработка данных. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильной широты (0,25–0,75). Достоверность различий между группами определяли с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением критерия Бонферрони. Достоверными считали отличия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антиортостатическое вывешивание в течение 7 сут привело к достоверному снижению массы m. soleus по сравнению с контрольной группой в обоих экспериментах (табл. 1, 2). Введение ингибитора GSK-3 на фоне вывешивания не оказало существенного влияния на массу m. soleus (см. табл. 1), тогда как применение рапамицина на фоне моделируемой гравитационной разгрузки частично предотвратило нормированное на массу тела снижение массы m. soleus (см. табл. 2). Этот результат согласуется с данными японских авторов, которые на модели денервации показали частичное предотвращение мышечной атрофии с помощью введения рапамицина [21]. С другой стороны, изменения нормированной массы m. soleus в группе «7HS + Rap» относительно группы «7HS», по-видимому, связаны со сниженной массой животных в группе «7HS + Rap» по сравнению с группой «7HS».

Поскольку действие AR-A014418 основано на конкуренции с АТФ за связывание в каталитическом центре GSK-3, но не затрагивает посттрансляционные модификации GSK-3 (фосфорилирование по Ser9), эффективность действия ингибитора проверялась путем измерения фосфорилирования непосредственного субстрата GSK-3 – гликогенсинтазы-1 (GS-1) (рис. 1). Как и ожидалось, в группе «7HS» фосфорилирование GS-1 значительно

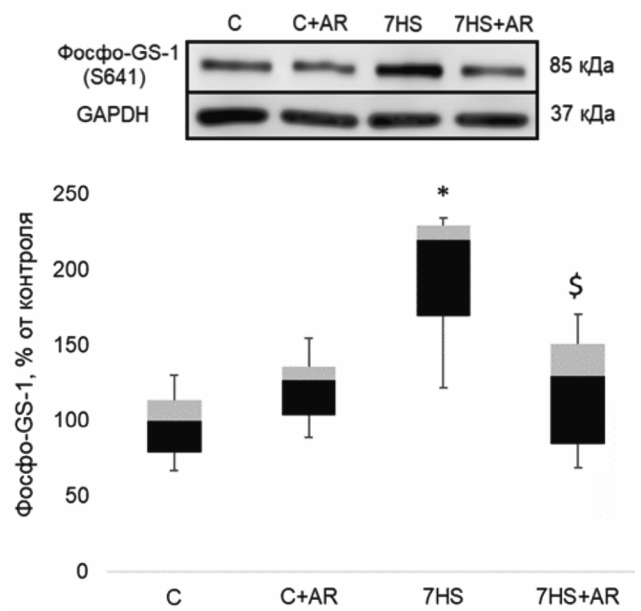


Рис. 1. Уровень фосфорилирования гликогенсинтазы GS-1 в m. soleus крысы. C – контроль; C + AR – контроль с введением ингибитора GSK-3 AR-A014418; 7HS – антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 сут; 7HS + AR – 7-суточное вывешивание с введением ингибитора GSK-3 AR-A014418. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных разбросов. * – достоверное отличие от групп «C» и «C + AR»; \$ – достоверное отличие от группы «7HS»

Таблица 1

Масса тела животных (г) и масса камбаловидной мышцы (m. soleus) в эксперименте с ингибированием GSK-3, выраженная в процентах от контрольной группы

Группы животных	Масса тела, г	Масса m. soleus, мг	Масса m. soleus /масса тела, мг/г
C	230 ± 10	100 ± 5	100 ± 2,6
C + AR	250 ± 8	119 ± 3,6	103 ± 3,6
7HS	215 ± 5	73 ± 4*	75 ± 4*
7HS + AR	225 ± 16	78 ± 4,7*	76 ± 7*

Примечание. * – достоверное отличие от группы «C», p < 0,05.

Таблица 2

Масса тела животных (г) и масса камбаловидной мышцы (m. soleus) в эксперименте с ингибированием mTORC1, выраженная в процентах от контрольной группы

Группы животных	Масса тела, г	Масса m. soleus, мг	Масса m. soleus / масса тела, мг/г
C	190 ± 8	100 ± 2,8	100 ± 2
C + Rap	181 ± 6	107 ± 2,7	114 ± 2,5
7HS	200 ± 10	78 ± 3*	75,5 ± 2,7*
7HS + Rap	161 ± 7	72 ± 4*	85 ± 3,3*,\$

Примечание. * – достоверное отличие от группы «C», p < 0,05; \$ – достоверное отличие от группы «7HS»; p < 0,05.

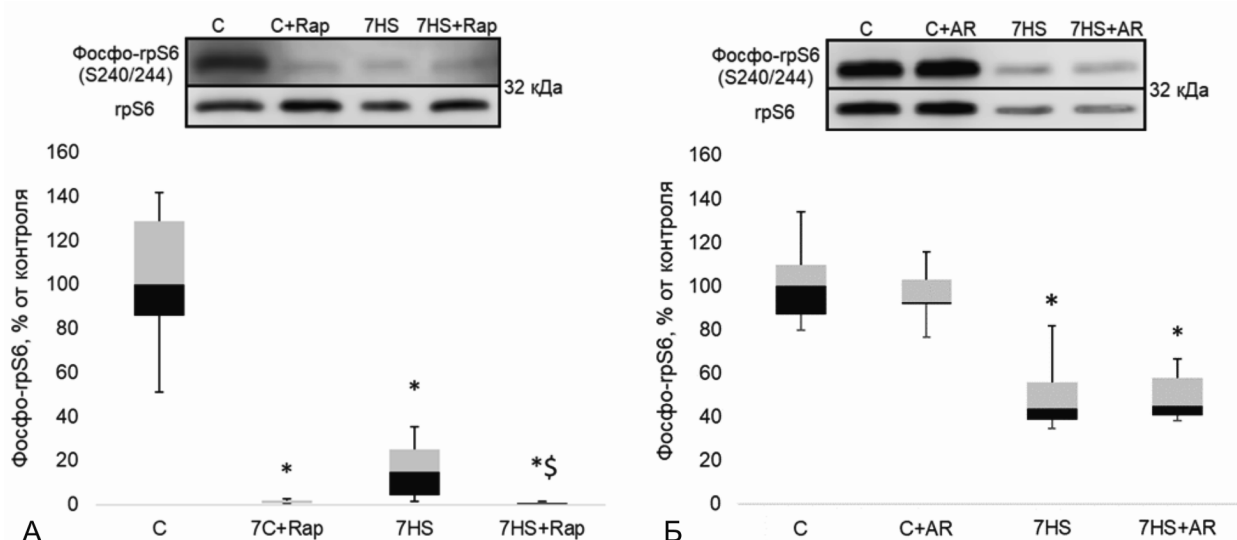


Рис. 2. А, Б – Уровень фосфорилирования рибосомального белка S6 (S240/244) в *m. soleus* крысы.

С – контроль; 7HS – антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 сут; С + Rap – контрольная группа с введением антибиотика рапамицина; 7HS + Rap – 7-суточное вывешивание с введением антибиотика рапамицина; С + AR – контроль с введением ингибитора GSK-3 AR-A014418; 7HS + AR – 7-суточное вывешивание с введением ингибитора GSK-3 AR-A014418.

Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных разбросов. * – достоверное отличие от групп «С» и «С + AR»; \$ – достоверное отличие от группы «7HS»

возросло (+119 %; $p < 0,05$) относительно контроля, а при введении ингибитора GSK-3 на фоне гравитационной разгрузки (группа «7HS + AR») фосфорилирование GS-1 вернулось к контрольным значениям (см. рис. 1), что свидетельствовало об эффективности действия применяемого ингибитора (AR-A014418).

Влияние ингибиторов на активность mTORC1-сигналинга в обоих экспериментах было установлено путем определения фосфорилирования белка малой субъединицы рибосом S6 (rpS6) (данный белок фосфорилируется mTORC1-зависимой киназой p70S6). В эксперименте с применением рапамицина фосфорилирование rpS6 оказалось достоверно сниженным относительно контрольных значений как в группе «С + Rap» (-99,3 %; $p < 0,05$) (что свидетельствовало об эффективности рапамицина), так и в группах «7HS» (-85 %; $p < 0,05$) и «7HS + Rap» (-99,5 %; $p < 0,05$) (рис. 2, А). В эксперименте с ингибитором GSK-3 фосфорилирование rpS6 в группе «С + AR» не изменилось относительно контрольной группы (см. рис. 2, Б). В группах «7HS» и «7HS + AR» фосфорилирование rpS6 оказалось значительно ниже контрольных значений (-56 и -55 % соответственно; $p < 0,05$) (см. рис. 2, Б). Снижение фосфорилирования rpS6 на фоне 7-суточной гравитационной разгрузки соотносится с данными о снижении активности mTORC1-сигналинга в *m. soleus* крысы, полученными как в нашей лаборатории [7, 22], так и зарубежными коллегами [23, 24]. Также

важно отметить, что на ранних этапах моделируемой гравитационной разгрузки (до 3 сут) в *m. soleus* грызунов неоднократно наблюдалось увеличение активности сигнального пути mTORC1/p70S6K [22, 25, 26]. При этом применение рапамицина на ранних сроках антиортостатического вывешивания (24 ч) показало, что повышенная активность сигнального пути mTORC1/p70S6K может приводить к увеличенной экспрессии Е3 убиквитинлигаз посредством экспорта гистондеацетилазы 5 (HDAC 5) из ядра [26]. Ранее было выявлено достоверное увеличение активности mTORC1 в атрофированной после денервации *m. soleus* мышей, при этом экспрессия ряда маркеров биогенеза рибосом (45S пре-rPHK и 18S + 28S rPHK) была значительно снижена, что указывало на наличие mTORC1-независимого механизма снижения рибосомального биогенеза [27]. В связи с этим в данном исследовании был проанализирован возможный вклад mTORC1-независимого механизма в регуляцию биогенеза рибосом, а именно механизма, связанного с активностью GSK-3.

Экспрессия в *m. soleus* 47S пре-rPHK, а также содержание образующихся в ходе процессинга 47S пре-rPHK 18S и 28S rPHK достоверно снизились в обоих экспериментах относительно контроля в группах «чистого» вывешивания (без введения ингибитора) (рис. 3). При этом только при введении ингибитора GSK-3 на фоне вывешивания наблюдалось частичное предотвращение снижения как 47S пре-rPHK, так и 18S и 28S rPHK (см. рис. 3). В эксперименте

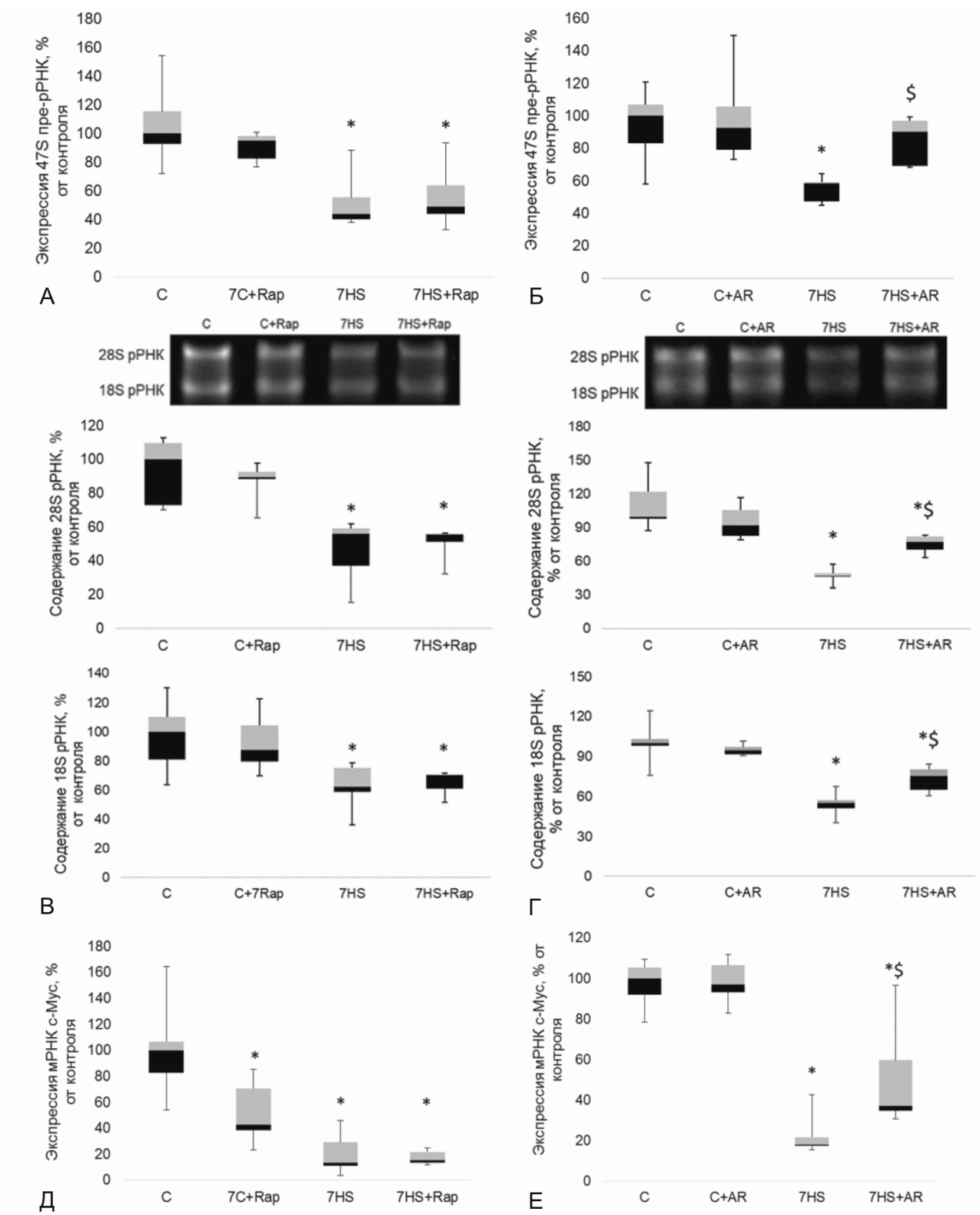


Рис. 3. А, Б – экспрессия 47S пре-рРНК в *m. soleus* крысы; В, Г – содержание 28S + 18S рРНК в *m. soleus* крысы; Д, Е – экспрессия мРНК транскрипционного фактора с-Мус в *m. soleus* крысы. С – контроль; 7HS – антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 сут; С + Rap – контрольная группа с введением рапамицина; 7HS + Rap – 7-суточное вывешивание с введением рапамицина; С + AR – контроль с введением ингибитора GSK-3 (AR-A014418); 7HS + AR – 7-суточное вывешивание с введением ингибитора GSK-3 (AR-A014418). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных разбросов. * – достоверное отличие от групп «С» и «С + AR»; \$ – достоверное отличие от группы «7HS»

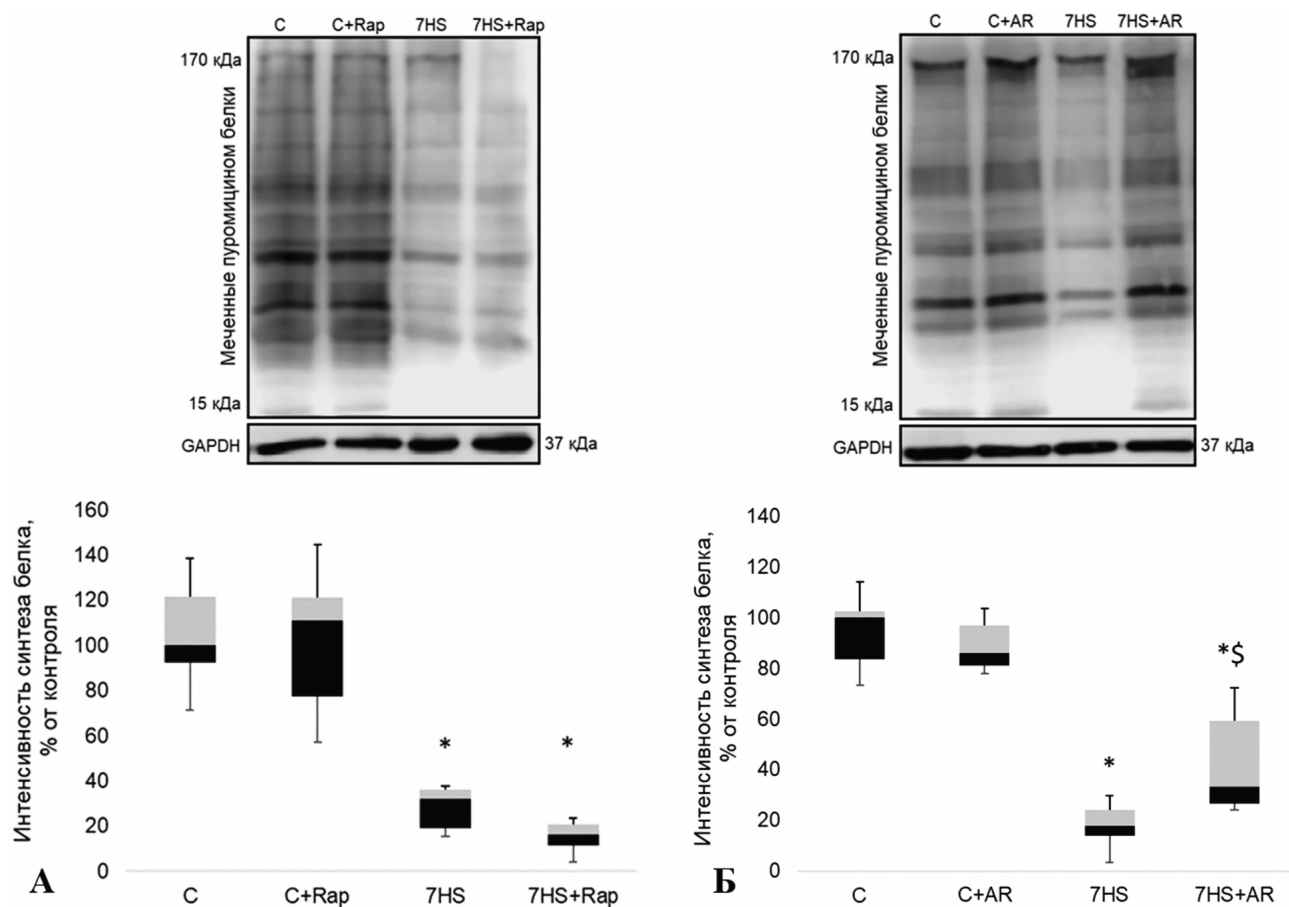


Рис. 4. А – интенсивность синтеза белка в *m. soleus* крысы в эксперименте с рапамицином; Б – интенсивность синтеза белка в *m. soleus* крысы в эксперименте с AR-A014418.

С – контроль; 7HS – антиортостатическое вывешивание продолжительностью 7 сут; С + Rap – контрольная группа с введением рапамицина; 7HS + Rap – 7-суточное вывешивание с введением рапамицина; С + AR – контроль с введением ингибитора GSK-3 (AR-A014418); 7HS + AR – 7-суточное вывешивание с введением ингибитора GSK-3 (AR-A014418). * – достоверное отличие от групп «С» и «С+AR»; § – достоверное отличие от группы «7HS»

с ингибитором mTORC1 экспрессия мРНК транскрипционного фактора с-Мус оказалась достоверно сниженной как в группе C+Rap (-57 %), так и в группах «7HS» и «7HS + Rap» (-87 и -85 % соответственно) относительно контрольной группы (см. рис. 3). В эксперименте с ингибитором GSK-3 экспрессия мРНК с-Мус оказалась значительно сниженной в группе «7HS» относительно контроля (-82 %; $p < 0,05$), тогда как введение ингибитора GSK-3 на фоне вывешивания привело к частичному восстановлению данного параметра относительно группы «7HS» (до -63 %) (см. рис. 3). Результаты, касающиеся ключевых маркеров биогенеза рибосом в *m. soleus* крыс во время 7-суточного антиортостатического вывешивания, подтверждают ранее опубликованные данные о снижении биогенеза рибосом в скелетных мышцах млекопитающих в условиях пониженной двигательной активности [7, 22, 28–31].

С помощью метода пурамицинового мечення было обнаружено достоверное снижение

интенсивности синтеза белка в *m. soleus* крысы после 7-суточного антиортостатического вывешивания в обоих экспериментах (рис. 4). В целом данные о значительном снижении интенсивности белкового синтеза в постуральной камбаловидной мышце крыс Вистар после 7-суточной функциональной разгрузки задних конечностей хорошо согласуются с ранее опубликованными работами нашей лаборатории [7, 22]. В данном исследовании с ингибитором GSK-3 интенсивность синтеза белка была достоверно выше в группе «7HS + AR», чем в группе «7HS», а в эксперименте с рапамицином в группе «7HS + Rap» интенсивность белкового синтеза достоверно не отличалось от группы «7HS» (см. рис. 4). Следовательно, повышенная активность GSK-3, по-видимому, может вносить частичный вклад в снижение интенсивности белкового синтеза в *m. soleus* крысы в условиях гравитационной разгрузки. Согласно данным литературы и результатам проведенного исследования, влияние

повышенной активности GSK-3 на интенсивность белкового синтеза в *m. soleus* крысы могло быть связано как с ингибированием инициации трансляции на рибосоме посредством фосфорилирования фактора инициации трансляции 2B-ε (eIF2B-ε) [13], так и подавлением биогенеза рибосом.

Выводы

1. Ингибирование GSK-3 на фоне 7-суточного антиортостатического вывешивания крыс Вистар частично предотвращает снижение маркеров рибосомального биогенеза (с-Мус, 47S пре-pPHK, 18S+18S pPHK) и синтеза белка в *m. soleus*.

2. Ингибирование mTORC1 на фоне 7-суточного антиортостатического вывешивания крыс Вистар не оказывает существенного влияния на маркеры рибосомального биогенеза (с-Мус, 47S пре-pPHK, 18S+18S pPHK) и синтез белка в *m. soleus*.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20152).

Список литературы

1. Fitts R.H., Riley D.R., Widrick J.J. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity // *J. Exp. Biol.* 2001. V. 204. P. 3201–3208.
2. Thomason D.B., Booth F.W. Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990. V. 68. P. 1–12.
3. Wall B.T., Snijders T., Senden J.M. et al. Disuse impairs the muscle protein synthetic response to protein ingestion in healthy men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 98. P. 4872–4881.
4. Bell K.E., von Allmen M.T., Devries M.C. et al. Muscle disuse as a pivotal problem in sarcopenia-related muscle loss and dysfunction // *J. Frailty Aging.* 2016. V. 5. P. 33–41.
5. Atherton P.J., Greenhaff P.L., Phillips S.M. et al. Control of skeletal muscle atrophy in response to disuse: clinical/preclinical contentions and fallacies of evidence // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. V. 311. P. E594–604.
6. Baehr L.M., West D.W.D., Marshall A.G. et al. Muscle-specific and age-related changes in protein synthesis and protein degradation in response to hindlimb unloading in rats // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2017. V. 122. P. 1336–1350.
7. Tyganov S.A., Mochalova E., Belova S. et al. Plantar mechanical stimulation attenuates protein synthesis decline in disused skeletal muscle via modulation of nitric oxide level // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. P. 9806.
8. Chaillou T., Kirby T.J., McCarthy J.J. Ribosome biogenesis: emerging evidence for a central role in the regulation of skeletal muscle mass // *J. Cell Physiol.* 2014. V. 229. P. 1584–1594.
9. Mirzoev T.M., Shenkman B.S. Regulation of protein synthesis in inactivated skeletal muscle: signal inputs, protein kinase cascades, and ribosome biogenesis // *Biochemistry (Mosc).* 2018. V. 83. P. 1299–1317.
10. Figueiredo V.C., McCarthy J.J. Regulation of ribosome biogenesis in skeletal muscle hypertrophy // *Physiol. (Bethesda).* 2019. V. 34. P. 30–42.
11. Cui C., Tseng H. Estimation of ribosomal RNA transcription rate in situ // *Biotechniques.* 2004. V. 36. P. 134–138.
12. Popov A., Smirnov E., Kovacik L. et al. Duration of the first steps of the human rRNA processing // *Nucleus.* 2013. V. 4. P. 134–141.
13. Mirzoev T.M., Sharlo K.A., Shenkman B.S. The Role of GSK-3β in the regulation of protein turnover, myosin phenotype, and oxidative capacity in skeletal muscle under disuse conditions // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22.
14. Hannan K.M., Brandenburger Y., Jenkins A. et al. mTOR-dependent regulation of ribosomal gene transcription requires S6K1 and is mediated by phosphorylation of the carboxy-terminal activation domain of the nucleolar transcription factor UBF // *Mol. Cell Biol.* 2003. V. 23. P. 8862–8877.
15. Von Walden F., Liu C., Aurigemma N. et al. mTOR signaling regulates myotube hypertrophy by modulating protein synthesis, rDNA transcription, and chromatin remodeling // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. V. 311. P. C663–C672.
16. Armstrong D.D., Esser K.A. Wnt/β-catenin signaling activates growth-control genes during overload-induced skeletal muscle hypertrophy // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. V. 289. P. C853–859.
17. Arabi A., Wu S., Ridderstrale K. et al. c-Myc associates with ribosomal DNA and activates RNA polymerase I transcription // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. P. 303–310.
18. Morey-Holton E.R., Globus R.K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002. V. 92. P. 1367–1377.
19. Goodman C.A., Mabrey D.M., Frey J.W. et al. Novel insights into the regulation of skeletal muscle protein synthesis as revealed by a new nonradioactive in vivo technique // *FASEB J.* 2011. V. 25. P. 1028–1039.
20. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976. V. 72. P. 248–254.
21. Tang H., Inoki K., Lee M. et al. mTORC1 promotes denervation-induced muscle atrophy through a mechanism involving the activation of FoxO and E3 ubiquitin ligases // *Sci. Signal.* 2014. V. 7. ra18.
22. Mirzoev T., Tyganov S., Vilchinskaya N. et al. Key Markers of mTORC1-dependent and mTORC1-independent signaling pathways regulating protein synthesis in rat soleus muscle during early stages of hindlimb unloading // *Cell Physiol. Biochem.* 2016. V. 39. P. 1011–1020.
23. Dupont E., Cieniewski-Bernard C., Bastide B. et al. Electrostimulation during hindlimb unloading modulates PI3K-AKT downstream targets without preventing soleus atrophy and restores slow phenotype through ERK // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 300. P. 408–417.

24. Hornberger T.A., Hunter R.B., Kandarian S.C. et al. Regulation of translation factors during hindlimb unloading and denervation of skeletal muscle in rats // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001. V. 281. P. C179–187.
25. Chibalin A.V., Benziene B., Zakyrjanova G.F. et al. Early endplate remodeling and skeletal muscle signaling events following rat hindlimb suspension // *J. Cell Physiol.* 2018. V. 233. P. 6329–6336.
26. Belova S.P., Vilchinskaya N.A., Mochalova E.P. et al. Elevated p70S6K phosphorylation in rat soleus muscle during the early stage of unloading: Causes and consequences // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. V. 674. e108105.
27. Machida M., Takeda K., Yokono H. et al. Reduction of ribosome biogenesis with activation of the mTOR pathway in denervated atrophic muscle // *J. Cell Physiol.* 2012. V. 227. P. 1569–1576.
28. Gamrin L., Berg H.E., Essen P. et al. The effect of unloading on protein synthesis in human skeletal muscle // *Acta Physiol. Scand.* 1998. V. 163. P. 369–377.
29. Bajotto G., Sato Y., Kitaura Y. et al. Effect of branched-chain amino acid supplementation during unloading on regulatory components of protein synthesis in atrophied soleus muscles // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. P. 1815–1828.
30. Rozhkov S.V., Sharlo K.A., Mirzoev T.M., Shenkman B.S. Temporal changes in the markers of ribosome biogenesis in rat soleus muscle under simulated microgravity // *Acta Astronaut.* 2021. P. 252–258.
31. Figueiredo V.C., D'Souza R.F., Van Pelt D.W. et al. Ribosome biogenesis and degradation regulate translational capacity during muscle disuse and reloading // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021. V. 12. P. 130–143.

Поступила 16.02.2022

CONTRIBUTION OF mTORC1 AND GSK-3 TO THE REGULATION OF RIBOSOME BIOGENESIS IN RAT POSTURAL MUSCLE UNDER SIMULATED MICROGRAVITY

Rozhkov S.V., Sharlo K.A., Shenkman B.S., Mirzoev T.M.

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

The investigation was aimed to reveal a potential role of mechanistic target of rapamycin (mTORC1) and glycogen synthase kinase (GSK-3) in the regulation of ribosome biogenesis and protein synthesis in rat soleus muscle during simulated gravitational unloading.

Wistar rats were subject to 7-day tail-suspension (hindlimb unloading) and treated with rapamycin (mTORC1 inhibitor) or AR-A014418 (GSK-3 inhibitor). Protein synthesis was measured with SUnSET. Phosphorylation of glycogen synthase-1 (GS-1) and ribosomal protein S6 (rpS6) was measured with the use of Western-blotting. Levels of 28S and 18S rRNA were determined using agarose gel electrophoresis. Expression of 47S pre-rRNA and c-Myc was assessed with RT-PCR.

Gravitational unloading led to an increase in phosphorylation of GS-1 (a marker of GSK-3 activity) and inhibited phosphorylation of rpS6 (a marker of mTORC1 activity), expression of the ribosome biogenesis markers (total RNA PHK, 28S and 18S rRNA, 47S pre-rRNA, c-Myc) and protein synthesis in soleus muscle. GSK-3 inhibition prevented an increase in GS-1 phosphorylation and, partly, a reduction in the markers of both ribosomal biogenesis and protein synthesis. The mTORC1 inhibitor contributed to the phospho-rpS6 reduction but did not substantially influence the parameters of translational capacity and protein synthesis.

To sum up, unlike mTORC1, an elevated GSK-3 activity can contribute to the inhibition of ribosome biogenesis and protein synthesis in rat soleus muscle under 7-day gravitational unloading.

Key words: soleus muscle, tail-suspension, ribosome biogenesis, protein synthesis, mTORC1, rapamycin, GSK-3.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 44–52.

УДК 612.821+613.69

ДИНАМИКА БИОПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПЕРЕГРУЗОК НА ЦЕНТРИФУГЕ КОРОТКОГО РАДИУСА В НАПРАВЛЕНИИ «ГОЛОВА – ТАЗ» (+Gz)

Счастливец Д.В., Котровская Т.И., Колотева М.И., Глебова Т.М.

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

E-mail: schastlivtseva@imbp.ru

Для разработки бортового варианта центрифуги короткого радиуса (ЦКР) в интересах создания искусственной силы тяжести на борту пилотируемых космических аппаратов на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН с помощью ЦКР проведены исследование по моделированию перегрузок в направлении «голова – таз» (+Gz). Эксперимент проходил в 3 этапа: при максимальных перегрузках 2,1 ед., 2,41 ед. и 2,92 ед., с участием 9 добровольцев-мужчин. Во время вращения на ЦКР осуществляли мониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Классический визуальный анализ ЭЭГ позволил выявить специфические изменения биоэлектрической активности головного мозга, которые проявились в ЭЭГ-записи характерным и специфичным паттерном для каждого добровольца. Метод спектрального анализа обеспечил получение информации о динамике относительных значений мощности (ОЗМ) частотных составляющих: дельта-2- (2–4 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц) и бета-1- (13–24 Гц) спектра ЭЭГ суммарно для всех 19 отведений.

Результаты показали, что совокупность изменений ОЗМ дельта-2-, тета-, альфа- и бета-1- диапазонов ЭЭГ-спектра суммарно для всех отведений позволяет проследить динамику функционального состояния мозга добровольцев при различных режимах моделирования перегрузки на ЦКР. Выявленное наибольшее снижение ОЗМ тета- до 15,5 % при одновременном повышении ОЗМ бета-диапазонов до 8,4 % при максимальной нагрузке свидетельствовало об активации коры больших полушарий вследствие уменьшения тормозного влияния на нее со стороны неспецифической системы мозга. Нейрофизиологические индивидуально-типологические особенности, а также отсутствие изменений ОЗМ альфа-диапазона в ЭЭГ-паттернах у группы добровольцев в целом свидетельствовали о достаточно успешной адаптации ЦНС к перегрузкам во всех вращениях на ЦКР.

Ключевые слова: биопотенциалы головного мозга, электроэнцефалограмма, функциональное состояние мозга, центрифуга короткого радиуса действия.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 53–58.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-53-58

Научные исследования пребывания космонавтов на околоземной орбите показали, что влияние невесомости на организм человека приводит к его детренированности, снижению функциональных возможностей и работоспособности [1, 2].

Применяемая в настоящее время многофакторная система профилактики негативных эффектов невесомости нуждается в дальнейшем совершенствовании, что стимулирует разработку инновационных подходов к этой проблеме. Ключевыми причинами, приводящими к неполной эффективности «традиционных» средств профилактики, являются отсутствие в невесомости гидростатического давления крови, весовой нагрузки на костно-мышечный аппарат и изменение функционирования афферентных систем. В целях реализации идеи создания лунной базы и межпланетных космических полетов (КП) необходима разработка принципиально нового средства профилактики дезадаптации как результата воздействия невесомости. Поскольку большинство физиологических проблем, возникающих в КП, связано с отсутствием привычного для человека уровня гравитационного воздействия, перспективным средством профилактики может быть создание искусственной гравитации (далее – искусственная сила тяжести (ИСТ) на борту пилотируемых космических объектов с помощью центрифуги короткого радиуса. Для разработки бортового варианта ЦКР и практической реализации идеи создания ИСТ на КА необходимо проведение наземных исследований по изучению режимов работы ЦКР – безопасных и эффективных с точки зрения профилактики неблагоприятных эффектов невесомости. В результате наземных экспериментов, проводимых в ИМБП, было выяснено, что направление действия перегрузок при вращении на ЦКР вдоль продольной оси тела от головы к ногам, в невесомости создаст гидростатическое давление крови, аналогичное тому, что испытывает человек, стоя на земле [3, 4].

Организм человека на воздействие перегрузок (в зависимости от исходного состояния и силы гравитации) может реагировать как небольшими сдвигами адекватной мобилизации функциональных

резервов, так и расстройствами дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем. В функционировании центральной нервной системы (ЦНС), особенно в ее высших отделах, выраженные изменения наблюдаются уже при действии небольших величин перегрузок.

Электрофизиологические исследования показали, что сразу после начала действия перегрузок наблюдалось значительное увеличение числа быстрых потенциалов с одновременным уменьшением их амплитуды, т.е. реакция десинхронизации ЭЭГ [5]. При моделировании пилотажных задач маневрирования на пилотажном стенде выявили, что при нарастании перегрузок 2, 5 и 9 G в направлении «голова – таз» ЭЭГ-индикаторами гравитационного стресса являлись увеличение мощности дельта-, тета- и снижение альфа- и бета-активности в лобно-затылочном биполярном отведении [6].

Цель данного исследования – изучение динамики функционального состояния мозга добровольцев на основе качественных и количественных показателей ЭЭГ при моделировании перегрузок на центрифуге короткого радиуса в направлении «голова – таз».

Методика

Эксперимент по моделированию перегрузок с помощью ЦКР осуществлялся на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Программа эксперимента была утверждена на секции ученого совета и одобрена Комиссией по биоэтике при ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 477 от 03.07.2018 г.). Действующим фактором являлись перегрузки на ЦКР в направлении «голова – таз» (+Gz), при этом максимальная перегрузка в первом вращении составляла 2,1 ед., во втором – 2,41 ед., в третьем – 2,92 ед.

В эксперименте принимали участие 9 добровольцев-мужчин в возрасте от 24 до 41 года ($31,1 \pm 1,8$). Эксперимент с участием всех добровольцев в каждом варианте вращения проводили в течение одного рабочего дня, а между 1 и 2 режимами вращения перерыв составлял 2 дня, между 2 и 3 – 3 дня.

Во время всех этапов эксперимента на ЦКР (рис. 1): в фоне, непосредственно за 3 мин до начала вращения, на различных этапах вращения, сразу после остановки ЦКР – проводили мониторинг ЭЭГ. Регистрацию осуществляли по международной системе 10–20 % монополярно от 19 стандартных отведений фронтальных (F), центральных (C), темпоральных (T), парietальных (P) и окципитальных (O) областей обеих гемисфер неокортекса.



Рис. 1. Пример алгоритма режимов вращения на ЦКР представлен режим с максимальной величиной перегрузки на «площадке» 2,92 ед.). Д – до (фон непосредственно за 3 мин до начала вращения); Пл – площадка; Н – набор оборотов (разгон ЦКР); С – спуск (уменьшение оборотов); П – после (сразу после остановки ЦКР).

* – $p \leq 0,05$ относительно фона; ** – $p \leq 0,01$ относительно фона

Важную часть исследования биопотенциалов мозга составляет классический визуальный анализ ЭЭГ, позволяющий разделить симптомы ЭЭГ на варианты нормы и патологии. ЭЭГ-симптом – это специфическое изменение биоэлектрической активности головного мозга, проявляющееся в ЭЭГ записи характерным и специфичным паттерном (графоэлементом). В данном исследовании не требовалось оценивать отдельные специфические признаки, характерные для ЭЭГ-паттерна при различных видах патологий. Рассматривалась группа ЭЭГ-паттернов (симптомов), появление которых в записи, является следствием неспецифических процессов адаптационного и регуляторного характера. Для установления индивидуально-типологических особенностей ЭЭГ-паттерна каждого добровольца применяли классификацию Е.А. Жирмунской, позволяющую дать общее описание ЭЭГ-картины [7, 8].

Поскольку научные исследования направлены на выявление фактов, критериев и закономерностей, которые невозможно получить с помощью классического визуального анализа ЭЭГ, то требуется осуществить количественный анализ с помощью математических и статистических методов обработки электрических потенциалов головного мозга. К описанию частотных характеристик при визуальном рассмотрении близок по смыслу (хотя не эквивалентен) спектральный анализ, который позволяет определять не только индивидуальную выраженность различных ритмических составляющих в ЭЭГ, но и их соотношение. Метод спектрального анализа на основе быстрого преобразования Фурье позволяет получить информацию о суммарной мощности ЭЭГ-спектра и его частотных составляющих.

В данном исследовании рассчитывали относительные значения мощности (ОЗМ) ЭЭГ-спектра в дельта-2- (2–4 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц) и бета-1- (13–24 Гц) диапазонах для всех отведений. ОЗМ – процентное отношение спектральной мощности отдельного диапазона к площади всего спектра, принятой за 100 %. Этот показатель позволяет минимизировать большой разброс индивидуальных различий амплитудных характеристик ЭЭГ, при этом спектр мощности отражает энергию каждой из частотной составляющих выбранного фрагмента ЭЭГ в каждом отведении и позволяет проанализировать степень выраженности и топик распределения каждого вида активности [9].

Вторичную обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10 с использованием непараметрических методов (парного критерия t-Вилкоксона).

Результаты и обсуждение

Для осуществления поставленной в исследовании цели для каждого добровольца требовалось наличие ЭЭГ-записи при всех режимах вращения ЦКР. Поскольку у 3 человек в записях присутствовали физические и физиологические помехи, которые было невозможно отфильтровать, то ЭЭГ этих добровольцев исключили из дальнейшей обработки.

Критерием стабильности функционального состояния (ФС) мозга считается устойчивость амплитудно-временных параметров ЭЭГ, а переход из полосы одного ритма в другой, постоянный сдвиг частоты доминирующего ритма и колебания частоты биопотенциалов свидетельствуют о динамике церебрального ФС.

Для определения динамики ФС мозга при 3 режимах вращения на ЦКР провели качественный и количественный анализ индивидуальных паттернов ЭЭГ. Визуальная оценка показала, что у 5 добровольцев наблюдался I тип ЭЭГ-паттерна – организованный во времени и пространстве, с высокой степенью регулярности колебаний биопотенциалов. Основным компонентом этого типа паттерна является альфа-ритм, регулярный по частоте (8–13/с), четко модулированный в веретена, со средней амплитудой 25–55 мкВ, со средним и высоким индексом, с хорошо выраженными зональными различиями; медленные волны почти не выражены; умеренно выражена низкоамплитудная (5–15 мкВ) бета-активность. У одного добровольца выявили IV тип – с преобладанием дезорганизованной альфа-активности. В этом случае альфа-ритм нерегулярный, со сглаженными межзональными различиями, несколько более выражен, чем примерно одинаково представленная нерегулярная электрическая активность всех остальных частотных диапазонов как по индексу, так и по амплитуде (25–40 мкВ); бета-активность

часто представлена колебаниями низкой частоты с увеличенной амплитудой; отмечается нарастание индекса тета- и дельта-волн с достаточно высокой амплитудой. Таким образом, у всех добровольцев в ЭЭГ-паттерне наиболее выраженной была альфа-активность. В течение всего экспериментального периода ни у кого не наблюдали смены индивидуально-типологического паттерна ЭЭГ.

Количественный анализ начинали с определения достоверности изменений ОЗМ дельта-, тета-, альфа- и бета-диапазонов на всех срезах регистрации относительно показателей ОЗМ исследуемых частотных диапазонов ЭЭГ в фоне при каждом из 3 вращений ЦКР.

Учитывая, что максимальная нагрузка на организм была на 3-й площадке (рис. 1) каждого вращения на ЦКР, первоначальный количественный анализ ЭЭГ-параметров (ОЗМ исследуемых диапазонов спектра) проводили на данном этапе вращения.

На 3-й площадке в целом для группы добровольцев относительно фона наблюдали следующие изменения ОЗМ дельта-диапазона. Увеличение на 0,4 % в середине площадки 1-го вращения (рис. 2, А); снижение на 2,1 % в начале площадки 2-го вращения (см. рис. 2, Б), а при 3-м вращении (см. рис. 2, В) в снижение на 5 и 3,5 % в начале и в конце площадки соответственно.

Для ОЗМ тета-диапазона выявили уменьшение на 9,9 и 2,2 % в начале и середине площадки (см. рис. 2, Г); снижение на 10,1; 10,8; 10,6 % на всех участках площадки 2-го вращения (см. рис. 2, Д); при 3-м вращении (см. рис. 2, Е) также на всей площадке – снижение на 15,5; 13,3; 10,3 % соответственно относительно фона в целом для группы добровольцев.

В ОЗМ альфа-диапазона не обнаружено изменений относительно фона для группы добровольцев в целом (см. рис. 2, Ж, И).

Относительно фона для ОЗМ бета-диапазона было обнаружено: при 1-м вращении увеличение на 5,6 % (см. рис. 2, К) на первой части и снижение на 4,3 % на третьей части площадки; при 2-м вращении (см. рис. 2, Л) – уменьшение на всех частях площадки на 4,2; 4,3; 10,2 % соответственно; а при 3-м вращении (см. рис. 2, М) – увеличение на 8,4 % в третьей части площадки в целом для группы добровольцев.

Таким образом, анализ показал, что основная активность (альфа), характерная для индивидуально-типологических ЭЭГ-паттернов всех добровольцев, при максимальных перегрузках во всех вращениях не менялась. Такой результат хорошо соотносится с положением ряда исследователей, что обладатели I типа ЭЭГ (5 из 6 добровольцев) располагают максимальными адаптивными возможностями [10]. Поскольку тип ЭЭГ-паттерна и его основной ритм не изменялись, можно с уверенностью

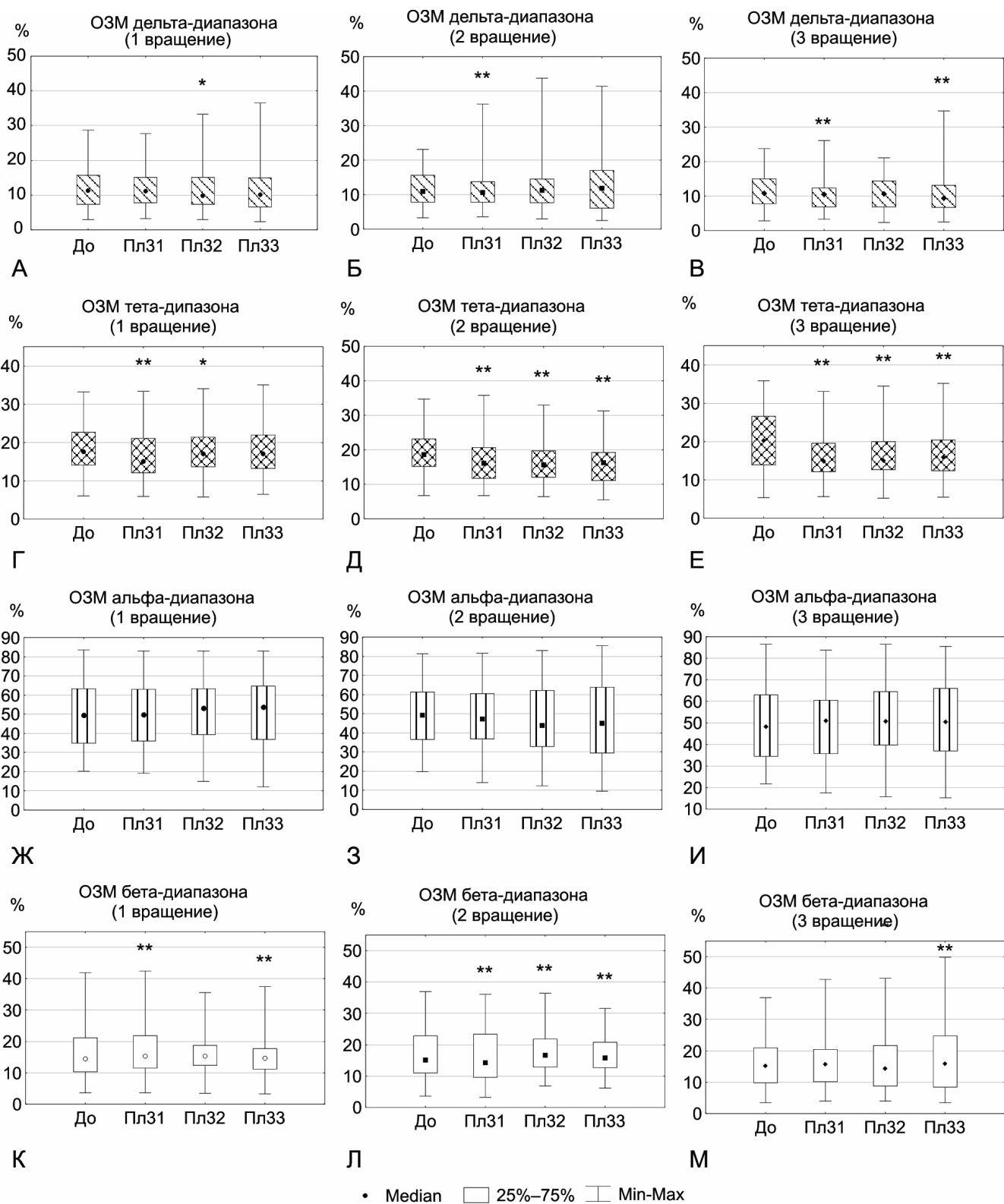


Рис. 2. ОЗМ дельта-, тета-, альфа-, бета-диапазонов на 3-й площадке на ЦКР. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильных разбросов, минимума и максимума

предположить, что добровольцы хорошо адаптировались к представленным режимам вращения ЦКР.

Снижение ОЗМ дельта-диапазона не являлось физиологически значимым, поскольку оно было самым выраженным только в начале площадки 3-го вращения и составляло 5 %.

Для ОЗМ тета-диапазона обнаружены однозначные изменения, а именно значимое уменьшение этого показателя на всех участках площадки при 2-м и 3-м режимах вращения. Известно, что тета-активность коррелирует со множеством поведенческих реакций – ее увеличение наблюдают при утомлении, ориентировочной реакции, эмоциональном возбуждении, направленном внимании и сенсомоторной интеграции [11].

Отметим, что в нашем случае наблюдали только снижение ОЗМ тета-диапазона относительно фона. Есть сведения, что противоположные по направлению процессы – снижение ОЗМ тета- и одновременное нарастание бета-диапазонов – свидетельствуют об уменьшении тормозного влияния со стороны неспецифической системы мозга на кору больших полушарий и о ее активации. Это свойственно состоянию повышенного нервного напряжения (совокупности неспецифических реакций ЦНС на воздействие различных неблагоприятных факторов), но не психоэмоциональному напряжению, для которого характерно нарастание тета-активности [12]. Развитие подобного процесса наблюдали в третьей части площадки 3-го вращения, т.е. напряженность ЦНС проявилась, когда воздействие было максимальным по времени и силе.

Таким образом, полученные результаты: неизменность ОЗМ альфа-, снижение ОЗМ тета- и разнонаправленные сдвиги ОЗМ бета-диапазонов (на площадках 3 сеансов вращений) расходятся с данными других авторов, регистрировавших ЭЭГ при создании перегрузок на центрифуге. Сообщалось об увеличении мощности дельта-, тета- и снижении альфа- и бета-активности при перегрузке в направлении «голова – таз» в диапазоне 2, 5 и 9 единиц (с площадками по 20 с на каждой перегрузке при скорости их нарастания ~ 1 ед./с) [6], а с другой – увеличение альфа- и бета-активности при 2-этапном нарастании перегрузки (+1/2/1 Gz) с длительностью каждой фазы +Gz по 4 мин [13].

Поскольку динамика биопотенциалов на воздействии ИСТ определяется, с одной стороны, величиной, временем действия, скоростью нарастания, направлением вектора перегрузки по отношению к туловищу, а с другой – исходным функциональным состоянием организма человека [5], то такие расхождения являются ожидаемыми.

Однако не трудно видеть, что в указанных исследованиях, включая собственные, наблюдались сдвиги всего комплекса спектральных характеристик ЭЭГ.

В дальнейшем предполагается оценить динамику биопотенциалов головного мозга добровольцев на этапах разгона, торможения и на промежуточных площадках вращений ЦКР, принимая во внимание различия фоновых состояний ЦНС добровольцев перед каждым сеансом вращения.

Выводы

1. Совокупность изменений частотных составляющих мощности ЭЭГ-спектра суммарно для всех 19 отведений позволяет проследить динамику функционального состояния мозга добровольцев при моделировании на ЦКР в направлении «голова – таз» (+Gz) максимальных перегрузок в 2,1 ед., 2,41 ед. и 2,92 ед.

2. Максимальная нагрузка (на 3 площадке 3 вращения) приводила к наибольшему снижению ОЗМ тета- до 15,5 % при одновременном повышении ОЗМ бета-диапазонов до 8,4 %, что свидетельствовало об активации коры больших полушарий вследствие уменьшения тормозного влияния на нее со стороны неспецифической системы мозга.

3. Нейрофизиологические индивидуально-типологические особенности, а также отсутствие изменений ОЗМ альфа-диапазона в ЭЭГ-паттернах у группы добровольцев в целом свидетельствовали о достаточно успешной адаптации ЦНС к перегрузкам во всех вращениях на ЦКР.

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

Список литературы

1. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Длительные космические полеты // Человек в космическом полете. М., 1997. Т. III. Кн. 2. С. 368–447.
2. Grigoriev A.I., Egorov A.D. Long-duration space flights // Man in space flight. Moscow, 1997. V. III. P. 368–447.
3. Котовская А.Р., Колотева М.И. Проявления детренированности сердечно-сосудистой системы человека на этапе возвращения на Землю после пребывания в невесомости // Авиакосм. и экол. мед. 2016. Т. 50. № 1. С. 13–16.
4. Kotovskaya A.R., Koloteva M.I. Development of human cardiovascular deconditioning on the stage of returning to earth after stay in microgravity // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2016. V. 50. № 1. P. 13–16.
5. Орлов О.И., Колотева М.И. Центрифуга короткого радиуса как новое средство Профилактики неблагоприятных эффектов невесомости и перспективные планы по разработке проблемы искусственной силы тяжести

применительно к межпланетным полетам // *Авиакосм. и экол. мед.* 2017. Т. 51. № 7 (спец. вып.). С. 11–18.

Orlov O.I., Koloteva M.I. Short-arm centrifuge as a new countermeasure to the adverse effects of microgravity and forward plans of work on the problem of artificial force of gravity in context of exploration missions // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2017. V. 51. № 7 (Special issue). P. 11–18.

4. Виль-Вильямс И.Ф., Котовская А.Р. Влияние на организм человека искусственной гравитации, создаваемой с помощью центрифуги. Положительные и отрицательные эффекты // *Авиакосм. и экол. мед.* 2003. Т. 37. № 2. С. 11–16.

Vil-Williams I.F., Kotovskaya A.R. Effects on the human organism of artificial gravity produced by centrifugation. Positive and negative effects // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2003. V. 37. № 2. P. 11–16.

5. Гора Е.П. Экология человека. М., 2007.

Gora E.P. Human ecology. Moscow, 2007.

6. Евстигнеев А.Л., Филипенков С.Н., Клочков А.М., Василевский Н.Н. Применение активных электродов для регистрации биопотенциалов мозга у летчика при гравитационном стрессе в исследованиях на центрифуге // *Альманах клинической медицины*. 2008. Т. 17. № 1. С. 168–172.

Evstigneev A.L., Filipenkov S.N., Klochkov A.M., Vasilevskiy N.N. The application of active electrodes for recording brain biopotentials in a pilot under gravitational stress in research on a centrifuge // *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2008. V. 17. № 1. P. 168–172.

7. Жирмунская Е.А. Атлас классификации ЭЭГ. М., 1996.

Zhirmunskaya E.A. Atlas of EEG classification. Moscow, 1996.

8. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Понятие типа в классификации электроэнцефалограмм // *Физиология человека*. 1980. № 6. С. 1039.

Zhirmunskaya E.A., Losev B.C. The concept of type in the classification of electroencephalograms // *Fiziologiya cheloveka*. 1980. № 6. P. 1039.

9. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. М., 2004.

Gnezdikey V.V. The inverse problem of EEG and clinical electroencephalography. Moscow, 2004.

10. Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Авакян Г.Н. Клиническая электроэнцефалография. Фармакоэлектроэнцефалография. М., 2020.

Nerobkova L.N., Avakyan G.G., Voronina T.A., Avakyan G.N. Clinical electroencephalography. Pharmacoelectroencephalography. Moscow, 2020.

11. Ekstrom A.D., Caplan J.B., Ho E. et al. Human hippocampal theta activity during virtual navigation // *HIPPOCAMPUS*. 2005. V. 15. P. 881–889.

12. Lapshina T.I. EEG correlates of emotion // *Int. J. of Psychophysiol.* 2006. V. 61. № 3. P. 328.

13. Schneider S., Robinson R., Smith C. et al. Gender specific changes in cortical activation patterns during exposure to artificial gravity // *Acta Astronaut.* 2014. V. 104 (1). P. 438–443.

Поступила 09.06.2022

DYNAMICS OF THE BRAIN POTENTIALS IN VOLUNTEERS FOR MODELED HEAD-TO-PELVIS G-LOADS (+GZ) ON A SHORT-ARM HUMAN CENTRIFUGE

Schastlivtseva D.V., Kotrovskaya T.I., Koloteva M.I., Glebova T.M.

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

A series of +Gz runs on a short-arm human centrifuge (SAHC) was performed in support of the proposal to design a centrifuge as a source of gravity aboard piloted exploration vehicles. Nine male volunteers participated in a 3-stage experiment with exposure to 2.1 g, 2.41 g and 2.92 g. The runs were accompanied by electroencephalography monitoring (EEG).

Classic visual EEG analysis revealed characteristic and individual changes in the brain bioelectrical activity. Spectral analysis provided information about relative powers (RP) of the EEG bands: delta-2 (2–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–13 Hz) and beta-1 (13–24 Hz) in 19 leads total.

The body of RP changes made it possible to trace dynamics of the brain functional response to different g-loads. The greatest theta RP decay (up to 15.5 %) with the simultaneous beta RP rise up to 8.4 % at 2.92 g pointed to activation of the cortex of cerebral hemispheres due to attenuation of the inhibitory effect of the nonspecific brain system. The neurophysiological individual typological patterns and absence of alpha RP changes implied a reasonably good CNS adaptation to all SAHC g-loads.

Key words: electroencephalography, brain functioning, short-arm human centrifuge.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 53–58.

УДК 613.693 + 612.115

ВЛИЯНИЕ 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

Кочергин А.Ю., Маркин А.А., Журавлева О.А., Вострикова Л.В., Заболотская И.В., Кузичкин Д.С., Журавлева Т.В., Смирнова Т.А., Воронцов А.Л.

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

E-mail: a.kochergin_medbio@hotmail.com

В эксперименте с антиортостатической гипокинезией приняли участие 6 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 41 года. Испытуемые находились в лежачем положении в течение 21 сут, угол наклона в краниальном направлении составлял -60. В цитратной плазме крови на 2, 5, 8, 21-е сутки воздействия, а также спустя 7 сут после его окончания, определяли следующие показатели гемостаза: тромбиновое время, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, концентрации фибриногена и D-димера, а также активность протеина С.

Относительно фона наблюдалось незначительное удлинение протромбинового времени на 2-е и 5-е сутки эксперимента, а также на 7-е сутки восстановительного периода, незначительное укорочение тромбинового времени на 8-е и 21-е сутки эксперимента и 7-е сутки восстановительного периода, умеренное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени на 5-е и 21-е сутки. Концентрация D-димера была достоверно снижена относительно фона во все сроки обследования, кроме 21-х суток, приближаясь к фоновым значениям на 7-е сутки после окончания воздействия. Активность протеина С статистически значимо не изменялась в ходе всего эксперимента и стала достоверно ниже фоновых значений лишь на 7-е сутки после окончания эксперимента. Концентрация фибриногена во все сроки обследования статистически значимо не изменялась.

Результаты исследования указывают на незначительные изменения параметров плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови, свидетельствующие о снижении прокоагулянтного потенциала в ранние сроки воздействия и повышение его в более поздние сроки гипокинезии и в периоде восстановления.

Ключевые слова: гемостаз, свертывание крови, антиортостатическая гипокинезия, адаптация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 59–63.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-59-63

Система гемостаза является важным компонентом формирования гомеостатического равновесия в организме человека. При экстремальных воздействиях ее реакции в значительной мере определяют

стрессоустойчивость организма и его адаптивные резервы [1]. Истощение компенсаторных возможностей регуляторных компонентов данной системы может привести к появлению тромбофилических состояний и развитию гиперкоагуляции. Известно, что коагуляционный потенциал и активность компонентов гемостаза зависят от параметров гемодинамики и гемореологии, которые в значительной мере определяются уровнем двигательной активности, положением тела, воздействием на него гравитационных сил.

Антиортостатическая гипокинезия широко используется в качестве модели, способной имитировать воздействие микрогравитации на различные системы органов человека, в том числе и на сердечно-сосудистую систему [2]. Влияние антиортостатической гипокинезии на систему свертывания крови здорового человека до сих пор остается малоизученным. В исследовании Haider T. и соавторов показано, что 60-дневная АНОГ с углом наклона -6° не оказывает значительного влияния на активацию системы гемостаза [3]. В то же время в ранее проводимом эксперименте с 21-часовой антиортостатической гипокинезией с углом наклона -15° и дополнительным введением диуретика фуросемида наблюдались признаки повышения прокоагулянтного потенциала внутреннего механизма гемоккоагуляции, а также снижение уровня центральных звена гемостаза (антитромбина III и плазминогена) уже к 16–20-му часу воздействия [4]. Большой интерес представляет комплексное изучение системы регуляции агрегатного состояния крови в ранний период адаптации к условиям моделируемого космического полета, что позволит в дальнейшем разработать методы противодействия возможному развитию неблагоприятных физиологических реакций.

Целью данного исследования являлось изучение влияния 21-суточной антиортостатической гипокинезии с углом наклона -6° на систему гемостаза здорового человека.

Методика

В эксперименте принимали участие 6 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 41 года. Программа эксперимента была утверждена комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, от испытуемых получено Информированное согласие. Все участники эксперимента находились в антиортостатическом положении с углом наклона -60 в краниальном направлении на протяжении 21 суток. В целях имитации подготовки к внекорабельной деятельности, испытуемые на 3, 5 и 8-е сутки проходили процедуру нормобарической оксигенации в течение 2 ч путем вдыхания чистого кислорода через маску.

Взятие венозной крови осуществлялось натощак за 7 сут до начала эксперимента, на 2, 5, 8, 21-е сутки воздействия и на 7-е сутки периода восстановления. Забор крови осуществлялся в пробирки Vacuette производства фирмы GreinerBio (Австрия) со стандартным содержанием цитрата натрия (в соотношении 9 объемов крови к 1 объему 3,8%-ного раствора цитрата натрия). Получение цитратной плазмы осуществлялось методом центрифугирования при 1800 g в течение 10 мин на центрифуге Rotanta 460R производства HettichLab (Германия). В цитратной плазме определяли следующие показатели плазменного гемостаза: концентрации фибриногена (ФБГ) и Д-димера (ДД), величины тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ), а также активность протеина С (ПС). Анализ проводили с помощью клоттинговых, хромогенных и иммунологических методов на автоматическом коагулометре СА-1500 фирмы Sysmex (Япония). Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрического

метода сравнения зависимых выборок – критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице. У испытуемых ПВ было достоверно удлинено по сравнению с фоном на 2-е и 5-е сутки эксперимента, но становилось укороченным относительно фонового уровня на 8-е сутки воздействия, а также после его окончания на 7-е сутки. ТВ относительно фона было укорочено на 8-е и 21-е сутки эксперимента, и оставалось таким на 7-е сутки после окончания воздействия. Наблюдалось достоверное удлинение АЧТВ относительно фона на 5-е и 21-е сутки. Концентрация Д-димера была достоверно снижена во все сроки обследования, кроме 21-х суток, приблизившись к фоновым значениям лишь на 7-й день после окончания воздействия. Активность протеина С значимо не изменялась в ходе всего эксперимента и достоверно понизилась лишь на 7-е сутки после его окончания. Концентрация фибриногена во все сроки обследования статистически значимо не менялась.

Показано, что антиортостатическая гипокинезия достаточно точно воспроизводит условия перераспределения жидких сред организма [5]. Гиподинамия, являющаяся одним из основных факторов эксперимента, могла являться причиной изменения реологических параметров крови [6]. Небольшая скорость кровотока, с одной стороны, способствует развитию межмолекулярного взаимодействия гемостатических факторов, комплексообразованию [7, 8, 9], а с другой – влияет на кинетику протекания мембранно-зависимых реакций в системе гемостаза, снижая интенсивность

Таблица

Количественные изменения параметров системы гемостаза у испытуемых (Ме (qr25– r75); n=6)

Показатели	Референсные значения	Ход эксперимента					
		Фон	2-е сутки	5-е сутки	8-е сутки	21-е сутки	+7-е сутки
АЧТВ, с	26–36	34,26 (33,11–37,77)	38,34 (35,02–40,36)	36,92 (34,39–41,20)*	34,53 (31,74–36,91)	35,90 (34,15–40,10)*	34,94 (32,99–37,34)
ПВ, с	9,8–12,7	13,05 (12,48–13,3)	13,85 (13,65–14,28)*	14,15 (13,65–14,68)*	12,30 (11,70–13,08)*	12,30 (12,10–13,18)	12,20 (11,88–12,33)*
ТВ, с	14–21	21,87 (21,11–22,24)	21,71 (21,34–22,59)	20,91 (20,33–22,29)	19,74 (19,04–20,41)*	19,51 (19,02–20,74)*	19,37 (19,20–20,18)*
ФБГ, г/л	1,8–3,5	2,42 (2,24–2,60)	2,49 (2,29 – 2,64)	2,64 (2,40 – 2,80)	2,56 (2,43 – 2,70)	2,43 (2,36 – 2,58)	2,48 (2,27–2,58)
ДД, мкг/л	<550	280 (167–329)	182 (114–262)*	167 (109–236)*	192 (116–267)*	175 (137–282)	259 (190–399)
ПС, %	70–140	94,25 (89,89–111, 04)	97,17 (87,43–106,89)	98,65 (91,60–106,44)	96,93 (92,78–120,47)	120,91 (93,72–122,78)	87,24 (83,30–95,76)*

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

процессов поступления субстрата и удаления продукта [10].

На фоне отсутствия повышения концентрации фибриногена во все сроки обследования и сниженной скорости кровотока, возникающей в результате перераспределения жидких сред организма [11] и способной влиять на кинетику протекания ферментативных реакций свертывания крови [12], после 2 сут воздействия наблюдается тенденция к гипокоагуляции, подтверждаемая удлинением АЧТВ и снижением уровня D-димера.

Согласно данным PlattsH [13], полученным в эксперименте с 90-суточной АНОГ у 13 испытуемых на 7-е сутки эксперимента наблюдалось значительное (на 15 %) уменьшение объема плазмы крови, которое оставалось на исходном уровне до окончания воздействия. Уменьшение объема плазмы, наравне со снижением концентрации эритроцитов, является компенсаторным механизмом, способствующим уменьшению нагрузки на сердце, вызванной перераспределением жидких сред [14, 15]. Можно предположить, что до 8-х суток воздействия механизмы острой адаптации являлись главной причиной наблюдаемых изменений в данном исследовании, а после окончания периода острой адаптации наблюдалась стабилизация, подтверждаемая сниженным уровнем D-димера относительно фоновых значений.

Повышенная прокоагулянтная активность во вторую неделю обследования может быть связана с увеличением количества циркулирующих эндотелиальных клеток – маркеров повреждения сосудистого эндотелия. В АНОГ с участием 16 здоровых взрослых женщин наблюдалось увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови у группы испытуемых, не выполнявших никаких физических упражнений [16]. Известно, что эндотелиоциты продуцируют большое количество различных антикоагулянтов (гепарансульфат, тромбомодулин, оксид азота, эндотелиальные рецепторы протеина С и пр.) [17], и при снижении их синтетической активности гемостатический баланс смещается в сторону гиперкоагуляции, вероятно, за счет сниженной способности компенсации со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

На сегодняшний день влияние нормобарической оксигенации на систему гемостаза человека изучено недостаточно. Однако существуют работы, в которых рассматривается влияние гипербарической оксигенации на крыс и человека. Было показано, что 3-часовое воздействие кислорода при 1,15 атм вызывало у крыс повышение концентрации фибриногена, ускоренное фибринообразование, появление растворимых фибрин-мономерных комплексов и снижение фибринолитической активности плазмы [18]. В то же время однократная гипербарическая оксигенация в течение часа при 2,5 атм

у 10 взрослых здоровых испытуемых не вызвала значимых изменений функции системы гемостаза за исключением снижения концентрации тромбоцитов после окончания воздействия [19]. Можно предположить, что нормобарическая оксигенация в данном исследовании не оказывала значимого влияния на функционирование системы гемостаза у испытуемых.

Выводы

1. 21-суточная антиортостатическая гипокинезия с углом наклона -60° вызывала незначительные изменения параметров плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови в сторону гипокоагуляции. Данные эффекты могли быть вызваны изменениями параметров гемодинамики вследствие развития гиподинамии и перераспределения жидких сред организма.

2. В период острой адаптации к антиортостатической гипокинезии (от начала воздействия до 5-х суток) в динамике эксперимента наблюдалась тенденция к гипокоагуляции, а со второй недели воздействия и до его окончания, а также в периоде восстановления, отмечалась тенденция к усилению прокоагулянтного потенциала.

Список литературы

1. Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А. и др. Показатели плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови в эксперименте с вращением на центрифуге короткого радиуса // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. Т. 103. № 1. С. 52–56.
2. Kuzichkin D.S., Markin A.A., Zhuravleva O.A. Indicators of the plasma component of the system of regulation of the aggregate state of blood in an experiment with rotation on a short-radius centrifuge // Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal. 2021. V. 103. № 1. P. 52–56.
3. Hargens A.R., Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity // Journal of Applied Physiology. 2016. V. 120. № 8. P. 891–903.
4. Haider T., Gunga H-C., Matteucci-Gothé R. et al. Effects of long-term head-down-tilt bed rest and different training regimes on the coagulation system of healthy men // Physiological Reports. 2013. V. 1. № 6. P. 1–13.
5. Кузичкин Д.С., Баранов М.В., Ковалев А.С. и др. Влияние дегидратации и инфузии кровозамещающих растворов на показатели системы гемостаза в эксперименте с 21-часовой антиортостатической гипокинезией // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43. № 6. С. 19–23.
6. Kuzichkin D.S., Baranov M.V., Kovalev A.S. The effect of dehydration and infusion of blood-substituting solutions on the parameters of the hemostasis system in an experiment

with 21-hour head-down bed rest // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2009. V. 43. № 6. P. 19–23.

5. Михайлов В.И., Алексеева В.П., Кузьмин М.П. и др. Антиортостатическая гипокинезия как приближенная модель невесомости // *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1979. № 1. С. 23–28.

Mikhailov V.I., Alekseeva V.P., Kuz'min M.P. Head-down bed rest as an approximate model of weightlessness // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1979. № 1. P. 23–28.

6. Раваева М.Ю., Чуюн Е.Н., Бирюкова Е.А. и др. Показатели микроциркуляции крыс, находящихся в условиях комбинированного действия хронического и острого стресса // *Орбиталь*. 2018. Т. 3. № 2. С. 23–29

Ravaeva M.Yu., Chuyan E.N., Biryukova E.A. Parameters of microcirculation in rats under conditions of combined action of chronic and acute stress // *Orbital'*. 2018. V. 3. № 2. P. 23–29.

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

8. Deng X. Wang G., Yang Y. Experimental simulation of model platelet adhesion to a semi-permeable wall exposed to flow disturbance // *Chinese Science Bulletin*. 2003. V. 48. № 22. P. 2422–2427.

9. Diquelou A., Dupouy D., Gaspin D. et al. Relationship between endothelial tissue factor and thrombogenesis under blood flow conditions // *Thromb. Haemost.* 1995. V. 74. P. 778–783.

10. Шибeko А.М., Карамзин С.С., Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атаулахханов Ф.И. Обзор современных представлений о влиянии скорости течения на процесс плазменного свертывания крови // *Биологические мембраны*. 2009. Т. 26. № 6. С. 443–450.

Shibeko A.M., Karamzin S.S., Butylin A.A., Panteleev M.A., Ataulakhkhanov F.I. A review of modern ideas about the effect of flow velocity on the process of plasma blood coagulation // *Biologicheskie membrany*. 2009. V. 26. № 6. P. 443–450.

11. Frey M.A., Mader T.H., Bagian J.P. et al. Cerebral blood velocity and other cardiovascular responses to 2 days of head-down tilt // *J. Appl. Physiol.* 1993. V. 1. 74. P. 319–325.

12. Rana K., Neeves K.B. Blood flow and mass transfer regulation of coagulation // *Blood Reviews*. 2016. V. 30. № 5. P. 357–368.

13. Platts S.H., Martin D.S., Stenger M.B. et al. Cardiovascular adaptations to long-duration head-down bed rest // *Aviat. Space Environ. Med.* 2009. V. 80. № 1. P. A29–A36.

14. Diedrich A., Paranjape S.Y., Robertson D. Plasma and Blood Volume in Space // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2007. V. 334. № 1. P. 80–86.

15. Johansen L.B., Gharib C., Allevard A.-M. et al. Haematocrit, plasma volume and noradrenaline in humans during simulated weightlessness for 42 days // *Clinical Physiology*. 1997. V. 17. № 2. P. 203–210.

16. Demiot C., Dignat-George F., Fortrat J.-O. et al. WISE 2005: Chronic bed rest impairs microcirculatory endothelium

in women // *Am J. Physiol Heart Circ Physiol*. V. 293. № 5. 2007. P. H3159–H3164.

17. Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., 2019.

Dolgov V.V., Vavilova T.V., Svirin P.V. Laboratory diagnostics of hemostasis disorders. M., 2019.

18. Старосельская А.Н., Романовская В.Н., Жаворонков Л.П. Влияние гипербарической оксигенации на систему гемостаза // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013. Т. 19. № 12. С. 35–36.

Starosel'skaya A.N., Romanovskaya V.N., Zhavoronkov L.P. Effect of Hyperbaric Oxygenation on the Hemostasis System // *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2013. V. 19. № 12. P. 35–36.

19. Hibbs H.W., Harasym M.P., Bansal D. et al. Effects of a single hyperbaric oxygen exposure on haematocrit, prothrombin time, serum calcium, and platelet count // *Journal of the South Pacific Underwater Medicine Society*. 2007. V. 37. № 3.

Поступила 09.06.2022

INFLUENCE OF 21-DAY OF HEAD-DOWN BED REST ON THE HEMOSTASIS SYSTEM OF A HEALTHY HUMAN

Kochergin A.Yu., Markin A.A., Zhuravleva O.A.,
Vostrikova L.V., Zabolotskaya I.V.,
Kuzichkin D.S., Zhuravleva T.V.,
Smirnova T.A., Vorontsov A.L.

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

The bed rest experiment involved 6 healthy men aged 24 to 41 years. The subjects were in the supine position for 21 days, the angle of inclination in the cranial direction was -6° . In citrated blood plasma on days 2, 5, 8 and 21 of exposure, as well as 7 days after its end, the following hemostasis parameters were determined: thrombin time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimer concentrations, as well as activity of protein C.

In comparison with background, there was slight elongation in prothrombin time on the 2nd and 5th days of the experiment, as well as on the 7th day of the recovery period, a slight shortening of the thrombin time on the 8th and 21st days of the experiment and on the 7th day of the recovery period, moderately elongated activated partial thromboplastine time on 5th and 21st day. The concentration of D-dimer was significantly reduced relative to the background in all periods of the survey, except for the 21st day, approaching the background values on the 7th day after the end of exposure. The activity of protein C did not change significantly during the entire experiment and was

significantly lower than the background values only on the 7th day after the end of the experiment. The concentration of fibrinogen did not change significantly during all periods of the examination.

The results of the study indicate minor changes in the parameters of the plasma component of the hemostatic system, indicating a decrease in procoagulant potential in the

early stages of exposure and its increase in the later stages of hypokinesia and in the recovery period.

Key words: hemostasis, blood coagulation, head-down bed rest, adaptation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 59–63.

ПОТЕНЦИАЛ К ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕПЛИКАТИВНОМ СТАРЕНИИ

Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б.

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

E-mail: ratushkin@mail.ru

Мезенхимальные стромальные/стволовые клетки (МСК) способны к мультилинейной дифференцировке и участвуют в поддержании тканевого гомеостаза, включая процессы ремоделирования и репарации. С возрастом эти клетки все чаще могут переходить в так называемое сенесцентное состояние (клеточное старение), которое изменяет функции клеток и влияет на их микроокружение, что может быть причиной возникновения и развития возрастных патологий. Одной из важных черт сенесцентных МСК считают снижение мультипотентности, что может ограничивать их репаративные функции в тканях.

В работе представлено исследование потенциала МСК к дифференцировке в остеогенном и адипогенном направлениях при репликативном старении. Показано уменьшение адипогенного потенциала МСК, сопровождающееся снижением экспрессии ключевого транскрипционного регулятора PPAR γ . Отмечены признаки, указывающие на реципрокное повышение остеогенного потенциала, несмотря на снижение экспрессии некоторых позитивных регуляторов остеобластного пути (BMP2, BMP6, IGF1, IL1 β). При этом увеличивалась выраженность кальцификации матрикса при дифференцировке и концентрация остеопротегерина, что может быть важно в контексте кальцификации атеросклеротических бляшек у пожилых людей. Экспрессия ключевого регулятора остеогенеза (RUNX2) и ряда исследуемых маркеров (SPARC, SPP1, COL1A1, BGLAP) при репликативном старении МСК оставалась стабильной.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, репликативное старение, дифференцировка.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 64–69.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-64-69

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются мультипотентными предшественниками различных типов клеток, включая адипоциты и остеобласты [1, 2]. Благодаря ряду свойств МСК, таких, как мультипотентность, способность к самоподдержанию, доступность и геномная стабильность, данная клеточная популяция привлекла особое внимание с целью ее применения в регенеративной медицине. МСК задействованы в физиологическом обновлении тканей и репарации раневых

повреждений, выполняя важную функцию по поддержанию тканевого гомеостаза [3].

При старении в организме накапливаются так называемые сенесцентные (старые) клетки. В результате клеточного старения МСК изменяют свою физиологию, и ряд их свойств модифицируется. Изменение свойств отдельных клеток приводит к неблагоприятным последствиям на тканевом и организменном уровнях. Одной из важных черт сенесцентных МСК считают снижение мультипотентности, что может ограничивать их репаративные функции в тканях. При этом продолжается дискуссия о смещении баланса между остеогенным и адипогенным направлениями дифференцировки, а разнонаправленные результаты исследований сенесцентных МСК из разных тканевых источников по-прежнему не позволяют сделать однозначные выводы [4–6].

Цель работы заключалась в изучении потенциала МСК, выделенных из жировой ткани, к дифференцировке в остеогенном и адипогенном направлениях при репликативном старении.

Методика

Для экспериментов клетки выделяли из жировой ткани человека по методу авторов работы [7] и культивировали в среде α -MEM (Gibco, США), содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США), 50 ед./мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина («ПанЭко», Россия). Выделенные клетки соответствовали минимальным критериям, предъявляемым к МСК [8]. Клетки культивировали в стандартных условиях CO₂-инкубатора: 5 % CO₂, 95 % воздуха, 37 °C, 100%-ная влажность. Длительное культивирование продолжали до активации репликативного старения (до 20–25 пассажей), что подтверждали по ряду признаков, описанных в предыдущих публикациях [9–10]. Исследование одобрено Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (разрешение № 550/МСК/22/07/20).

Остеогенную дифференцировку индуцировали путем культивирования клеток в полной ростовой среде α -MEM, содержащей 10⁻⁸ М дексаметазона,

10 мМ β -глицерол-2-фосфата и 0,2 мМ 2-фосфо-L-аскорбиновой кислоты (21 сут). Степень дифференцировки оценивали по минерализации матрикса путем выявления солей кальция ализариновым красным S.

Адипогенную дифференцировку осуществляли 18 сут в полной ростовой среде α -MEM, содержащей 10^{-6} М дексаметазона, 200 μ М индометацина, 0,5 мМ изобутил-метил-ксантина (IBMX) и 10 μ М инсулина. Дифференцировку оценивали путем визуализации жировых капель 0,36%-ным раствором масляного красного (Oil Red O).

Для количественной оценки связавшиеся красители растворяли в ДМСО (ализариновый красный) и в 100%-ном изопропанол (масляный красный), после чего измеряли оптическую плотность полученных растворов при длинах волн 405 и 490 нм соответственно.

Кондиционированную среду от МСК разных пассажей собирали для анализа концентрации паракринных медиаторов с помощью MILLIPLEX MAP Human Bone Magnetic Bead Panel – Bone Metabolism Multiplex Assay (Merck Millipore, Германия) согласно инструкции производителя. Анализировали OPG (остеопротегерин), OC (остеокальцин, *BGLAP*), OPN (остеопонтин, *SPP1*), SOST (склеростин), *FGF23*.

Для определения уровня экспрессии генов выделяли тотальную РНК с помощью лизирующего реагента ExtractRNA («Евроген», Россия). Для удаления примесей геномной ДНК использовали Ambion DNase I (RNase-free) (Thermo Fisher, США), после чего осуществляли реакцию обратной транскрипции с использованием MMLV RT kit («Евроген», Россия) согласно инструкциям производителя. Полученную кДНК использовали для проведения количественной ПЦР на приборе Mx3000P (Stratagene, США) с применением коммерческого реагента qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия). Анализировали экспрессию генов *PPARG*, *RUNX2*, *SPARC*, *SPP1*, *COL1A1*, *BGLAP*, *BMP2*, *BMP4*, *BMP6*, *IGF1*, *IL1B*, *GDF15*, *IL6*, использовали коммерческие праймеры (Qiagen, США). Для нормализации уровня транскрипции в качестве референсных генов использовали *HPRT1* и *RPLP0* (Qiagen, США). Уровень относительной экспрессии оценивали с использованием метода $2^{-\Delta\Delta C_t}$ [11].

Достоверность различий между группами оценивали на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Размер выборки в каждой группе сравнения ≥ 3 . Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наиболее надежным методом оценки дифференцировочного потенциала является индукция дифференцировки в соответствующем направлении с

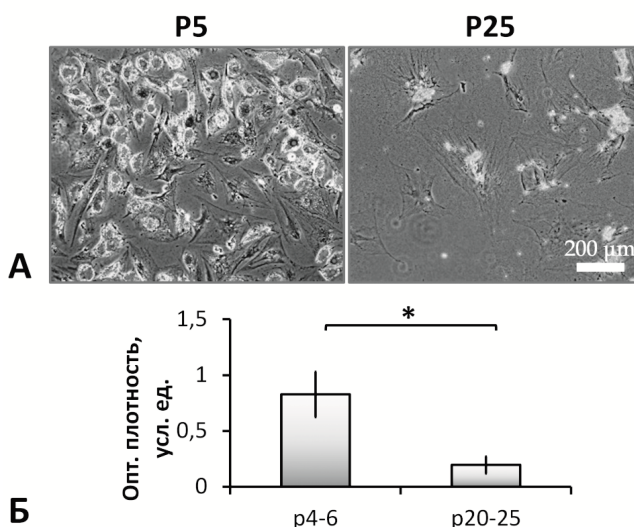


Рис. 1. Выявление липидных включений при помощи масляного красного для оценки дифференцировки МСК в адипогенном направлении.

Анализировали клетки на ранних (p4–6) и поздних (p20–25) пассажах при длительном культивировании: А – репрезентативные микрофотографии, световая микроскопия; Б – количество связавшегося красителя, оцененное при помощи спектрофотометрии.

Данные представлены как $M \pm SD$; $n \geq 4$; * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$

последующим анализом специфических фенотипических маркеров. В качестве маркеров для остеогенного и адипогенного путей обычно используется гистохимическое выявление кальцифицированного матрикса и липидных включений, соответственно.

Анализ адипогенного потенциала в МСК на поздних пассажах выявил почти полное отсутствие липидных включений. На микрофотографиях при большом увеличении можно отметить лишь отдельные клетки с мельчайшими везикулами липидов, в то время как на ранних пассажах крупные липидные конгломераты занимают большую часть объема клетки (рис. 1, А). Для количественной оценки связавшийся краситель Oil Red (масляный красный) растворяли изопропанолом и анализировали с помощью спектрофотометра (см. рис. 1, Б). Показано значительное снижение интенсивности окраски на поздних пассажах.

Выявление кальцифицированного матрикса при помощи ализаринового красного продемонстрировало противоположные результаты. Так, на поздних пассажах интенсивность окраски была значительно выше, чем на ранних этапах культивирования, что отчетливо видно на микрофотографиях (рис. 2, А) и подтверждается спектрофотометрическим методом оценки растворенного в ДМСО красителя

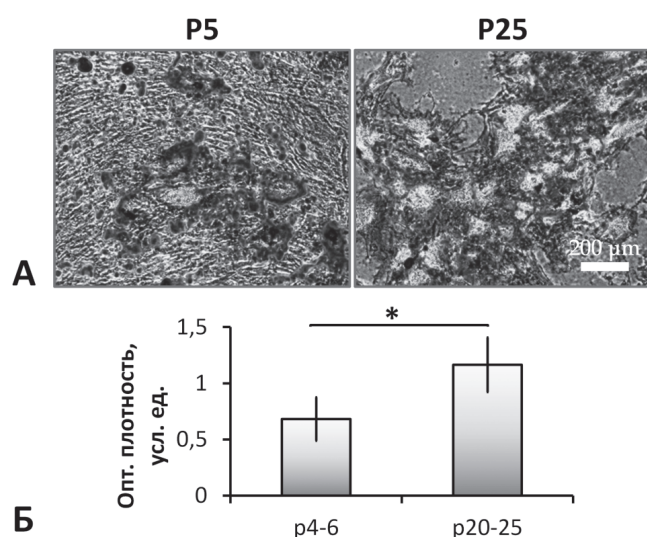


Рис. 2. Выявление кальцифицированного матрикса при помощи ализаринового красного для оценки дифференцировки МСК в остеогенном направлении.

Анализировали клетки на ранних (p4–6) и поздних (p20–25) пассажах при длительном культивировании: А – репрезентативные микрофотографии, световая микроскопия; Б – количество связавшегося красителя, оцененное при помощи спектрофотометрии.

Данные представлены как $M \pm SD$; $n \geq 4$; * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$

(см. рис. 2, Б). Стоит также отметить значительные различия в морфологии минерализованного матрикса между МСК ранних и поздних пассажей, что явно указывает на некоторые модификации данного процесса при клеточном старении.

Необходимо учитывать и длительный процесс дифференцировки *in vitro*, который составляет 18–21 день. За этот период неизбежно возникает дисбаланс в количестве клеток, особенно при остеогенной дифференцировке. МСК ранних пассажей продолжают активно пролиферировать, в то время как сенесцентные клетки по определению этого делать не могут. На микрофотографиях отчетливо видно, что в «молодых» культурах на момент окраски клеток значительно больше. Несмотря на это, кальцификация матрикса интенсивнее происходит именно на поздних пассажах, хотя и остаются пустые неминерализованные области в местах отсутствия клеток.

На втором этапе работы в кондиционированной среде интактных (не подвергнутых дифференцировке) МСК был оценен уровень некоторых паракринных медиаторов, ассоциированных с остеогенезом, включая остеопротегерин, остеокальцин, остеоопонтин, склеростин и FGF23. Такие медиаторы, как остеокальцин, остеоопонтин, склеростин и FGF23, не были обнаружены ни на ранних, ни на поздних пассажах, что подтвердило отсутствие спонтанной

дифференцировки МСК в остеогенном направлении, поскольку данные белки секретируются зрелыми остеобластами. В то же время был обнаружен остеопротегерин (рис. 3), концентрация которого была значительно выше в кондиционированной среде от сенесцентных клеток. Остеопротегерин известен как негативный регулятор резорбции костной ткани, действующий как рецептор-ловушка для RANK-лиганда (RANKL), тем самым нейтрализуя его функцию в остеокластогенезе. С другой стороны, МСК с подавленным остеопротегерином не могут дифференцироваться в остеобласты. Этот гликопротеин также участвует в процессах кальцификации атеросклеротических бляшек в сосудах и может способствовать пролиферации опухолевых клеток [12, 13]. Учитывая, что МСК располагаются в интима сосудов, накопление сенесцентных клеток с повышенной продукцией остеопротегерина может быть одной из причин развития возрастных сердечно-сосудистых патологий.

Для более детального анализа была исследована экспрессия генов ключевых регуляторов дифференцировки, транскрипционных факторов *RUNX2* и *PPAR γ* , в интактных МСК, не подвергнутых воздействию индукторов дифференцировки (таблица). Кроме этого, была изучена транскрипция генов-маркеров остеодифференцировки (*SPARC*, *SPP1*, *COL1A1*, *BGLAP*), а также позитивные (*BMP2*, *BMP4*, *BMP6*, *IGF1*, *IL1B*) и негативные регуляторы (*GDF15*, *IL6*). Выбранные нами маркеры находятся под прямым регулированием транскрипционного фактора *RUNX2* [14]. Разделение на негативные и позитивные регуляторы несколько условно, так как многие из них могут проявлять противоположные свойства в зависимости от конкретных условий, что значительно усложняет анализ [14, 15].

Процессы остеогенной и адипогенной дифференцировки являются взаимоисключающими и подавляют друг друга. На молекулярном уровне

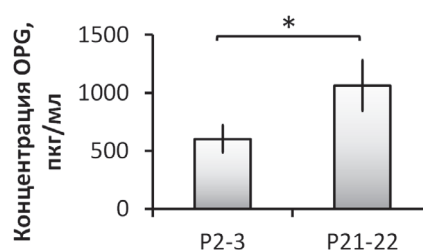


Рис. 3. Концентрация остеопротегерина в кондиционированной среде МСК ранних (p2–3) и поздних (p21–22) пассажей.

Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, $n \geq 5$; * – $p \leq 0,05$ (отличие от клеток, необработанных пероксидом водорода); # – $p \leq 0,05$ (отличие от клеток, культивируемых при 20 % O_2)

Таблица

**Экспрессия генов дифференцировки в МСК поздних пассажей (p20–25)
относительно клеток ранних пассажей (p2–6)**

Ген	Продукт гена	Относительная экспрессия, среднее ± станд. откл.
Ключевые регуляторы дифференцировки		
<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	0,14 ± 0,08*
<i>RUNX2</i>	Runt-related transcription factor 2	0,92 ± 0,44
Маркеры остеодифференцировки		
<i>SPARC</i>	Secreted protein, acidic (osteonectin)	1,44 ± 0,03
<i>SPP1</i>	Secreted phosphoprotein 1, (osteopontin)	0,65 ± 0,27
<i>COL1A1</i>	Collagen, type I, alpha 1	1,40 ± 0,04
<i>BGLAP</i>	Osteocalcin	1,94 ± 0,47
Позитивные регуляторы остеогенеза		
<i>BMP2</i>	Bone morphogenetic protein 2	0,48 ± 0,32*
<i>BMP4</i>	Bone morphogenetic protein 4	0,53 ± 0,53
<i>BMP6</i>	Bone morphogenetic protein 6	0,32 ± 0,08*
<i>IGF1</i>	Insulin-like growth factor 1	0,04 ± 0,01*
<i>IL1B</i>	Interleukin 1 beta	0,05 ± 0,03*
Негативные регуляторы остеогенеза		
<i>GDF15</i>	Growth/differentiation factor 15	0,08 ± 0,06*
<i>IL6</i>	Interleukin 6	7,30 ± 2,19*

Примечание. Данные представлены как средние значения ± стандартные отклонения, $n \geq 3$; * – $p \leq 0,05$, различия более чем в 2 раза.

баланс между ними регулируется многочисленными пересекающимися сигнальными путями, которые сходятся на регуляции 2 основных факторов транскрипции: PPAR γ и RUNX2. PPAR γ считается основным регулятором адипогенеза, в то время как RUNX2 позитивно регулирует ряд генов остеобластного пути. Вместе они в значительной степени ответственны за интеграцию сигналов различных цитокинов и определение направления дифференцировки. Как правило, повышенная экспрессия одного фактора транскрипции связана с подавлением другой [15]. Известно, что в этом процессе участвуют сигнальные пути Wnt, HH (Hedgehog) и NELL-1, IGF, BMP и некоторые другие. Многие из них обладают плеiotропным действием и способны проявлять проостеогенные или проадипогенные свойства в зависимости от условий [15, 16].

Анализ экспрессии PPAR γ выявил снижение уровня мРНК адипогенного регулятора на порядок (см. табл.). Значительных изменений транскрипционной активности RUNX2 при этом не обнаружено, что осложняет возможность сделать конкретные выводы об остеоконмитированности сенесцентных МСК в нашей экспериментальной модели. Среди выбранных генов – остеогенных маркеров выраженных изменений (более чем в 2 раза) не выявлено.

В то же время экспрессия BGLAP значимо (более чем в полтора раза) повышалась в сенесцентных клетках.

Транскрипционная активность большинства позитивных регуляторов остеогенного пути снижалась (BMP2, BMP6, IGF1, IL1B). BMP-сигналинг является одним из центральных сигнальных путей, участвующих в индукции остеогенной дифференцировки и регуляция образования костей [15]. IL-1 β является сильным индуктором остеодифференцировки и минерализации матрикса через неканонический путь Wnt [17]. IGF1 увеличивает экспрессию TAZ и RUNX2 в основном на ранней стадии остеогенной дифференцировки, а также экспрессию SPARC – на поздней [18].

Среди негативных регуляторов анализировали GDF15 и IL6, транскрипционная активность которых изменялась разнонаправленно. Экспрессия IL6 увеличивалась, что характерно для сенесцентных клеток [4–6]. Данный цитокин негативно регулирует остеогенез через ингибирование β -катенина, важного медиатора Wnt-сигналинга. Экспрессия GDF15, напротив, снижалась более чем в 10 раз. Известно, что данный фактор способствует дифференцировке остеокластов и ингибирует дифференцировку остеобластов in vitro [19].

Анализ данных позволяет с уверенностью говорить о снижении адипогенного потенциала МСК, выделенных из жировой ткани, при репликативном старении. На это указывает и отсутствие выраженного образования липидных включений при дифференцировке, и значительное снижение экспрессии *PPAR γ* – транскрипционного фактора и ключевого регулятора адипогенеза. Вопрос остеодифференцировки более сложный. Несмотря на усиление кальцификации матрикса, его морфология отличается в «молодых» и сенесцентных культурах. Необходимо отметить, что увеличенная клеточная гибель может определить более высокую степень окрашивания ализариновым красным, что приводит к ложноположительным результатам вследствие выхода большого количества кальция из погибающих клеток и его связывания с матриксом [4–6]. Несмотря на подавляющее снижение экспрессии позитивных регуляторов, затрагивающих разные пути сигналинга, экспрессия *RUNX2* в наших экспериментах оставалась относительно стабильной. Также стабильными оставались и гены маркеры остеогенеза, находящиеся под непосредственным контролем ключевого регулятора *RUNX2*. Обнаруженное повышение продукции остеопротегерина может указывать на проостеогенную паракринную активность сенесцентных МСК.

Выводы

1. Репликативное старение МСК, выделенных из жировой ткани, приводит к снижению адипогенного потенциала, что проявляется в отсутствии липидных включений при индукции адиподифференцировки и сопряжено со значительным снижением экспрессии *PPAR γ* – ключевого регулятора адипогенеза.

2. Репликативное старение МСК, выделенных из жировой ткани, приводит к появлению признаков, указывающих на увеличение остеогенного потенциала, а именно усиление кальцификации матрикса при индукции остеодифференцировки и продукции остеопротегерина. Экспрессия генов-маркеров остеогенеза и ключевого регулятора *RUNX2* при этом не изменяется.

Работа выполнена при поддержке грантов РНФ № 21-75-10117 (анализ концентрации белков и количественный ПЦР) и РФФИ № 19-015-00150 (гистохимия).

Список литературы

1. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // *Science*. 1999. V. 284. № 5411. P. 143–147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

2. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M. et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The international society for cellular therapy position statement // *Cytother*. 2005. V. 7. №5. P. 393–395. DOI: 10.1080/14653240500319234.

3. Chan R.W.S., Schwab K.E., Gargett C.E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells // *Biol. of Reproduction*. 2004. V. 70. № 6. P. 1738–1750.

4. Turinetti V., Vitale E., Giachino C. Senescence in human mesenchymal stem cells: functional changes and implications in stem cell-based therapy // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. V. 7. № 7. pii: E1164.

5. Li Y., Wu Q., Wang Y. et al. Senescence of mesenchymal stem cells (Review) // *Int. J. Mol. Med*. 2017. V. 39. № 4. P.775–782.

6. Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Клеточное старение и мезенхимальные стромальные клетки // *Физиология человека*. 2020. Т. 46. № 1. С. 100–110.

Ratushny A.Yu., Buravkova L.B. Cell senescence and mesenchymal stromal cells // *Human Physiol*. 2020. V. 46. № 1. P. 85–93.

7. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng*. 2001. V. 7. №2. P. 211–228. DOI: 10.1089/107632701300062859.

8. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytother*. 2006. V. 8. № 4. P. 315–317. DOI: 10.1080/14653240600855905.

9. Ратушный А.Ю., Рудимова Ю.В., Буравкова Л.Б. Изменение транскрипции генов, ассоциированных с реакцией на гипоксию, в мезенхимальных стромальных клетках при репликативном старении в условиях физиологического содержания кислорода // *Биохимия*. 2019. V. 84. № 3. P. 380–391.

Ratushny A.Yu., Rudimova Yu.V., Buravkova L.B. Alteration of hypoxia-associated gene expression in replicatively senescent mesenchymal stromal cells under physiological oxygen level // *Biokhimiya*. 2019. V. 84. № 3. P. 380–391.

10. Ратушный А.Ю., Рудимова Ю.В., Буравкова Л.Б. Репликативное старение и экспрессия генов аутофагии в мезенхимальных стромальных клетках // *Биохимия*. 2020. Т. 85. № 10. С. 1372–1382.

Ratushny A.Yu., Rudimova Yu.V., Buravkova L.B. Replicative senescence and expression of autophagy genes in mesenchymal stromal cells // *Biokhimiya*. 2020. V. 85. № 10. P. 1372–1382.

11. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method // *Methods*. 2001. V. 25. № 4. P. 402–408.

12. Chanda D., Isayeva T., Kumar S. et al. Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in prostate cancer bone metastasis // *Clin. Cancer Res*. 2009. V. 15. № 23. P. 7175–1785. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1938.

13. Cho K.A., Park M., Kim Y.H. et al. Mesenchymal stem cells inhibit RANK-RANKL interactions between osteoclasts and Th17 cells via osteoprotegerin activity // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 48. P. 83419–83431. DOI: 10.18632/oncotarget.21379.
14. Amarasekara D.S., Kim S., Rho J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. № 6. e2851. DOI: 10.3390/ijms22062851.
15. James A.W. Review of signaling pathways governing msc osteogenic and adipogenic differentiation // *Scientifica (Cairo)*. 2013. e684736. DOI: 10.1155/2013/684736.
16. Chen Q., Shou P., Zheng C. et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? // *Cell Death Differ*. 2016. V. 23. № 7. P. 1128–1139.
17. Sonomoto K., Yamaoka K., Oshita K. et al. Interleukin-1 β induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt-5a/receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 pathway // *Arthritis Rheum*. 2012. V. 64. № 10. P. 3355–3363. DOI: 10.1002/art.34555.
18. Xue P., Wu X., Zhou L. et al. IGF1 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from rat bone marrow by increasing TAZ expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2013. V. 433. № 2. P. 226–231. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.088.
19. Westhlin M., Moen S.H., Holien T. et al. Growth differentiation factor 15 (GDF15) promotes osteoclast differentiation and inhibits osteoblast differentiation and high serum GDF15 levels are associated with multiple myeloma bone disease // *Haematol*. 2015. V. 100. № 12. e511-4. DOI: 10.3324/haematol.2015.124511.

Поступила 04.05.2022

DIFFERENTIATION POTENTIAL OF THE MESENCHYMAL STROMAL CELLS DURING REPLICATIVE SENESENCE

Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B.

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

Mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) are capable of multilinear differentiation and participate in tissue homeostasis including the remodeling and reparation processes. With aging these cells more and more often activate senescence (cell aging) that alters cell functions and microenvironment which can be the reason for age-related pathologies. One of the features of senescent MSCs is thought to be a decline of multipotency that may limit their reparative functions in tissues.

The paper presents a study of the MSCs osteogenic and adipogenic potential during replicative senescence. A decline of the MSCs adipogenic potential was associated with downregulation of PPARG, (a key transcription regulator of adipogenesis). There was evidence of reciprocal increasing of the osteogenic potential even though the several positive osteogenesis regulators (BMP2, BMP6, IGF1, IL1 β) were downregulated. Besides, during differentiation matrix calcification was enhanced and osteoprotegerin concentration increased that can be an issue in context of atherosclerotic plaques calcification in elder people. Expression of key osteogenesis regulator RUNX2 and markers SPARC, SPP1, COL1A1, BGLAP remained stable during replicative senescence of MSCs.

Key words: mesenchymal stromal cells, replicative senescence, differentiation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 64–69.

УДК 612.74

ИЗМЕНЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И МИОЗИНОВОГО ФЕНОТИПА ПОСТУРАЛЬНОЙ И ЛОКОМОТОРНОЙ МЫШЦ ПОСЛЕ 21-СУТОЧНОГО ОГРАНИЧЕНИЯ ПОДВИЖНОСТИ

Белова С.П., Тыганов С.А., Шенкман Б.С.

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

E-mail: swetbell@mail.ru

Проведено исследование влияния 21-суточного ограничения подвижности крыс с помощью тесных клеток на активные механические свойства постуральной и локомоторной мышц.

*Исследования проводились на крысах линии Вистар, у которых после 21-суточного ограничения подвижности забирались 2 мышцы: *m. soleus* и *m. EDL*. Мышцы с правой ноги шли на механические тесты *ex vivo*, из мышц левой ноги выделялась РНК для определения содержания миозинов разного типа.*

*После 21-суточного ограничения подвижности наблюдали достоверное снижение активных механических свойств (максимальная сила тетанического сокращения и удельная максимальная сила) изолированной *m. soleus* и *m. EDL*, достоверное незначительное снижение массы обеих мышц. Увеличение экспрессии миозинов типа IIa, IIb и IIId/x наблюдалось только в *m. soleus*.*

Ограничение подвижности в течение 21 сут приводило к изменению функциональных свойств как быстрых, так и медленных мышц. Предполагается, что дальнейшие исследования позволят выявить молекулярные механизмы, через которые реализуется снижения активности скелетных мышц.

Ключевые слова: ограничение подвижности, анаболический сигналинг, синтез белка, камбаловидная мышца.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 70–76.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-70-76

Длительное снижение активности скелетных мышц, например, во время постельного режима или из-за малоподвижного образа жизни широко распространено в современном обществе. Более того, недавняя пандемия вынуждала людей снижать двигательную активность. Использование различных моделей устранения мышечной активности показало, что такие воздействия вызывают глубокую потерю мышечной массы и оказывают значительное влияние на механические и морфологические свойства мышц. Модель «сухой» иммерсии, антиортостатической гипокинезии (*bed rest*), иммобилизация конечностей и другие модели могут предоставить ценную информацию о пагубных последствиях

мышечной разгрузки [1], но перенос этих экстремальных экспериментальных условий на менее тяжелые формы гиподинамии в условиях обычной жизни не является корректным [2]. Модели длительной изоляции [3] и снижения ежедневной ходьбы (*step reduction*) [4–6] применяются для изучения снижения активности в исследованиях с участием людей, а модель ограничения подвижности в маленьких клетках используется в опытах на животных [7–9]. Лишь немногие работы данной тематики посвящены изменениям механических характеристик скелетных мышц и функциональному состоянию внутримышечных сигнальных систем.

Мышечная атрофия обычно сопровождается изменениями миозинового фенотипа [10–12], сократительных свойств [13, 14] и молекулярных сигнальных систем, контролирующих состояние и работу волокна [1]. В условиях снижения активности были изучены функциональные характеристики скелетных мышц человека. В экспериментах со снижением ежедневной ходьбы наблюдается снижение максимальной аэробной мощности, произвольной силы нижних конечностей, максимальной силы сокращения разгибателей коленного сустава [6]. Одна неделя сокращения ходьбы до 9 % от нормы снизила ежедневный синтез миофибриллярного белка на 27 % [5]. В эксперименте с длительной изоляцией человека было показано, что сила прыжка двумя ногами и сила прыжка на одной ноге уменьшались [3]. Также была показана значительная потеря максимальной произвольной изокинетической силы в четырехглавой мышце [15]. В другом исследовании было установлено, что уменьшение ходьбы со среднего значения в 14 000 шагов/день до 3000 шагов/день вызывает снижение МНСI («медленная» изоформа тяжелых цепей миозина) и площади поперечного сечения мышечных волокон МНСII («быстрая» изоформа тяжелых цепей миозина) у здоровых тренированных мужчин [16]. Две недели сниженной ежедневной активности (1413 ± 110 шагов/день) вызывали уменьшение тощей массы ног и синтеза мышечного белка у здоровых пожилых людей [17]. Рядом лабораторий были проведены исследования

на грызунах при снижении их активности и ограничении подвижности. В этих экспериментах показано, что ограничение подвижности животных в течение 14 и 28 сут снижает массу камбаловидной мышцы (*m. soleus*), силу хвата и площадь поперечного сечения [8]. Содержание в маленьких клетках в течение 19 нед также приводило к снижению координации движений, силы хвата и мышечной выносливости у мышей [18]. Другие авторы показали, что содержание мышей в небольших клетках в течение 4 нед снижает массу передней большеберцовой мышцы, площадь поперечного сечения (CSA) мышечных волокон и силу хвата [19]. В работе [9] представлены исследования, показавшие, что длительное отсутствие физической активности (8 нед до вывешивания) усугубляет вызванную антиортостатическим вывешиванием атрофию мышц задних конечностей у крыс, но сама эта модель не влияет на скелетные мышцы. Исследования, проводимые в нашей лаборатории, установили снижение интенсивности синтеза белка в длинном разгибателе пальцев (*m. EDL*) при ограничении подвижности крыс. Были также обнаружены изменения основных маркеров синтеза и распада белка в *m. soleus* и в *m. EDL* [20].

Медленные мышцы, такие как *m. soleus*, состоят преимущественно из волокон с содержанием МНС I и IIA типов и способны к работе с низкой интенсивностью и высокой длительностью (ходьба, поддержание позы и осанки). Напротив, быстрые мышцы, такие как *m. EDL*, состоят преимущественно из волокон типа IIA и типа IIB и задействованы в первую очередь во время кратковременной работы высокой интенсивности [7]. Соответственно мы предположили, что снижение активности животных с помощью тесных клеток будет по-разному влиять на эти 2 мышцы. Чтобы продолжить наши исследования и изучить, как изменения в катаболизме и анаболизме влияют на механические свойства постуральной и локомоторной мышц, был проведен эксперимент с 21-суточным ограничением подвижности. Целью эксперимента являлось определение активных механических свойств *m. soleus* и в *m. EDL*, а также изменений миозинового фенотипа этих мышц.

Методика

Дизайн эксперимента

Самцы крыс Wistar возрастом 3 мес (200 г) были разделены на 2 группы ($n = 8$): виварный контроль (С); 21-дневное ограничение подвижности (21R). Контрольные животные содержались в обычных клетках (30 x 40 x 34 см). Крыс с ограниченной активностью содержали в небольших клетках из поликарбоната (17 x 10 x 13 см). Клетки располагали таким образом, чтобы 4 крысы находились рядом друг с другом (рис. 1). Животных содержали в

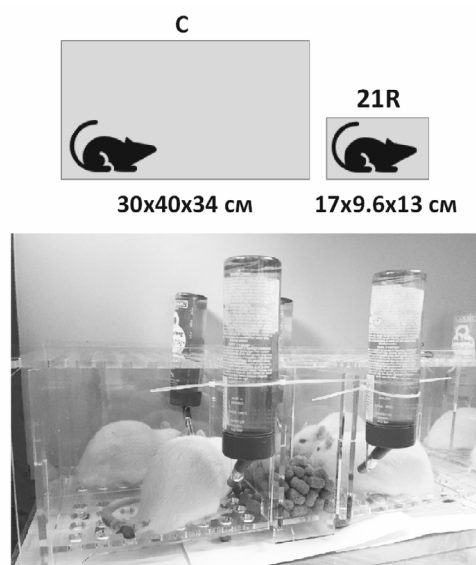


Рис. 1. Схема эксперимента и фотография клеток для ограничения подвижности.

«С» – контроль; «21R» – ограничение подвижности в течение 21 сут

помещении с контролем температуры и светового дня. Все животные имели свободный доступ к пище и воде. Перед всеми хирургическими манипуляциями животным проводили анестезию внутривенной инъекцией трибромэтанола (240 мг/кг). Животных умерщвляли дополнительной инъекцией трибромэтанола (750 мг/кг).

Все эксперименты с животными были одобрены Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, секцией физиологии (протокол № 508 от 07.05.2019 г.).

Определение механических свойств изолированных мышц

Измерения силы изолированных мышц *m. EDL* и *m. soleus* оценивали согласно методике, представленной в работе [21]. Эти 2 мышцы были выбраны, поскольку они обладают противоположными механическими характеристиками, а также удобны для проведения работы *ex vivo* (имеют 2 головки и удобны для фиксации на рычаге). Оптимальную длину изолированных мышц оценивали с помощью цифрового штангенциркуля *in situ*, располагая коленный и голеностопный суставы под прямым углом. Мышцы извлекали у животного и помещали в охлажденный раствор Рингера – Кребса (138 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM NaH_2PO_4 , 2 mM CaCl_2 , 2 mM MgCl_2 , 24 mM NaHCO_3 , 11 mM глюкозы), при постоянной перфузии карбогеном (95 % O_2 + 5 % CO_2), и инкубировали в течение 15 мин. Двойные простые узлы завязывали вокруг дистального и проксимального концов мышцы вблизи мышечно-сухожильного соединения. После этого мышцу прикрепляли к

Таблица 1

Список праймеров

Ген	Последовательность праймеров
Myh7 (MyHC I)	5'-ACAGAGGAAGACAGGAAGAACCTAC-3' 5'-GGGCTTCACAGGCATCCTTAG-3'
Myh2 (MyHC IIa)	5'-TATCCTCAGGCTTCAAGATTG-3' 5'-TAAATAGAATCACATGGGGACA-3'
Myh4 (MyHC IIb)	5'-CTGAGGAACAATCCAACGTC-3' 5'-TTGTGTGATTCTTCTGTGACCT-3'
Myh1 (MyHC IId/x)	5'-CGCGAGGTTACACCAAA-3' 5'-TCCCAAAGTCGTAAGTACAAATGG-3'

датчику силы с одного конца и к фиксированному крючку с другого конца в ванночке с регулируемой температурой (28 °C) (Aurora Scientific Bath 809C). Оптимальную длину мышцы (L_0) заново определяли с помощью серии одиночных сокращений (0,5 мс, 10 В). Максимальная сила одиночных сокращений измерялась на L_0 . Для каждого одиночного сокращения измеряли время до пика (время, необходимое для достижения максимальной силы) и время полурасслабления (время, необходимое для падения силы до половины максимальной). Тест на тетаническое изометрическое сокращение также выполняли на L_0 . *m. soleus* стимулировали в течение 2 с при частоте импульсов 40 Гц, а *m. EDL* стимулировали в течение 1 с при частоте импульсов 120 Гц двумя параллельными платиновыми электродами. Оптимальная частота и длительность стимуляции для этих мышц была определена в предварительных экспериментах. Регистрировали максимальную силу тетанического сокращения. Для всех расчетов использовались измерения, полученные в результате 5 повторений для каждой мышцы. Для нормализации показателей рассчитывали физиологическое сечение мышцы (ФППС) [22]. Измерения силы были выполнены с использованием датчика силы Aurora Scientific 305C-LR с частотой сбора данных 10 кГц. Обработку данных проводили с помощью Aurora Scientific 615A Analysis Software Suite.

Экспрессия генов

Тотальную фракцию РНК выделяли и использовали для обратной транскрипции с последующей реакцией ПЦР для анализа экспрессии мРНК из мышечной ткани с использованием набора RNeasy (Qiagen, США). Для обратной транскрипции применяли следующие компоненты («Синтол», Россия): 30 мкМ смеси гексануклеотидов, 17,4 мкМ олиго-d(T)15, 1,3 мМ дНТФ, 0,02 ед./мкл ингибитора РНКазы, 6 ед./мкл М⁻MLV-ревертаза, 5х-буфер для М-MLV-ревертазы. Праймеры, которые использовались для ПЦР в реальном времени, показаны в табл. 1.

Статистическая обработка

Поскольку не во всех случаях было подтверждено нормальное распределение выборки, для сравнения экспериментальных групп между собой был использован непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Данные по механическим параметрам изолированной мышцы представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего. Данные по содержанию мРНК представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (0,25–0,75) $\pm$ минимум и максимум.

Результаты и обсуждение

Вес и механические свойства *m. EDL* и *m. soleus*

Физиологические последствия даже коротких периодов сниженной активности приводят к снижению силы и массы скелетных мышц, а также снижению чувствительности к инсулину. Однако изменения механических характеристик мышц голени после ограничения подвижности в современной литературе описаны недостаточно хорошо. Показано, что ограничение подвижности на 7, 21 и 28-е сутки приводит к достоверному снижению силы хвата задних конечностей крыс [8, 19]. Сила захвата всеми конечностями и сила захвата задними конечностями значительно снизились в эксперименте на мышцах, которые были ограничены в подвижности в небольших клетках в течение 19 нед [18]. Активные механические свойства мышц голени изучались также при антиортостатическом вывешивании задних конечностей: 42 сут вывешивания привели к достоверному 53%-ному снижению максимального напряжения тетанического сокращения *m. soleus*. При этом практически не изменилось максимальное напряжение *m. EDL*, но произошли изменения ее максимального изотонического укорочения [23]. Вывешивание на 3, 9 и 14 дней снижало максимальную силу изометрического сокращения изолированной мышцы [24]. В работе [25] был показан сдвиг механических характеристик (максимальная

Таблица 2

Механические свойства m. soleus и m. EDL

m. soleus	«С»	«21R»
Масса животных, г	293,5 ± 8,1	277,2 ± 6,5
Масса m. soleus, мг	131,9 ± 4,1	122,4 ± 3,7*
Масса m. soleus/масса животных	0,460 ± 0,019	0,429 ± 0,015
L ₀ , мм	19,85 ± 0,040	18,91 ± 0,029
фППС, мм ²	7,984 ± 0,319	6,537 ± 0,13
Одиночное сокращение, мН	66,239 ± 6,544	57,983 ± 6,055
Удельное одиночное сокращение, мН/мм ²	7,643 ± 1,37	7,76 ± 1,405
Время сокращения, мс	41,555 ± 2,039	42,479 ± 4,194
Время расслабления, мс	36,494 ± 2,043	39,234 ± 2,403
Тетаническое сокращение, мН	653,271 ± 33,763	422,589 ± 41,197*
Удельное тетаническое сокращение, мН/мм ²	85,55 ± 4,409	59,9098 ± 7,883*
m. EDL	«С»	«21R»
Масса m. EDL, мг	137,1 ± 3,4	125,1 ± 2,4*
Масса m. EDL/масса животных	0,433 ± 0,016	0,459 ± 0,02
L ₀ , мм	27,99 ± 0,32	27,64 ± 0,56
фППС, мм ²	4,677 ± 0,133	4,451 ± 0,203
Одиночное сокращение, мН	115,773 ± 8,623	73,155 ± 7,766*
Удельное одиночное сокращение, мН/мм ²	25,976 ± 1,843	16,923 ± 1,202*
Время сокращения, мс	16,336 ± 0,77	17,905 ± 1,223
Время расслабления, мс	8,909 ± 0,355	8,554 ± 0,911
Тетаническое сокращение, мН	937,101 ± 75,911	418,263 ± 57,419*
Удельное тетаническое сокращение, мН/мм ²	206,2707 ± 15,421	94,111 ± 13,907*

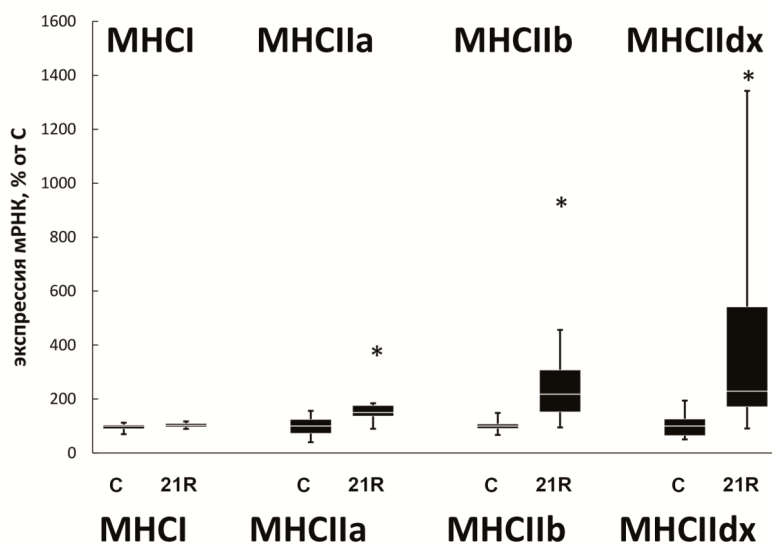
Примечание. фППС – физиологическая площадь поперечного сечения; L₀ – оптимальная длина мышцы; * – достоверное отличие от «С» (p < 0,05); «С» – контроль; «21R» – ограничение подвижности в течение 21 сут. Данные представлены в виде средних ± стандартная ошибка среднего.

скорость сокращения, время до пикового напряжения) m. soleus после разгрузки в сторону «быстрого» фенотипа, в то время как характеристики быстрых мышц не изменились. Масса m. soleus и m. EDL после 21-суточного ограничения подвижности снизилась на 11 и 6 % соответственно. Ограничение активности не приводило к изменениям показателей одиночных сокращений (максимальной силы, времени сокращения и времени полурасслабления) m. soleus. В группе «21R» наблюдали снижение максимальной силы тетанического сокращения на 34 % относительно контрольной группы. Удельная максимальная сила тетанического сокращения (сила, деленной на площадь поперечного сечения мышцы) снижалась в группе «21R» на 30 %. Со стороны m. EDL в группе «21R» было установлено

значительное снижение силы абсолютного и удельного максимального одиночного сокращения. В группе «21R» также достоверно снизились максимальное и удельное максимальное напряжение тетанического сокращения на 55 и 54 % относительно контрольной группы (табл. 2).

Экспрессия тяжелых цепей миозина

Скелетная мышца состоит из различных типов волокон, расположенных мозаично. Волокна «быстрого» типа обладают относительно большей силой и скоростью сокращения по сравнению с волокнами «медленного» типа, но при этом их выносливость значительно ниже [26]. Следовательно, изменения активных механических свойств m. soleus и m. EDL после ограничения подвижности могут быть

m.soleus

не было выявлено каких-либо изменений содержания мРНК МНС I в m. soleus в группе «21R». При этом количество мРНК «быстрых» МНС IIa, IIb, IIId/x значительно увеличивалась в m. soleus в группе «21R». Каких-либо изменений содержания мРНК МНС в группе «21R» не установлено (рис. 2).

Выводы

Ограничение подвижности крыс в течение 21 сут приводило к изменению функциональных свойств скелетных мышц. Достоверное снижение активных механических свойств мышц наблюдали как в изолированной m. soleus, так и m. EDL. Увеличение экспрессии миозинов типа IIa, IIb и IIId/x выявили только в m. soleus. Сигнальные механизмы, через которые ограничение подвижности реализует свои эффекты, остаются неясными.

Мы глубоко благодарим Е.П. Калашникову за помощь в проведении экспериментов с животными.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и правительства Москвы в рамках научного проекта № 21-315-70033.

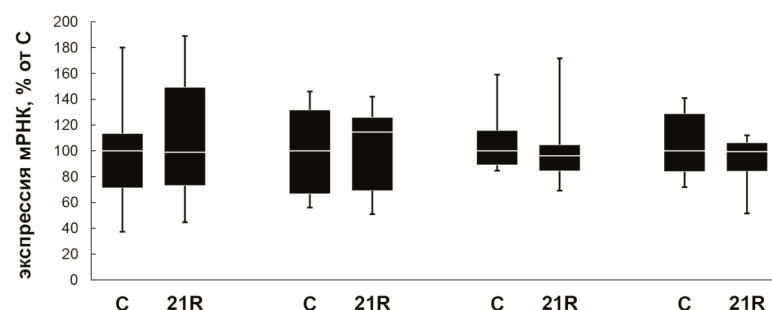
m.EDL

Рис. 2. Экспрессия тяжелых цепей миозина (МНС) разного типа. «С – контроль; «21R» – ограничение подвижности в течение 21 сут; * – достоверное отличие от «С» ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (0,25–0,75) $\pm$ минимальное и максимальные значения

связаны с наблюдаемыми изменениями содержания мРНК миозина, определяющими активные мышечные характеристики волокна. Изменения в экспрессии мРНК разных типов миозинов ранее не были показаны в экспериментах с ограничением подвижности, но этот сдвиг фенотипа хорошо изучен в экспериментах с антиорто статическим вывешиванием. Многочисленные эксперименты показали, что вывешивание приводит к сдвигу экспрессии мРНК с МНС I (myosin heavy chain I) и МНС Ia в сторону МНС IIb и МНС IIId/x [26–30]. Показано прогрессивное увеличение содержания белка МНС IIa, МНС IIb, МНС IIId/x и снижение содержания МНС I на 7, 15 и 21-е сутки вывешивания [27]. В то же время сдвиг содержания миозинов в сторону «быстрого» фенотипа после 7 сут вывешивания соответствовал снижению активных и пассивных механических характеристик m. soleus [21]. В данном исследовании

Список литературы

1. Sharlo K., Tyganov S.A., Tomilovskaya E. et al. Effects of various muscle disuse states and countermeasures on muscle molecular signaling // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 23.
2. Bowden Davies K.A., Pickles S., Sprung V.S. et al. Reduced physical activity in young and older adults: metabolic and musculoskeletal implications // Ther Adv Endocrinol Metab. 2019. V. 10. e2042018819888824.
3. Belavy D.L., Gast U., Daumer M. et al. Progressive adaptation in physical activity and neuromuscular performance during 520d confinement // PLoS One. 2013. V. 8. e60090.
4. Devries M.C., Breen L., Von Allmen M. et al. Low-load resistance training during step-reduction attenuates declines in muscle mass and strength and enhances anabolic sensitivity in older men // Physiol. Rep. 2015. V. 3.
5. Shad B.J., Thompson J.L., Holwerda A.M. et al. One week of step reduction lowers myofibrillar protein synthesis rates in young men // Med. Sci. Sports Exerc. 2019.
6. Oikawa S.Y., Holloway T.M., Phillips S.M. The impact of step reduction on muscle health in aging: protein and exercise as countermeasures // Front. Nutr. 2019. V. 6. P. 75.
7. Takemura A., Roy R.R., Edgerton V.R., Ishihara A. Biochemical adaptations in a slow and a fast plantarflexor

muscle of rats housed in small cages // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2016. V. 87. P. 443–448.

8. Marmonti E., Busquets S., Toledo M. et al. A rat immobilization model based on cage volume reduction: a physiological model for bed rest? // *Front. Physiol.* 2017. V. 8. P. 184.

9. Yoshihara T., Natsume T., Tsuzuki T. et al. Long-term physical inactivity exacerbates hindlimb unloading-induced muscle atrophy in young rat soleus muscle // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2021. V. 130. P. 1214–1225.

10. Thomason D.B., Booth F.W. Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990. V. 68. P. 1–12.

11. Oishi Y., Ishihara A., Yamamoto H., Miyamoto E. Hindlimb suspension induces the expression of multiple myosin heavy chain isoforms in single fibres of the rat soleus muscle // *Acta Physiol. Scand.* 1998. V. 162. P. 127–134.

12. Fauteck S.P., Kandarian S.C. Sensitive detection of myosin heavy chain composition in skeletal muscle under different loading conditions // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 268. P. C419–424.

13. McDonald K.S., Blaser C.A., Fitts R.H. Force-velocity and power characteristics of rat soleus muscle fibers after hindlimb suspension // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1994. V. 77. P. 1609–1616.

14. McDonald K.S., Fitts R.H. Effect of hindlimb unloading on rat soleus fiber force, stiffness, and calcium sensitivity // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1995. V. 79. P. 1796–1802.

15. Gaffney C.J., Fomina E., Babich D. et al. The effect of long-term confinement and the efficacy of exercise countermeasures on muscle strength during a simulated mission to Mars: data from the Mars-500 study // *Sports Med. Open.* 2017. V. 3. P. 40.

16. Damiot A., Demangel R., Noone J. et al. A nutrient cocktail prevents lipid metabolism alterations induced by 20 days of daily steps reduction and fructose overfeeding: result from a randomized study // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2019. V. 126. P. 88–101.

17. Breen L., Stokes K.A., Churchward-Venne T.A. et al. Two weeks of reduced activity decreases leg lean mass and induces «anabolic resistance» of myofibrillar protein synthesis in healthy elderly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 98. P. 2604–2612.

18. Roemers P., Hulst Y., van Heijningen S. et al. Inducing physical inactivity in mice: preventing climbing and reducing cage size negatively affect physical fitness and body composition // *Front. Behav. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 221.

19. Kobayashi Y., Watanabe N., Kitakaze T. et al. Oleamide rescues tibialis anterior muscle atrophy of mice housed in small cages // *Br. J. Nutr.* 2020. P. 1–11.

20. Belova S.P., Tyganov S.A., Shenkman B.S. Restricted activity and protein synthesis in postural and locomotor muscles // *Rus. J. of Physiol.* 2021. V. 107.

21. Tyganov S.A., Mochalova E.P., Melnikov I.Yu. et al. NOS-dependent effects of plantar mechanical stimulation on mechanical characteristics and cytoskeletal proteins in rat soleus muscle during hindlimb suspension // *FASEB J.* 2021. V. 35. e21905.

22. El-Khoury R., Bradford A., O'Halloran K.D. Chronic hypobaric hypoxia increases isolated rat fast-twitch and slow-twitch limb muscle force and fatigue // *Physiol. Res.* 2012. V. 61. P. 195–201.

23. Witzmann F.A., Kim D.H., Fitts R.H. Hindlimb immobilization: length-tension and contractile properties of skeletal muscle // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982. V. 53. P. 335–345.

24. Salazar J.J., Michele D.E., Brooks S.V. Inhibition of calpain prevents muscle weakness and disruption of sarcomere structure during hindlimb suspension // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010. V. 108. P. 120–127.

25. Winiarski A.M., Roy R.R., Alford E.K. et al. Mechanical properties of rat skeletal muscle after hind limb suspension // *Exp/ Neurol.* 1987. V. 96. P. 650–660.

26. Baldwin K.M., Haddad F., Pandorf C.E. et al. Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. P. 284.

27. Stevens L., Sultan K.R., Peuker H. et al. Time-dependent changes in myosin heavy chain mRNA and protein isoforms in unloaded soleus muscle of rat // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. P. C1044–1049.

28. Lomonosova Yu.N., Turtikova O.V., Shenkman B.S. Reduced expression of MyHC slow isoform in rat soleus during unloading is accompanied by alterations of endogenous inhibitors of calcineurin/NFAT signaling pathway // *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 2016. V. 37. P. 7–16.

29. Giger J.M., Bodell P.W., Zeng M. et al. Rapid muscle atrophy response to unloading: pretranslational processes involving MHC and actin // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009. V. 107. P. 1204–1212.

30. Desplanches D., Mayet M. H., Sempore B., Flandrois R. Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1987. V. 63. P. 558–563.

Поступила 12.04.2022

CHANGES OF MECHANICAL PROPERTIES AND MYOSIN PHENOTYPE OF POSTURAL AND LOCOMOTOR MUSCLES AFTER 21-DAY MOTOR CONSTRAINT

Belova S.P., Tyganova S.A., Shenkman B.S.

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

Active mechanical properties of postural and locomotor muscles were investigated in Wistar rats after 21-d motor constraint in small cages.

Muscles Soleus and EDL of the right leg were tested mechanically ex vivo; RNA obtained from the left legs was used to determine concentrations of various type myosin.

Motor constraint caused a significant degradation of active mechanical properties (peak strength of tetanic contraction and intensity) and reliable mass loss in both muscles. Enhanced expression of myosin IIa, IIb and IIc/x was revealed in m. soleus only.

Also, motor constraint affected functional properties of equally fast and slow muscles. We anticipate that further

investigations will shed light on the molecular mechanisms underlying degradation of the skeletal muscles activity.

Key words: motor constraint, anabolic signaling, protein synthesis, m. soleus.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 70–76.

УДК 001.891.5:599.323.4+57.043:59.084

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ФРАКЦИОНИРОВАННОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ

Бычкова Т.М.^{1, 2}, Никитенко О.В.^{1, 2}, Утина Д.М.³, Иванов А.А.^{1, 2, 3}

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

²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна

E-mail: taisiabichkova@mail.ru

Проведена оценка биологического эффекта длительного фракционированного γ -облучения низкой суммарной дозы радиации при использовании таких показателей, как продолжительность жизни и скорость смертности в различные периоды жизненного цикла.

Эксперимент выполнен на 40 самках мышей ICR (CD-1). Фракционированное облучение животных γ -квантами ^{60}Co проводили в течение 33 нед в суммарной дозе 1,65 Гр. Установлено сокращение средней продолжительности жизни мышей-самок ICR (CD-1) более чем на 150 сут после длительного фракционированного γ -облучения (50 мГр $\times$ 33 нед) в суммарной дозе 1,65 Гр, приближенной к допустимой для космонавтов за весь период профессиональной деятельности. Получены данные об ускорении смертности облученных мышей по сравнению с контрольными животными как в ранний, так и в терминальный период. Масса тела облученных животных на протяжении почти всего периода наблюдения превышала таковую у необлученных животных.

Полученные данные необходимо учитывать при оценке риска хронического облучения, следует обратить внимание на здоровье космонавтов, совершающих длительные межпланетные полеты, в частности, касательно онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: фракционированное облучение, мыши, продолжительность жизни, γ -кванты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 77–82.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-77-82

Расчеты рисков хронического воздействия ионизирующего излучения с низкой мощностью дозы базируются прежде всего на данных эпидемиологического исследования здоровья персонала радиационно опасных производств, полученных в основном в период их создания и ранней эксплуатации, сопровождавшейся в ряде случаев переоблучением персонала [1–3].

Определенную дополнительную информацию принесли наблюдения за населением, проживавшим в бассейне реки Теча [4], а также регионов, оказавшихся в зоне влияния аварии на Чернобыльской

АЭС [5]. Эксперименты на животных, строго контролируемые по дозиметрическим и временным параметрам, а также условиям содержания, обеспечивают научное подтверждение этих результатов [6–8].

В течение более чем 2 лет мы проводили исследование эффекта фракционированного длительного γ -облучения мышей на γ -установке Объединенного института ядерных исследований (г. Дубна).

Цель исследования – оценить биологический эффект длительного фракционированного γ -облучения достаточно низкой суммарной дозы радиации, используя такие показатели, как продолжительность жизни и скорость смертности в различные периоды жизненного цикла. Наряду с этим, была поставлена задача оценить поведенческие реакции, силу поперечно-полосатой мускулатуры, эмоциональный статус животных и динамику катарактогенеза, важные для понимания возможных нарушений профессионального статуса.

Методика

Мыши и их содержание. Эксперимент выполнен на 40 самках мышей SPF-категории, аутбредных ICR (CD 1), полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук г. Пущино. Животных содержали в конвенциональных условиях в пластиковых клетках (площадь пола 710 см²) по 10 животных. Каждая клетка имела этикетку, на которой были указаны исходное число животных, дата начала эксперимента, дата облучения, даты гибели животных. Клетки осматривали ежедневно. Клетки находились в комнате площадью 15 м², с потолками высотой 3 м, при температуре 23 $\pm$ 2 °С, влажности 60 $\pm$ 10 %, естественном освещении и атмосферном давлении с принудительной вентиляцией. Мыши получали стандартный гранулированный корм фирмы «Чара» для SPF-грызунов (ad libitum). В качестве подстилки использовали стружку лиственных пород деревьев. Животные получали водопроводную воду, соответствующую ГОСТу (Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН

2.1.4.1074-01. Питьевая вода.), из муниципального водопровода г. Дубна Московской области. Измерение объема выпитой воды и замену бутылок проводили еженедельно.

Обслуживающий персонал использовал защитную одежду: халаты, маски, перчатки, шапочки и сменную обувь.

Возраст мышей при поступлении был 4 нед. После наблюдения в течение 5 нед и контроля роста массы мышей было начато облучение. Средняя масса тела мышей в группах, рандомизированных по массе животных, составила 26,5 г.

Экспериментальные группы по 20 мышей.

Группа № 1 – подопытные облученные животные.

Группа № 2 – контрольная группа, мыши не облучались (ложнооблученный, транспортный контроль).

Облучение. Облучение животных осуществляли γ -квантами от источника, содержащего ^{60}Co , на медицинской установке «Рокс М». Тотальное одностороннее в дорсовентральном направлении облучение проводили в пластиковом радиационно проницаемом контейнере, ограничивающем вертикальное перемещение животных, одновременно по 10 мышей. Облучение животных было начато при возрасте мышей 9 нед и проводилось 1 раз в неделю в дозе 50 мГр при средней мощности дозы 2 мГр/с. Проведено 33 облучения в суммарной дозе 1,65 Гр.

Исследование проводилось в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г.) и «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS), Женева, 1985 г.

Исследование одобрено на заседании местного Комитета по биоэтике (протокол № 136 от 02.06.2004 г.) Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Статистический анализ. Среднюю продолжительность жизни мышей оценивали по средней арифметической и ошибке средней ($M \pm m$), а также по медиане (Me). Статистическую значимость различий определяли по критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни. При анализе динамики выживаемости мышей был использован метод Каплана – Майера [9]. Кривые выживаемости были проанализированы log-rank тестом для средних продолжительностей жизни. Скорость гибели животных в зависимости от возраста определяли по методу Гомпертца [10] для разных возрастных групп, начиная с возраста 290 сут, т.е. после окончания облучения, с временным интервалом 150 сут. Скорость смертности (ω_t) рассчитывали по формуле [10]

$$\omega_t = \frac{1}{2h} \log_e \frac{N(t-h)}{N(t+h)}, \quad (1)$$

где $2h$ – временной интервал; $N(t)$ – число выживших животных во время, t .

Для установления симметричности распределения показателя средней продолжительности жизни была использована стандартная формула

$$A_s = \frac{\mu_3}{\sigma^3}, \quad (2)$$

где μ – среднее отклонение индивидуальных значений признака от его среднеарифметической величины (центральный момент 3-го порядка); σ^3 – среднее квадратичное отклонение, возведенное в 3-ю степень.

Результаты и обсуждение

Фракционированное длительное γ -облучение мышей в течение 33 нед в суммарной дозе 1,65 Гр статистически значимо снизило продолжительность жизни облученных мышей (таблица) более чем на

Таблица

Влияние фракционированного γ -облучения (50 мГр x 33 фракции) на выживаемость мышей ICR (CD-1)

Группы мышей	Показатели		
	СПЖ, ($M \pm m$) сут	СПЖ, Me	Коэффициент асимметрии, A_s
1-я – облученные	635,7 $\pm$ 44,1	692,5	-1,2
2-я – необлученные	798,3 $\pm$ 43,8*	841,5	-0,6

Примечание. СПЖ – средняя продолжительность жизни; * – статистически значимые различия по сравнению с группой № 1 (t-критерий Стьюдента, $p \leq 0,05$; U-критерий Манна – Уитни, $p \leq 0,01$).

100 сут как по средней арифметической, так и по медиане. При этом в группе облученных мышей отмечена существенная асимметрия по этому показателю.

Кривые выживаемости (рис. 1) подопытных и контрольных мышей слегка различались на протяжении первых 200 сут после окончания облучения, а затем было отмечено существенное статистически значимое различие между группами по показателю кумулятивной доли выживших (log-rank test, $p \leq 0,05$).

Скорость смертности, определенная по методу Гомпертца (рис. 2), в группе облученных мышей носила практически линейный характер с ускорением, по мере увеличения возраста мышей, достигая максимальных значений к 700-м суткам. У животных группы биоконтроля скорость смертности на протяжении всего периода наблюдения, за исключением возрастной группы около 500 сут, была ниже, чем у подопытных животных.

При наблюдении за динамикой средней массы экспериментальных животных (рис. 3) установлено увеличение массы тела у облученных мышей по сравнению с контрольными практически на протяжении всего периода наблюдения, за исключением 700-х суток.

Среднее потребление воды в обеих группах было практически одинаково на уровне 4–5 мл/сут из расчета на 1 мышь. Отмечено некоторое сезонное колебание показателя, синхронное в обеих группах.

Величина выбранной суммарной дозы 1,65 Гр обусловлена рядом причин. В фундаментальном исследовании [11] были использованы 3 суммарные дозы хронического γ -облучения ^{60}Co : 8000, 400 и 20 мГр. По нашему мнению, необходимо было закрыть 20-кратный пробел данных между действующими дозами 8000 и 400 мГр. При выборе величины дозы облучения ориентировались на уровень предельно допустимой дозы 1,0 Зв для такой категории профессионалов, как космонавты за весь период профессиональной деятельности (Санитарные правила и нормы. СанПиН 2.6.1. 44-03-2004. Методические указания МУ 2.6.1. 44-03-2004. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ООКОКП-2004)). Эта доза была увеличена до 1,65 Гр, с учетом большей радиорезистентности мышей в сравнении с человеком [12].

Выбор самок в качестве объекта исследования продиктован их большей

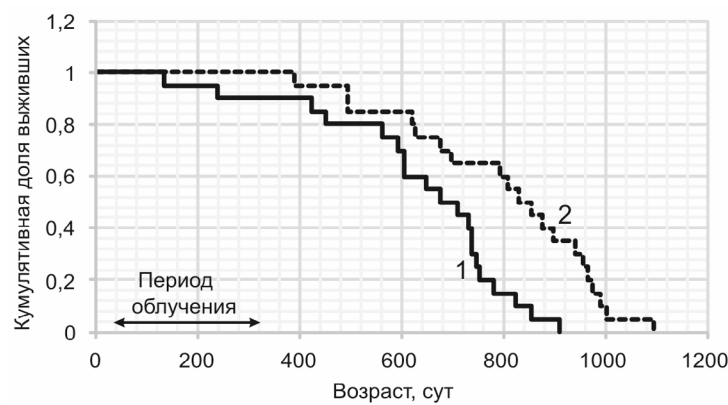


Рис. 1. Динамика гибели мышей-самок ICR (CD-1) по Каплану – Майеру, облученных фракционно в суммарной дозе 1,65 Гр γ -квантами ^{60}Co .

Здесь и на рис. 2–3: 1 – облученная группа; 2 – контрольная группа

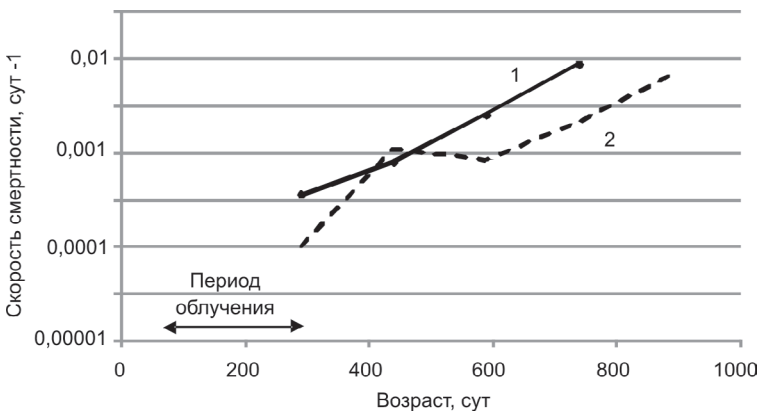


Рис. 2. Скорость смертности мышей-самок ICR(CD-1), облученных фракционно в суммарной дозе 1,65 Гр γ -квантами ^{60}Co

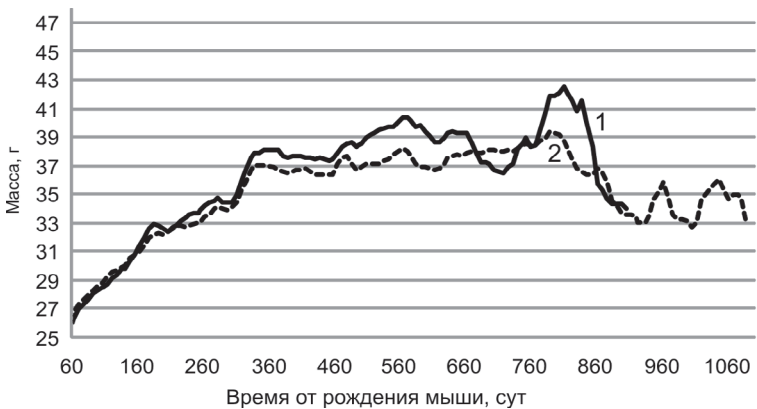


Рис. 3. Динамика средней массы мышей-самок ICR(CD-1), облученных фракционно в суммарной дозе 1,65 Гр (33 x 50 мГр) γ -квантами ^{60}Co и контрольных необлученных животных, SMA

радиочувствительностью [11], с одной стороны, а также исключением смертности за счет различных причин, включая борьбу за доминирование в группе.

Средняя продолжительность жизни необлученных мышей-самок на уровне 798,3–841,5 сут, установленная в нашем эксперименте, была близка к величине, полученной в других работах [11, 13–18].

Наши данные по сокращению продолжительности жизни после облучения в целом согласуются с данными работ [19, 20]. Установлено дозозависимое сокращение продолжительности жизни в диапазоне суммарных доз 0,5–4,0 Гр при мощности дозы 83 мГр/сут [19].

В эксперименте [11] установлено, что при хроническом облучении мышей-самок В6С3F1 в суммарной дозе 8,0 Гр отмечено снижение средней продолжительности жизни на 119,6 сут, а при дозе 0,4 Гр – только на 20,7 сут. В нашем эксперименте это различие составило 163 сут. Такой результат мог быть связан с тем, что в эксперименте [11] использовали существенно меньшую мощность дозы облучения, которая длилась 400 сут, тогда как в нашем эксперименте мыши облучались 231 день и средняя мощность дозы была выше.

Полученные данные о статистически значимом сокращении продолжительности жизни мышей, облученных в суммарной дозе 1,65 Гр на протяжении 33 нед, вполне согласуются с данными литературы [11] и восполняют пробел в этой области доз. Различия скорости смертности животных контрольной и подопытной групп в форме смещения в сторону более ранней смертности у облученных животных также согласуются с данными работы [11]. Увеличение средней массы тела облученных мышей по сравнению с биоконтролем можно объяснить нарушением жирового обмена, поскольку известно [21, 22], что у контингентов, облученных в малых дозах, наблюдается нарушение холестеринового обмена и увеличение числа сердечно-сосудистых заболеваний. Патологоанатомические исследования, проведенные в эксперименте [23], свидетельствуют о том, что основной причиной смертности у мышей, облученных в дозе 8000 мГр, в ранний пострадиационный период, стало наличие злокачественных лимфом.

Таким образом, полученные данные о сокращении продолжительности жизни после длительного фракционированного γ -облучения мышей в суммарной дозе 1,65 Гр, приближенной к допустимой для космонавтов за весь период профессиональной деятельности, а также данные об ускорении смертности как в ранний период после облучения, так и в терминальный указывают на необходимость тщательного наблюдения за здоровьем космонавтов, в частности, касательно онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Данные медицинские

исследования должны быть предусмотрены для космонавтов, совершающих длительные межпланетные полеты.

Выводы

Установлено, что длительное фракционированное γ -облучение в суммарной дозе 1,65 Гр (50 мГр $\times$ 33 нед), приближенной к допустимой для космонавтов за весь период профессиональной деятельности, приводит к статистически значимому сокращению средней продолжительности жизни мышей-самок ICR (CD-1), а также вызывает увеличение скорости смертности у подопытных животных по сравнению с биоконтролем.

Работа выполнялась при частичной поддержке в рамках базовой темы НИР РАН № 65.2.

Список литературы

1. Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Зеренков А.Г. и др. Медико-дозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината – база для оценки эффектов хронического облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 5. С. 467–473. URL: <https://doi.org/10.7868/S0869803115050124>.
2. Takhaouov R.M., Karpov A.B., Zerenkov A.G. et al. Medical and dosimetric register of the Siberian group of chemical enterprises personnel – the basis for the evaluation of chronic, radiation exposure effects // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2015. V. 55. № 5. P. 467–473. URL: <https://doi.org/10.7868/S0869803115050124>.
3. Хохряков В.Ф., Василенко Е.К. Дозиметрический регистр персонала ПО «Маяк» – один из важнейших мировых источников информации для решения фундаментальных задач радиационной защиты // Вопросы радиационной безопасности. 2003. № 5. С. 36–40.
4. Khokhryakov V.F., Vasilenko E.K. Dosimetry register of «Mayak» personnel – one of the major world information sources for solution of fundamental radiation safety problems // Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti. 2003. № 5. P. 36–40.
5. Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries // Radiat. Res. 1995. V. 142. № 2. P. 117–132.
6. Аклеев А.В., Дегтева М.О., Крестинина Л.Ю. Сравнительный анализ медико-дозиметрических последствий аварии 1957 г. и загрязнения реки Течи в контексте эффективности защитных мероприятий // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13. № 1. С. 16–26. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-1-16-26.
7. Akleyev A.V., Degteva M.O., Krestinina L.Yu. Comparative analysis of medical and dosimetric consequences of the 1957 accident and contamination of the Techa river from the perspective of protective measures efficiency //

Radiationnaya gigiena. 2020. V. 13. № 1. P. 16–26. URL: <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2020-13-1-16-26>.

5. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютов М.А. Радиационно-эпидемиологический сектор: развитие современных технологий оценки рисков здоровью и оптимизации радиационной защиты населения России // Радиация и риск. 2012. Т. 21. № 3. С. 41–54.

Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksoutov M.A. Radiation epidemiological sector: development of up-to-date technologies for estimating health risks and optimization of radiological protection of the Russian population // Radiatsiya i risk. 2012. V. 21. № 3. P. 41–54.

6. Mole R.H. Shortening of life by chronic irradiation: The experimental facts // Nature. 1957. V. 180. P. 456–460.

7. Storer J.B., Mitchell T.J., Fry R.J.M. Extrapolation of the relative risk of radiogenic neoplasms across mouse strains and to man // Radiat. Res. 1998. V. 114. P. 331–353.

8. Fry R.J.M. Effects of low doses of radiation // Health Phys. 1996. V. 70. P. 823–827.

9. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. 1958. V. 53. № 282. P. 457–481.

10. Sacher G.A. On the statistical nature of mortality, with especial reference to chronic radiation mortality // Radiol. 1956. V. 67. № 2. P. 250–258. URL: <https://doi.org/10.1148/67.2.250>.

11. Tanaka S., Tanaka I.B. 3rd, Sasagawa S. et al. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates // Radiat. Res. 2003. V. 160. № 3. P. 376–379. URL: <https://doi.org/10.1667/RR3042>.

12. Alpen E.L. Comparison of hematological responses and radiation recovery in several mammalian species, panel on the effects of various types of ionizing radiation from different sources of hematopoietic tissue // Proc. IAEA. 1966. P. 103–110.

13. Sasaki S. Influence of the age of mice at exposure to radiation on life-shortening and carcinogenesis // J. Radiat. Res. 1991. V. 2. P. 73–85.

14. Kohn H.I., Guttman P.H. Latent period of X-ray induced ageing: A study based on mortality rate and tumour incidence // Nature. 1959. V. 184. P. 735–736.

15. Chino F., Makinodan T., Lever W.E., Peterson W.J. The immune systems of mice reared in clean and in dirty conventional laboratory farms. I. Life expectancy and pathology of mice with long life-spans // J. Gerontol. 1971. V. 26. P. 497–507.

16. Smith G.S., Walford R.L., Mickey M.R. Lifespan and incidence of cancer and other diseases in selected long-lived inbred mice and their F1 hybrids // J. Natl. Cancer Inst. 1973. V. 50. P. 1195–1213.

17. Kunstyr I., Leuenberger H.-G.W. Gerontological data of C57BL/6J mice. I. Sex differences in survival curves // J. Gerontol. 1975. V. 30. P. 157–162.

18. Iwasaki T., Hashimoto N., Endoh D. et al. Life span and tumours in the first-generation offspring of the γ -irradiated male mouse // Int. J. Radiat. Biol. 1996. V. 69. P. 487–492.

19. Storer J.B., Serrano L.J., Darden Jr. E.B. et al. Life shortening in RFM and BALB/c mice as a function of radiation quality, dose, and dose rate // Radiat. Res. 1979. V. 78. P. 122–161.

20. Upton C., Randolph M.L., Conklin J.W. Late effects of fast neutrons and gamma rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: Life shortening // Radiat. Res. 1967. V. 32. P. 493–509.

21. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Риск развития острого инфаркта миокарда у лиц, подвергавшихся облучению в результате профессиональной деятельности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 3. С. 262–271. URL: <https://doi.org/10.7868/S0869803118030050>.

Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhaouov R.M. et al. Risk of acute myocardial infarction in people occupationally exposed to irradiation // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2018. V. 58. № 3. P. 262–271. URL: <https://doi.org/10.7868/S0869803118030050>.

22. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тривоженко А.Б. и др. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у персонала крупного промышленного предприятия // Врач. 2019. Т. 30. № 3. С. 63–67. URL: <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-14>.

Semenova Yu.V., Karpov A.B., Trivozhenko A.B. et al. The prevalence of cardiovascular risk factors among the personnel of a large industrial enterprise // Vrach. 2019. V. 30. № 3. P. 63–67. URL: <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-14>.

23. Tanaka I.B. 3rd, Tanaka S., Ichinohe K. et al. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays // Radiat. Res. 2007. V. 167. № 4. P. 417–437. URL: <https://doi.org/10.1667/RR0728.1>.

Поступила 15.03.2022

EFFECT OF LONG-TERM FRACTIONATED γ -IRRADIATION ON MICE LIFESPAN

Bychkova T.M.^{1, 2}, Nikitenko O.V.^{1, 2},
Utina D.M.³, Ivanov A.A.^{1, 2, 3}

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

²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow

³Joint Institute for Nuclear Research, Dubna

The bio-effect of long-term fractionated γ -irradiation with a low total dose was assessed by the criteria of lifespan and death rate in certain life periods.

The experiment was made with 40 female ICR (CD-1) mice. Fractionated irradiation of the animals with γ -quants ^{60}Co (50 mGy $\times$ 33 wks) brought about reduction of the

mice mean life by more than 150 days. The total dose of 1.65 Gy is approximate to the admissible career dose limit for cosmonauts. Untimely deaths, in comparison with the control mice, were observed both in the early and terminal periods. Also, body mass of the irradiated animals was increased throughout the follow-up time.

The data can be used for evaluation of the risks of tumor and cardiovascular diseases from chronic irradiation of crews during long-term exploration missions.

Key words: fractionated irradiation, mice, lifespan, gamma-quants.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 77–82.

УДК 613.62,613.6.02

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО АНАЛИЗУ СМЕРТНОСТИ ПИЛОТОВ ВОЗДУШНЫХ СУДОВ ГРАЖДАНСКОЙ АВИАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Бетц К.В.

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

E-mail: zibarevgeny@gmail.com

В статье представлены первые результаты нового эпидемиологического исследования (2021) по анализу смертности пилотов гражданской авиации (ГА) в РФ. Объектом исследования явилась когорта лиц, сформированная на основании базы данных Системы персонализированного учета (СПУ) Пенсионного фонда РФ (ПФР) из пилотов-мужчин, завершивших летную деятельность и получающих (получавших) доплаты к пенсии за выслугу лет с 1991 г. Лица, включенные в когорту, имели общий налет более 6000 ч и вышли на пенсию не ранее 35 лет. Анализировалась смертность пилотов, умерших с 2015 по 2019 г. СПУ ПФР не содержала информацию о причинах смерти, поэтому показатели смертности рассчитывали от всех причин в совокупности. Всего в исследование вошли 18 254 пилота, оставивших работу, из которых на 31.12.2019 г. умерли 1381 человек (7,6 %), живы 16 873 человек (92,4 %), получено 78 453,7 человеко-лет наблюдения.

Установлено, что за период с 2015 по 2019 г. стандартизованный по возрасту коэффициент смертности для пилотов составил 164,8 на 10 тыс., что на 31,3 % ниже по сравнению с мужским населением России (238,9 на 10 тыс.), $p < 0,05$. Риск умереть от всех причин в совокупности в профессиональной группе пилотов воздушных судов ГА, оставивших летную деятельность, достоверно ниже по сравнению с мужским населением России: OR (odds ratio) составило 0,68 при 95 %-ном доверительном интервале 0,56–0,83.

Более низкие риски смерти у пилотов объясняются эффектом «здорового работника», более тщательным профессиональным отбором, высоким уровнем медицинского и социально-экономического обеспечения, способствующих сохранению здоровья на протяжении жизни. Однако наличие неустраняемого канцерогенного риска для большинства авиационных полетов обуславливает потребность в дальнейших проспективных исследованиях смертности пилотов ГА, в которых особое внимание необходимо уделить смертности от злокачественных новообразований.

Ключевые слова: пилоты воздушных судов гражданской авиации, факторы летного труда, смертность, злокачественные новообразования, эффект «здорового работника».

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 83–88.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-83-88

В профессиях, где на рабочих местах устанавливаются постоянные превышения гигиенических нормативов по нескольким факторам производственной среды и трудового процесса, нередко выявляются более высокие уровни заболеваемости и смертности, свидетельствующие о высокой связи показателей здоровья с условиями труда [1, 2].

Особенно важна информация о такой связи для представителей опасных профессий, где при возникновении внештатной ситуации, требующей экстренного реагирования, именно состояние здоровья является определяющим для предотвращения аварий и человеческих потерь, например, у работников летных профессий.

Условия труда пилотов воздушных судов гражданской авиации (ВС ГА) отличаются воздействием на работников целого комплекса неблагоприятных факторов. В работе летных экипажей самолетов ведущими факторами являются напряженность труда, виброакустические факторы, параметры микроклимата, химический фактор, ионизирующее и неионизирующее излучение, пониженные барометрическое давление и содержание кислорода в воздухе, недостаточная освещенность или слепящее действие солнца, физическая тяжесть труда [3, 4]. Для членов экипажей вертолетов основными являются виброакустические факторы, однако напряженность и физическая тяжесть труда, параметры микроклимата, химический фактор также играют существенную роль [5].

Неблагоприятное влияние некоторых производственных факторов на состояние здоровья пилотов, в том числе в отдаленном периоде, является доказанным и поэтому им придается особая значимость.

К одним из таких факторов относится ионизирующее излучение. На высотах от 9000 до 12 000 м оно может превышать естественный радиационный фон от 31 до 41 раза, а за счет возникновения солнечных вспышек увеличивается мощность дозы облучения

в течение нескольких часов от 0,7 до 200 мбэр/ч [3]. Международная комиссия по радиологической защите рекомендовала рассматривать членов экипажей воздушных судов как специалистов, работающих в условиях ионизирующих излучений, которые сравнимы с дозами, получаемыми работниками атомной промышленности [6]. Радиационная опасность авиационных полетов была также признана ИКАО в 2002 г., в особенности, если маршрут полета проходит над полярными регионами.

При подъеме с 4 до 12 км (максимальная высота полета трансконтинентальных авиалайнеров) доза излучения возрастает примерно в 25 раз. С дальнейшим увеличением высоты над уровнем моря доза космического излучения продолжает увеличиваться и на высоте 20 км (максимальная высота полета сверхзвуковых реактивных самолетов) достигает 13 мЗв/ч, что составляет более 4 ДМПД (допустимая мощность годовой потенциальной дозы в относительных единицах).

Еще одним важным фактором летного труда является ультрафиолетовое (УФ) излучение, в частности, УФ-излучения типа А. На высоте 9000 м уровень УФ-излучения в 2 раза превышает таковой на земле, а стекло кабины пилотов практически не осуществляет его блокирующую функцию [7]. Однако требования к уровням УФ-излучения на рабочих местах членов экипажей ВС отсутствуют.

Определенную настороженность вызывают зарубежные исследования, в которых выявлены достоверно повышенные риски смерти от злокачественной меланомы кожи у членов летных экипажей стран Европы и Америки [8–10], которые этиологически связаны как с воздействием ионизирующего излучения, так и с воздействием УФ-излучения типа А [11, 12]. Риск заболеть злокачественной меланомой для пилотов был выше более чем в 2 раза, чем у общего населения ($p < 0,01$).

Возможны и другие характерные неблагоприятные эффекты, основным из которых является канцерогенная опасность, воздействие на репродуктивную функцию, возможность развития отдаленных последствий (генетических изменений и т.п.).

Результаты другого исследования, направленного на оценку стандартизованного относительного риска смерти пилотов от злокачественных новообразований [13], показали достоверно повышенные риски смерти от злокачественных новообразований головного мозга ($n = 23$, SMR 2,01, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,15–3,28) и от злокачественной меланомы кожи ($n = 10$, SMR 1,88, 95%-ный ДИ 0,78–3,85) по сравнению с общим населением. Смертность от рака молочной железы среди женщин-бортпроводников была такой же, как и среди населения в целом ($n = 71$, SMR 1,06, 95%-ный ДИ 0,77–1,44).

Важным фактором, являющимся неотъемлемой составляющей летного труда, следует признать особые режимы труда. Они включают в себя комплекс особых условий летного труда, свойственных только данной профессии, таких, как нерегулярная сменность, ночные полеты, гибкий рабочий график, меняющееся количество выполняемых полетов, пересечение нескольких часовых поясов, разные часы налета за смену, неделю, месяц, год и т.п. Такие режимы труда могут явиться причинами развития десинхроноза и как следствие обострения течения хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии.

Все перечисленные факторы, воздействуя сочетанно, оказывают неблагоприятное влияние на здоровье пилотов – как непосредственно в период осуществления трудовой деятельности, так и в отдаленный период и могут повлиять на уровни смертности. По данным Международной ассоциации пилотов, средний возраст смерти летчиков составлял 61 год, тогда как для населения в целом – 63 года [14].

Следует констатировать, что в последние десятилетия в РФ не проводились эпидемиологические аналитические исследования по изучению смертности пилотов ВС ГА, что не позволяет дать ответ на вопрос об уровне смертности пилотов и их наиболее вероятных причинах. Важным аспектом является анализ причин смертности пилотов после прекращения трудовой деятельности как индикатора кумулятивного эффекта от воздействия вредных производственных факторов. Анализ показателей смертности летного состава, выполненный ГосНИИ ГА в 1990–1995 гг., показал, что основными причинами смерти являются травмы и несчастные случаи (39,7–68,2 %), сердечно-сосудистые заболевания (от 18,1 до 29,5 %), онкологическая патология (6,5–18 %) и суициды (7,7–12,2 %) [3].

Практически неустранимые вредные условия труда оказывают существенное влияние на состояние здоровья пилотов ВС ГА, несмотря на то что данную профессиональную группу составляют лица изначально с более высокими показателями здоровья, прошедшими строгий профессиональный отбор. Несомненно, условия труда остаются значимыми факторами риска развития функциональных и соматических нарушений в организме, которые впоследствии находят отражение в причинах заболеваемости пилотов, а в отдаленном будущем – в причинах и уровнях смертности.

В связи с указанным целью данного исследования является изучение смертности пилотов ВС ГА после оставления летной деятельности.

Методика

Для достижения поставленной цели была сформирована профессиональная группа пилотов ВС ГА,

оставивших летную деятельность. Группа пилотов формировалась при сотрудничестве с Пенсионным фондом РФ и с использованием цифровой информационной системы: базы данных Системы персонализированного учета (СПУ). Все данные были представлены в обезличенном виде. Авторами соблюдены этические принципы проведения исследований с участием людей в качестве субъектов исследования.

Известно, что пенсионное обеспечение пилотов ВС ГА регулируется несколькими нормативными документами, среди которых большую роль играет Федеральный закон № 155-ФЗ от 27.11.2001 г. «О дополнительном социальном обеспечении членов летных экипажей воздушных судов гражданской авиации» (с 1991 по 2001 г. – постановление Совмина РСФСР от 05.07.1991 г. № 384). Согласно этому закону назначение доплаты к пенсии за выслугу лет для пилотов ВС ГА возможно при соблюдении нескольких условий, а именно: во-первых, доплата к пенсии назначается при наличии выслуги в должности члена летного экипажа не менее 25 лет у мужчин и не менее 20 лет у женщин, а при оставлении по состоянию здоровья летной работы в должности, дающей право на назначение доплаты к пенсии, – не менее 20 лет у мужчин и не менее 15 лет у женщин; во-вторых, доплата к пенсии выплачивается при условии оставления членами летных экипажей летной работы в должности, дающей право на доплату к пенсии. Для назначения пенсии по выслуге лет пилотам необходимо обладать общим налетом в 6000 ч.

Указанное позволило сформулировать главный критерий включения в исследование: завершение летной деятельности и назначение доплаты к пенсии за выслугу лет после 1991 г. Все пилоты, вошедшие в исследование, обладали общим налетом 6000 ч и более. Другими критериями включения в когорту являлись: возраст назначения доплаты к пенсии за выслугу лет не ранее 35 лет.

База данных СПУ ПФР содержала в себе информацию о факте и дате смерти умерших с 2015 по 2019 г. без указания причин смерти. В связи с этим анализ смертности пилотов ВС ГА, оставивших летную деятельность, выполнен за период с 01.01.2015 г. по 31.12.2019 г. от всех причин смерти в совокупности. В качестве группы сравнения принято мужское население России. Информация об уровнях по возрастной смертности мужского населения России с 2015 по 2019 г. получена из Базы данных по рождаемости и смертности Центра демографических исследований российской экономической школы (<http://demogr.nes.ru/>), а также на официальном сайте Федеральной службы государственной статистики (Росстат, <https://rosstat.gov.ru/>).

Для анализа смертности пилотов были рассчитаны следующие показатели:

1. Повозрастные коэффициенты смертности пилотов ВС ГА для 5-летних возрастных групп (35–39, 40–44, ..., 80+) за период с 2015 по 2019 г. Достоверность различий повозрастных коэффициентов пилотов ВС ГА и мужского населения России оценена с помощью t-критерия Стьюдента.

2. Стандартизованные по возрасту показатели смертности для пилотов ВС ГА за период с 2015 по 2019 г. Стандартизация проводилась прямым методом, за стандарт была принята возрастная структура мужского населения России за соответствующий период.

3. Риск смерти для пилотов оценен с использованием показателя отношения шансов (ОШ, англ. OR – odds ratio) по стандартизованным коэффициентам смертности на 10 тыс. человек. Статистическая значимость показателя OR оценена с использованием 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ, англ. 95 % CI – confidence interval).

Для обработки полученных данных использовались программное обеспечение Microsoft Excel 2010 и Stata 13.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование вошли 18 254 пилота, оставивших работу, из которых на 31.12.2019 г. умерли 1381 человек (7,6 %), живы 16 873 человека (92,4 %), получено 78 453,7 человеко-лет наблюдения.

На рисунке представлены кривые по возрасту коэффициентов смертности пилотов и мужского населения за период с 2015 по 2019 г. Обе кривые закономерно растут с возрастом. Для всех возрастных групп была оценена достоверность различий между повозрастными коэффициентами. Различия достигали статистической значимости в возрастных группах 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74 и 75–79 ($p < 0,05$), в которых уровень смертности у пилотов был на 20–50 % ниже, чем у мужского населения. Максимальный разрыв между уровнями смертности наблюдался в возрастной группе 65–69 лет, в которой смертность пилотов была ниже на 51,2 % по сравнению с мужским населением ($p < 0,05$).

Отсутствие достоверности различий между коэффициентами смертности в младших возрастных группах (35–39, 40–44 и 45–49 лет), а также в старшей возрастной группе (80+) связано с тем, что в них наблюдалось относительно малое количество умерших среди пилотов: 2 человека в группе 35–39 лет (0,14 %), 3 человека в группе 40–44 года (0,22 %), 25 человек в группе 45–49 лет (1,81 %) и 29 человек в группе 80+ лет (2,1 %).

На следующем этапе был выполнен расчет стандартизованного по возрасту коэффициента смертности. Установлено, что за период с 2015 по 2019 г. стандартизованный по возрасту

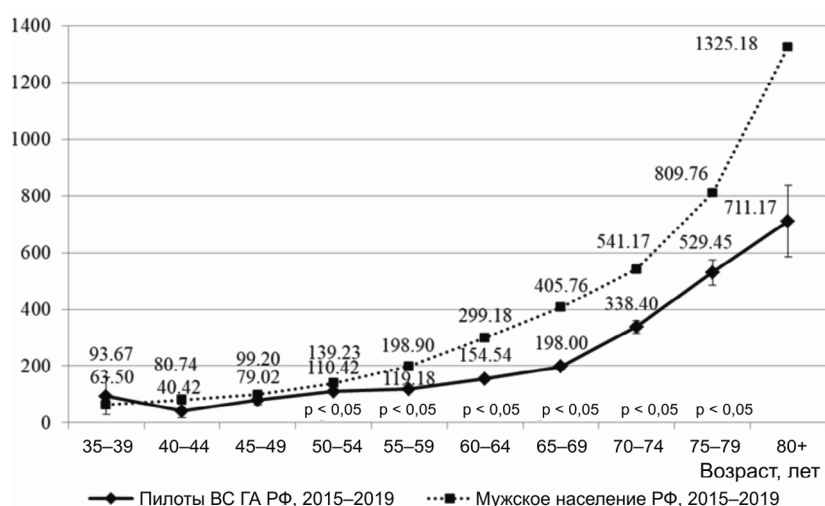


Рисунок. Повозрастные коэффициенты смертности от всех причин в совокупности у пилотов ВС ГА, вышедших на пенсию, и мужского населения России за период с 2015 по 2019 г. (на 10 тыс.)

коэффициент смертности для пилотов составил 164,8 на 10 тыс. (в то время как для мужского населения России коэффициент смертности равнялся 238,9 на 10 тыс.) и был на 31,3 % ниже по сравнению с мужским населением России ($p < 0,05$).

Полученные стандартизованные коэффициенты смертности позволили количественно оценить риск смерти для пилотов ВС ГА от всех причин в совокупности по сравнению с мужским населением России с использованием показателя отношения шансов.

Установлено, что риск умереть от всех причин в совокупности в профессиональной группе пилотов ВС ГА, оставивших летную деятельность, достоверно ниже по сравнению с мужским населением России: OR составило 0,68 при 95%-ном ДИ 0,56–0,83. Иными словами, риск умереть для пилотов ВС ГА на 32 % ниже, чем для мужского населения России.

Полученные результаты согласуются с результатами проведенных когортных исследований в США и 9 странах Европы, в которых была изучена смертность более 90 000 членов летных экипажей коммерческих авиалиний и показаны достоверно более низкие риски смерти от всех причин в совокупности для пилотов по сравнению с общим населением соответствующих стран [15].

Более низкие риски умереть для пилотов ГА связаны с тем, что они являются особой профессиональной группой, формирующейся на основе строгого профессионального отбора по параметрам здоровья и психофизиологических качеств, и подвергающейся воздействию эффекта «здорового работника» (ЭЗР). В структуре ЭЗР выделяют 2 компонента: первый – эффект «здорового найма», который реализуется за счет того, что изначально

более здоровые кандидаты претендуют на получение работы во вредных и опасных условиях; второй – эффект «здорового работника, продолжающего трудовую деятельность», характеризующийся тем, что работники, продолжающие трудиться, более здоровы, чем те, кто уходит из профессии [16]. Чем опаснее условия труда, тем строже и тщательнее профессиональный отбор и тем более здоровы и более подготовлены работники, остающиеся в профессии. Это необходимо учитывать при анализе результатов эпидемиологических исследований смертности профессиональных групп.

Известно, что профессия пилота ГА является одной из наиболее престижных, поскольку обуславливает высокие социальный статус и уровень экономического обеспечения. К примеру, по данным Шереметьевского

профсоюза летного состава, в 2018 г. максимальная заработная плата командира дальнемагистрального воздушного судна авиакомпании «Аэрофлот» составляла 650 000 руб. в месяц, в то время как средняя заработная плата в России в том же году оставляла 43 724 руб. в месяц (по данным Росстата).

Более высокий уровень социально-экономического обеспечения влияет на определенные здоровьесберегающие факторы образа жизни (питание, привычки, уход за собой, отдых, качество жилищных условий), а также на доступность профилактической медицинской помощи, выражающейся в своевременной диагностике заболеваний [17]. Исследование качества жизни пилотов ГА старше 55 лет выявило, что показатели качества жизни (такие, как физическое функционирование, жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье и др.) у пилотов находятся на более высоком уровне по сравнению с населением того же возраста [18].

Одновременно с этим ряд исследователей, как отечественных, так и зарубежных, предполагает, что ЭЗР проявляется в разной степени для разных нозологических форм. Так, ЭЗР сравнительно сильно выражен для болезней системы кровообращения и менее существенен для заболеваний, которые не имеют клинических проявлений при приеме на работу и обладают длительным латентным периодом. Примером таких заболеваний являются злокачественные новообразования, и общая популяция может быть использована в качестве контрольной группы, когда целью исследователей является изучение смертности по этой причине [19, 20].

Повышенные риски заболеваемости и смертности пилотов коммерческих авиалиний от

злокачественных новообразований, в частности от злокачественной меланомы кожи, которые были установлены в зарубежных исследованиях, описанных выше, являются иллюстрацией подобного действия ЭЗР и служат подтверждением необходимости дальнейшего наблюдения за сформированной профессиональной группой пилотов ВС ГА, оставивших летную деятельность, с тщательным анализом смертности от отдельных причин, с особым вниманием к вопросу смертности от злокачественных новообразований, а также в зависимости от типа эксплуатируемого воздушного судна, летного стажа и причин дисквалификации.

Выводы

1. Пилоты ВС ГА являются особой профессиональной группой, испытывающей выраженное действие 2 разнонаправленных групп факторов: с одной стороны, вредных и опасных условий труда, оказывающих негативное влияние на состояние здоровья, а с другой – тщательного профессионального отбора, обеспечивающего лучшие исходные характеристики здоровья, и высоких уровней медицинского и социально-экономического обеспечения, способствующих сохранению здоровья на протяжении жизни.

2. Наличие неустранимого канцерогенного риска во время авиационных полетов обуславливает потребность в дальнейших проспективных исследованиях смертности пилотов гражданской авиации, в которых особое внимание необходимо уделить смертности от злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Головкова Н.П., Яковлева Т.П., Михайлова Н.С., Тихонова Г.И. Отдаленные последствия влияния нагревающего микроклимата различной интенсивности на здоровье металлургов // Бюллетень Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». 2004. № 3. С. 58–60.

Golovkova N.P., Yakovleva T.P., Mikhailova N.S., Tikhonova G.I. Long-term effects of heating microclimate of varying intensity on the metallurgists' health // Bulletin Nauchnogo soveta «Mediko-ekologicheskie problemy rabotayushch». 2004. № 3. P. 58–60.

2. Тихонова Г.И., Ковалевский Е.В., Кашанский С.В., Горчакова Т.Ю. Оценка риска смерти в когорте стажированных работников, занятых на добыче и обогащении хризотилового асбеста // Медицина труда и промышленная экология. 2011. № 5. С. 22–31.

Tikhonova G.I., Kovalevsky E.V., Kashansky S.V., Gorchakova T.Yu. Evaluating death risk in cohort of workers with long length of service, engaged into extraction and concentration of chrysotile asbestos // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2011. № 5. P. 22–31.

3. Санитарно-гигиеническая характеристика вредности, опасности, напряженности, тяжести труда членов экипажей воздушных судов гражданской авиации России (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ и Федеральной авиационной службой РФ 13, 14 октября 1997 г.).

Sanitary and hygienic characteristics of harmfulness, danger, tension, severity of labor of crew members of Russian civil aviation aircraft (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation and the Federal Aviation Service of the Russian Federation on October 13, 14, 1997).

4. Зибарев Е.В., Бухтияров И.В., Курьеров Н.Н., Иммель О.В. Анализ условий труда пилотов гражданской авиации по данным санитарно-гигиенических характеристик // Гигиена и санитария. 2021. № 10. С. 1084–1094.

Zibarev E.V., Bukhtiyarov I.V., Kurierov N.N., Immel O.V. Analysis of the working conditions of civil aviation pilots according to sanitary and hygienic characteristics // Gigiena i sanitariya. 2021. № 10. С. 1084–1094.

5. Вещагин А.И., Пилишенко В.А., Куркин Д.В., Виноградов С.А. Условия труда и профессиональная заболеваемость летного состава гражданской авиации // Здоровье населения и среда обитания. 2015. Т. 2 (264). С. 11–13.

Veshchagin A.I., Pilishenko V.A., Kurkin D.V., Vinogradov S.A. Working conditions and occupational morbidity of civil aviation pilots // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2015. V. 2 (264). P. 11–13.

6. Рекомендации международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Публикация 60. Ч. 1.

Recommendations of the International Commission on Radiological Protection 1990. Publication 60. Part 1.

7. Nakagawara V.B., Montgomery R.W., Marshall W.J. Optical Radiation Transmittance of Aircraft Windscreens and Pilot Vision. Washington, 2007.

8. Miura K., Olsen C.M., Rea S. et al. Do airline pilots and cabin crew have raised risks of melanoma and other skin cancers? Systematic review and meta-analysis // The Brit. J. of Dermatol. 2019. V. 181. № 1. P. 55–64.

9. Sanlorenzo M., Wehner M.R., Linos E. et al. The risk of melanoma in airline pilots and cabin crew a meta-analysis // JAMA Dermatol. 2015. V. 151. № 1. P. 51–58.

10. McNeely E., Mordukhovich I., Staffa S. et al. Cancer prevalence among flight attendants compared to the general population // Environ. Health. 2018. V. 17. № 1. P. 49.

11. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S., Rybkina V.L. Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates // PLoS One. 2018. V. 13. № 10. e0205060.

12. Khan A.Q., Travers J.B., Kemp M.G. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis // Environ. Mol. Mutagen. 2018. V. 59. № 5. P. 438–460.

13. Dreger S., Wollschläger D., Schafft T. et al. Cohort study of occupational cosmic radiation dose and cancer mortality in German aircrew, 1960–2014 // Occupational and Environ. Med. 2020. V. 77. № 5. P. 285–291.

14. Muhanna I.E., Shakallis A. Preliminary study confirms that pilots die at younger age than general population // Flight Safety Foundation. Flight Safety Digest. 1992. V. 11. № 6. P. 1–17.

15. Hammer G.P., Auvinen A., De Stavola B.L. et al. Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries // Occupational and Environ. Med. 2014. V. 71. № 5. P. 313–322.

16. Максимов С.А. Эффект здорового рабочего в эпидемиологических исследованиях // Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 14. № 2. С. 9–15.

Maksimov S.A. The healthy worker effect in epidemiological studies // Meditsina v Kuzbasse. 2015. V. 14. № 2. P. 9–15.

17. Недоспасова О.П., Шибалков И.П. Социально-экономический статус человека как один из факторов формирования его здоровья // Азимут научных исследований: экономика и управление. 2017. Т. 6. № 1 (18). С. 140–144.

Nedospasova O.P., Shibalkov I.P. Socioeconomic status (SES) of a person as a health factor // Azimut nauchnykh issledovaniy: ekonomika i upravlenie. 2017. V. 6. № 1 (18). P. 140–144.

18. Кузьмина А.Ю., Благинин А.А. Медицинские аспекты качества жизни пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы // Психическое здоровье. 2018. № 11. С. 22–28.

Kuzmina A.Yu., Blaginin A.A. Medical aspects of the quality of life of civil aviation pilots of the older age group // Psikhicheskoe zdorov'e. 2018. № 11. P. 22–28.

19. Бардина О.С., Лебедева Н.В., Гурвич Е.Б. Влияние условий труда при производстве свинца на уровни смертности рабочих // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1994. № 5–6. С. 8–12.

Bardina O.S., Lebedeva N.V., Gurvich E.B. The effects of working conditions in the lead industry on workers' mortality // Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya. 1994. № 5–6. P. 8–12.

20. Kojiro K. The healthy worker effect in a long-term follow-up population // Jap. J. of Cancer Clin. 1999. V. 45. № 12. P. 1307–1310.

Поступила 03.03.2022

EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION BASED ON ANALYSIS OF MORTALITY AMONG CIVIL PILOTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Bukhtiyarov I.V., Zibarev E.V., Betts K.V.

Izmerov Research Institute of Occupational Medicine,
Moscow

The paper presents first results of an epidemiological investigation concerned with mortality among Russian civil pilots fulfilled in 2021. Object was a cohort of former pilots selected in the database of the Pension Fund of the Russian Federation since 1991. Each one in the cohort had more than 6 000 flight hours and retired on a pension at the age of 35 the earliest. Mortality was analyzed in the timeframe of 2015 to 2019. Since the RFPF does not contain information about cause of death, the mortality rates were calculated without regard for the cause. As of 31.12.2019, out of 18 254 former pilots in the cohort 1381 (7.6 %) were dead and 16 873 (92.4 %) were alive; total number of person-year observations made up 78 453.7.

For the period between 2015 and 2019, the age-standardized mortality factor for pilots was 164.8 per 10 000 which is 31.3 % less when compared to the male population in Russia (238.9 per 10 000), $p < 0.05$. The risk of death for any reason among former pilots was reliably less in comparison to the male population in Russia: odds ratio is equal to 0.68 within the 95 % confidence interval of 0.56–0.83.

Comparatively low death risk for pilots is attributed to the effect of healthy employee, more careful professional selection, high level of medical care, and well-being. However, for the majority of flights the uncontrolled risk of tumor dictates the necessity of further prospective investigations of mortality among civil pilots.

Key words: civil pilots, flight labor factors, mortality, malignant neoplasm, effect of healthy employee.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 83–88.

УДК 629.786.2:614.876

МОНИТОРИНГ РАДИАЦИОННЫХ НАГРУЗОК И КОЭФФИЦИЕНТА КАЧЕСТВА ИОНИЗИРУЮЩЕГО КОСМИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В СЛУЖЕБНОМ МОДУЛЕ МКС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАУЧНОЙ АППАРАТУРЫ «ТРИТЕЛЬ»

Лишнеvский А.Э.¹, Иванова О.А.¹, Иноземцев К.О.¹, Hirn A.², Apáthy I.², Zabori B.², Csoke A.², Deme S.², Pazmandi T.², Szanto P.², Карташов Д.А.¹, Толочек Р.В.¹, Карцев И.С.¹, Шуршаков В.А.¹

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

²Центр энергетических исследований, г. Будапешт, Венгрия

E-mail: ael@imbp.ru

Представлены результаты измерения поглощенных доз и коэффициентов качества ионизирующего космического излучения в служебном модуле Международной космической станции (МКС) в период с июня по октябрь 2020 г. дозиметром «Тритель» в рамках космического эксперимента «Матрешка-Р». Средняя за период наблюдения мощность поглощенной дозы составила $0,38 \pm 0,03$ мГр/сут. Полученные экспериментальные данные о динамике мощности дозы позволяют выделить вклад радиационных поясов Земли и галактического космического излучения в полную суточную дозу облучения. Среднесуточные коэффициенты качества составили: $3,05 \pm 0,16$ для полной дозы, $1,6 \pm 0,1$ для радиационных поясов Земли и $5,1 \pm 0,3$ для галактического космического излучения.

Ключевые слова: космический эксперимент «Матрешка-Р», радиационная безопасность, телескоп детекторов, коэффициент качества.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 89–94.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-89-94.

Для мониторинга уровней радиационных нагрузок в отсеках Международной космической станции (МКС), обусловленных космическим ионизирующим излучением, используется как штатная [1], так и имеющаяся в период проведения различных космических экспериментов научная аппаратура радиационного контроля [2, 3]. Современные нормативы по ограничению облучения космонавтов при полетах на низких околоземных орбитах по сравнению с ранее принятыми демонстрируют тенденцию к уменьшению разрешенных дозовых нагрузок [4–6], что предъявляет повышенные требования к точности контроля уровней радиационного воздействия. Необходимо также отметить, что дозовые нормативы для космонавтов представлены в виде эквивалентных доз, получаемых с учетом принятой зависимости коэффициента качества сложного по составу излучения от линейной передачи энергии

(ЛПЭ) [7]. К сожалению, российские штатные средства радиационного контроля не измеряют спектр ЛПЭ космического ионизирующего излучения, поэтому переход от измеренных поглощенных доз к эквивалентным дозам для сопоставления последних с нормативными уровнями возможен только посредством расчетных оценок с использованием различных моделей космической радиации и прохождения излучения через вещество. Однако, как отмечается в работе [8], имеются определенные расхождения в ядерно-физических моделях и ограниченный набор надежных данных по двойным дифференциальным сечениям взаимодействия тяжелых ионов, что не позволяет получать надежные оценки коэффициента качества для космических полетов только расчетным путем без последующей верификации на имеющихся экспериментальных данных.

Как известно [9–14], дозовое поле на борту МКС формируется различными источниками радиации, имеющими динамическую природу: галактическими космическими лучами (ГКЛ), радиационными поясами Земли (РПЗ) и солнечными протонными событиями (СПС). При этом ГКЛ и РПЗ являются постоянно действующим фактором и создают, собственно, относительно постоянный фоновый уровень космической радиации на борту космического аппарата, выведенного на околоземную орбиту. СПС, напротив, являются стохастическим источником космической радиации, воздействие которого благодаря защитному действию геомагнитного поля ощутимо на орбите МКС лишь в относительно редкие (максимум – 1-2 раза за 11-летний солнечный цикл) и непродолжительные (длительностью порядка суток) периоды времени; однако во время таких событий уровень космической радиации может возрасти в 10 и более раз над обычным фоновым уровнем.

Цель данной работы – представить данные по динамике радиационных нагрузок и коэффициента качества ионизирующего космического излучения, полученные в период с июня по октябрь 2020 г. с

использованием научной аппаратуры «Тритель» космического эксперимента (КЭ) «Матрешка-Р».

Методика

Дозиметр «Тритель» разработан в рамках научного сотрудничества Центра энергетических исследований Венгерской академии наук (МТА ЕК) и Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем РАН (ГНЦ РФ – ИМБП РАН). Регистрация частиц ионизирующего излучения в аппаратуре «Тритель» проводится с использованием 3 взаимно перпендикулярных телескопов полупроводниковых кремниевых детекторов (тип – CANBERRA, толщина 300 мкм, чувствительная площадь детектора 222 мм², расстояние между детекторами в телескопе 8,9 мм, геометрический фактор телескопа 5,1 см²ср). Полный угол раствора телескопа составляет 120°, таким образом, все 3 телескопа охватывают полный телесный угол. Используемый метод получил достаточно широкое распространение, как в наземных приложениях, так и в космической дозиметрии; технические характеристики дозиметра «Тритель» более полно представлены в работах [3, 15]. Наличие 3 телескопов детекторов позволяет не только исследовать динамику поглощенной дозы и ее углового распределения, но и регистрировать при этом ЛПЭ-спектры заряженных частиц космического излучения в интервале от 0,2 до ~120 кэВ/мкм, что, в свою очередь, позволяет рассчитывать коэффициенты качества и определять эквивалентную дозу.

На дисплее интерфейсного блока аппаратуры «Тритель» каждые 10 мин выводятся следующие данные (усредненные по показаниям 3 пар детекторов):

- текущие мощности поглощенной и эквивалентной дозы (мГр/ч и мЗв/ч);
- поглощенная и эквивалентная доза (мГр и мЗв), накопленная за последние календарные сутки (по мировому времени);
- поглощенная и эквивалентная доза (мГр и мЗв), накопленная с момента последнего включения аппаратуры.

На рис. 1 показан пример данных измерений, отображаемых на дисплее научной аппаратуры «Тритель». На дисплее (последовательно) отображаются данные только по 1 из 3 осей детекторов, в нашем случае – по оси, направленной в зенит, где регистрируется максимальная мощность дозы. При расчете коэффициентов качества для полной дозы используются данные измерений по всем 3 осям, охватывающих в совокупности полный телесный угол.

Как видно по данным на дисплее аппаратуры, в текущий момент 22 сентября 2020 г. в 8 ч 8 мин мирового времени мощность дозы составляла 685 мкГр/ч. Однако только по текущей величине

TRITEL-RS INTERFACE UNIT

Data	Set	About
Date/Time	2020. 09. 22. 08:08 GMT	
Actual dose rate	684.87 µGy/h	
Current day	2020.09.22. 00:00 - 08:00 GMT	
Dose:	197.88 µGy	Dose rate: 24.74 µGy/h
Dose eq.:	484.61 µSv	Dose eq. rate: 60.58 µSv/h
Previous day	2020.09.21. 00:00 - 24:00 GMT	
Dose:	495.67 µGy	Dose rate: 20.65 µGy/h
Dose eq.:	1191.38 µSv	Dose eq. rate: 49.64 µSv/h
Total	since 2020.09.15. 15:10 GMT	
Dose:	3.29 mGy	Dose rate: 20.43 µGy/h
Dose eq.:	7.85 mSv	Dose eq. rate: 48.80 µSv/h

Рис. 1. Пример данных измерений на борту РС МКС 22 сентября 2020 г.

мощности дозы, которую показывает дозиметр, нельзя сделать вывод о радиационной обстановке на борту МКС, так как текущая величина сильно зависит от географического положения станции: в центре Южно-Атлантической аномалии (ЮАА) мощность дозы приблизительно в 30 раз превышает значения вне аномалии [11]. Надежной характеристикой радиационной обстановки может служить суточная доза, измеренная на борту МКС. Так, за предыдущий день – 21 сентября 2020 г. – суточная поглощенная доза в служебном модуле (СМ) российского сегмента (РС) МКС составила $D = 496$ мкГр, в то время как эквивалентная доза за те же сутки $H = 1191$ мкЗв. Таким образом, коэффициент качества в среднем за эти сутки составил $QF = H/D = 2,4$. Это характерная для отсеков МКС доза в невозмущенные периоды при текущих параметрах орбиты и при отсутствии СПС. Доза, накопленная с момента предыдущего включения с 15 по 22 сентября 2020 г., равна 7,85 мЗв, что также свидетельствует об отсутствии возмущений радиационных условий в этот период.

Приведенный выше пример данных дисплея показывает, что у экипажа имеется возможность контролировать как работу прибора, так и радиационные условия на борту, а в случае необходимости (например, отказ штатной аппаратуры радиационного контроля) получать необходимые сведения о текущих и предшествующих радиационных условиях на МКС по отображаемым показаниям.

Результаты и обсуждение

Результаты измерений динамики поглощенной дозы, как и данные по высоте орбиты станции в

апогее и в перигее, за период с июня по октябрь 2020 г. показаны на рис. 2.

Этот период вблизи минимума цикла солнечной активности характеризуется отсутствием СПС, т.е. имели место невозмущенные радиационные условия. Средняя высота перигея орбиты МКС за период наблюдения составила 418 км, высота апогея – 438 км. При этом усредненная по 3 ортогональным направлениям регистрации заряженных частиц мощность поглощенной дозы в отсеке изменяется от 0,26 до 0,36 мГр/сут, что обусловлено изменением параметров орбиты и ориентации станции, различными траекториями пересечения области ЮАА и другими факторами. Средняя за период наблюдения поглощенная мощность дозы (в кремнии) составила $0,29 \pm 0,02$ мГр/сут.

На рис. 2 хорошо прослеживается тенденция к увеличению средней мощности поглощенной дозы при сравнении периода измерений в июне-июле 2020 г. ($0,275 \pm 0,005$ мГр/сут) и в августе-сентябре 2020 г. ($0,290 \pm 0,005$ мГр/сут). Одновременно при сравнении этих периодов отмечается и рост средней высоты полета МКС в апогее и перигее на ~1,5 км, приводящий к увеличению вклада в полную дозу от протонов РПЗ. В октябре 2020 г. при снижении средней высоты полета МКС заметно и снижение средней мощности дозы. Полученные результаты хорошо согласуются с данными измерений поглощенной дозы, проводимыми штатной аппаратурой РС МКС, с учетом текущей высоты орбиты станции и фазы цикла солнечной активности [1].

Значения средней мощности поглощенной дозы имеют относительно малую дисперсию, однако имеются и отдельные редкие более высокие значения, выходящие за пределы 95%-ного доверительного интервала ($\pm 2 \sigma$). Анализ подобных отклонений от средней мощности дозы может потребовать привлечения данных по ориентации станции, наличию/отсутствию дополнительно пристыкованных к МКС модулей и т.п. и выходит за рамки данной статьи, посвященной преимущественно представлению данных по динамике коэффициентов качества.

В дополнение к показателям штатной аппаратуры дозиметр «Тритель» позволил получить и динамику среднесуточных коэффициентов качества космического излучения. При этом временное разрешение измерений позволило провести разделение данных, полученных в ЮАА и преимущественно

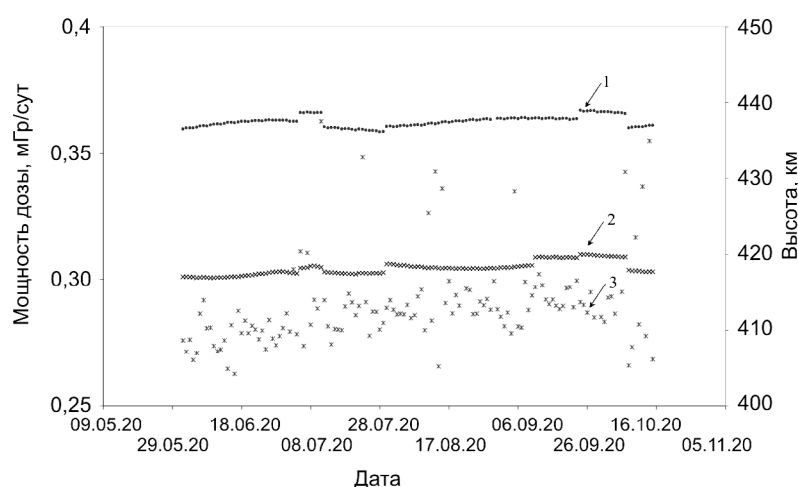


Рис. 2. Высота орбиты в апогее (1) и перигее (2) и данные измерений динамики поглощенной дозы в кремнии (3) за период с июня по октябрь 2020 г., усредненные по 3 ортогональным направлениям регистрации заряженных частиц

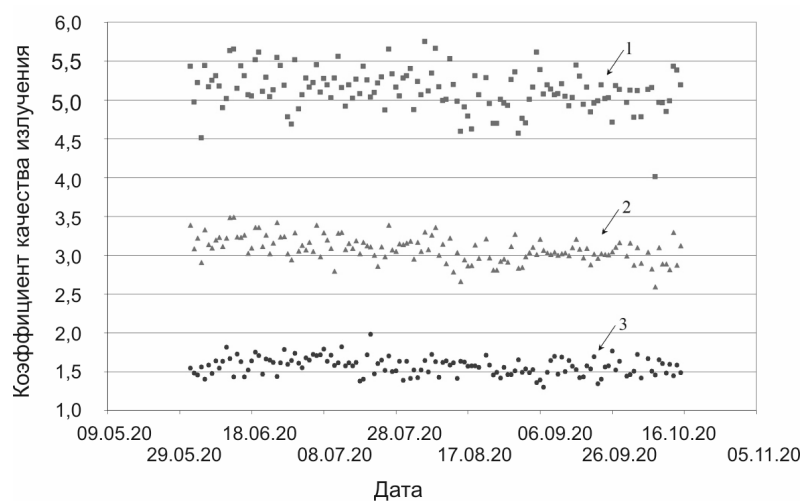


Рис. 3. Динамика среднесуточных коэффициентов качества космического излучения для полной дозы и отдельно для дозы от РПЗ и от ГЛ: 1 – QF(ГЛ); 2 – QF для полной дозы; 3 – QF(РПЗ)

обусловленных протонами РПЗ, и вне ЮАА, где основной вклад в дозу обусловлен ГЛ. Методика разделения вклада ГЛ и РПЗ применительно к данным штатного дозиметра ДБ-8 описана в работе [1]. На рис. 3 показана динамика среднесуточных коэффициентов качества космического излучения для полной дозы и отдельно для дозы, обусловленной вкладом РПЗ и ГЛ, данные усреднены по 3 ортогональным направлениям регистрации заряженных частиц. Средние за период наблюдения коэффициенты качества составили: для полной дозы $QF = 3,05 \pm 0,16$, для дозы от РПЗ $QF(РПЗ) = 1,6 \pm 0,1$ и для дозы от ГЛ $QF(ГЛ) = 5,1 \pm 0,3$. Более высокие

коэффициенты качества ГЛ по сравнению с РПЗ обусловлены вкладом тяжелых заряженных частиц ГЛ, имеющих высокие ЛПЭ, по сравнению с вкладом низко ионизирующих протонов РПЗ.

Полученные результаты по коэффициентам качества хорошо согласуются с данными измерений, проведенными в аналогичных условиях полета на станции «Мир» и МКС другой аппаратурой. Так, по измерениям пропорционального счетчика «Цирцея» [16, 17] в апреле-марте 1989 г. на станции «Мир» средний коэффициент качества составил $QF = 1,9$; по данным тканезквивалентного пропорционального счетчика НАСА [18, 19] для периода минимума солнечной активности был получен $QF = 2,61$ для полной дозы, $QF(РПЗ) = 1,94$ и $QF(ГЛ) = 3,24$. По результатам интегрального метода с использованием данных термолюминесцентных и твердотельных трековых детекторов коэффициент качества для полной дозы на поверхности и в глубине шарового тканезквивалентного фантома в РС МКС варьировал в пределах от 2,0 до 3,2 [2], что связано с различным соотношением вклада в полную дозу РПЗ и ГЛ, с учетом экранирования фантомом. При измерениях на орбите Марса телескопом полупроводниковых детекторов «Люлин-МО» $QF(ГЛ)$ составил $4,3 \pm 0,3$ [20], при этом надо отметить, что защищенность прибора «Люлин-МО» была ниже, чем в отсеке СМ РС МКС, где располагался дозиметр «Тритель». Наблюдаемые относительно высокие значения $QF(ГЛ)$ могут быть связаны с используемой широкой апертурой телескопа детекторов (120° в нашем случае), что может приводить к завышенным значениям регистрируемой линейной передачи энергии частицы при косых падениях. Этот эффект может быть учтен при дальнейшем углубленном анализе данных, но требует задания угловых распределений падающего излучения.

Измеряемые в эксперименте с научной аппаратурой «Тритель» дозовые величины после пересчета от поглощенной дозы в кремнии к дозе в воде (этот коэффициент принят равным $k = 1,27$ [21]) можно рассматривать как оценку дозовой нагрузки на поверхности тела космонавта. Для перехода от доз на поверхности тела к дозам на критические органы космонавта необходимо использовать понижающие коэффициенты, основанные на результатах измерений с использованием тканезквивалентных фантомов [2]. С учетом среднего QF среднесуточная эквивалентная доза (на кожные покровы тела космонавта) за рассматриваемый период составила $\langle H \rangle = \langle D_{\text{вода}} \rangle \cdot \langle QF \rangle = 1,1 \pm 0,1$ мЗв/сут, что в пересчете на год составит 0,4 Зв и, хотя и не превысит допустимые нормативы [5, 6] с учетом дополнительного уменьшения дозовой нагрузки при пересчете на кроветворные органы, но свидетельствует о необходимости более точного контроля индивидуальных доз космонавтов,

принимая во внимание коэффициенты качества космического излучения.

Необходимо отметить, что дополнительное вклад в дозовую нагрузку вносят также потоки вторичных нейтронов высоких энергий. Этот вклад по данным пузырьковых детекторов КЭ «Матрешка-Р» оценивается до 30 % от полной дозы заряженных частиц в зависимости от защищенности отсека [22–25], что также требует учета при контроле дозовых нагрузок на космонавтов.

Выводы

1. Дозиметр «Тритель» представляется перспективной разработкой для дозиметрии космических излучений. Он может рассматриваться как прототип штатной бортовой показывающей аппаратуры нового поколения, проводящей с хорошим временным разрешением и высокой чувствительностью непрерывные измерения поглощенной и эквивалентной дозы по 3 взаимно перпендикулярным осям.

2. Полученные экспериментальные данные о динамике мощности дозы позволяют выделить вклад РПЗ и галактического космического излучения в полную суточную дозу облучения. Среднесуточные коэффициенты качества составили: $3,05 \pm 0,16$ для полной дозы, $1,6 \pm 0,1$ для РПЗ и $5,1 \pm 0,3$ для галактического космического излучения. Средняя за период наблюдения мощность поглощенной дозы (в кремнии) составила $0,29 \pm 0,02$ мГр/сут.

3. При определении индивидуальных доз космонавтов по данным бортовых штатных дозиметров необходимо учитывать различие в коэффициентах качества в отсеках станции, определяемое уровнем их защищенности, а также привлекать данные измерений с использованием фантомов для перехода от доз, измеряемых на стенке отсека или на поверхности тела космонавта, к нормируемым дозовым величинам на критические органы. Отдельного рассмотрения требует задача мониторинга дозы нейтронов, которая также не решается современными штатными средствами на российском сегменте МКС.

Данная работа выполнена в рамках базовой НИР РАН № 65.2.

Работа Центра энергетических исследований выполнена при поддержке правительства Венгрии, контракт № ККМ 23611/2020/Adm и постановление правительства Венгрии 1569/2021 (VIII./9.).

Список литературы

1. Лишнеvский А.Э., Панасюк М.И., Бенгин В.В. и др. Вариации радиационной обстановки на МКС в 2008 году // Косм. исследования. 2010. Т. 48. № 3. С. 212–217.

1. Lishnevskii A.E., Panasyuk M.I., Benghin V.V. et al. Radiation environment variations aboard the ISS in 2008 // Kosmicheskie issledovaniya. 2010. V. 48. № 3. P. 212–217.
2. Jadrníková I., Brabcová K., Mrázová Z. et al. Dose characteristics and LET spectra on and inside the spherical phantom onboard of ISS // Radiat. Measurements. 2010. V. 45. P. 1536–1540.
3. Лишнеvский А.Э., Иванова О.А., Хирн А. и др. Дозиметр «Тритель» в составе космического эксперимента «Матрешка-Р»: новые возможности для контроля радиационных условий на борту Российского сегмента Международной космической станции // Приборы. 2020. № 12 (246) С. 14–21.
4. Lishnevskii A.E., Ivanova O.A., Hirn A. et al. TRITEL dosimeter as an instrument of space experiment Matroshka-R. New possibilities for radiation environment monitoring aboard the International Space Station Russian segment // Pribory. 2020. № 12 (246) P. 14–21.
5. ГОСТ 25645.215-85. Нормы безопасности при продолжительности полетов до 3 лет. М., 1986.
6. GOST 25645.215-85. Safety limits for flights up to 3 years. Moscow, 1986.
7. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ООКОКП-2004): Методические указания МУ 2.6.1.44-03-2004, М., 2004.
8. Limits of cosmonauts' irradiation for low Earth orbit space flights: Methodical instructions MI 2.6.1.44-03. Moscow, 2004.
9. Методические рекомендации МР ФМБА 17.01-2021. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах. (ООКОКП-2021). Издание официальное. М., 2021.
10. Methodical recommendations MR 17.01-2021. Limits of cosmonauts' irradiation for low Earth orbit space flights. Official edition. Moscow, 2021.
11. ICRP Publication 60. 1990. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, 1991.
12. Norbury J.W., Battistoni G., Besuglow J. et al. Are further cross section measurements necessary for space radiation protection or ion therapy applications? Helium projectiles // Front. in Physics. 2020. V. 8. e565954. DOI:10.3389/fphy.2020.565954.
13. Зиль М.В., Коломенский А.В., Петров В.М. Ослабление дозы солнечных космических лучей геомагнитным полем // Косм. исследования. 1986. Т. 24. № 6. С. 944–947.
14. Zil M.V., Kolomensky A.V., Petrov V.M. Decreasing of solar cosmic ray dose by geomagnetic field // Kosmicheskie issledovaniya. 1986. V. 24. № 6. P. 944–947.
15. Мирошниченко Л.И., Петров В.М. Динамика радиационных условий в космосе. М., 1985.
16. Miroshnichenko L.I., Petrov V.M. Dynamics of radiation environment in space. Moscow, 1985.
17. Модель космоса. М., 2007. Т. 1. С. 642–667.
18. Space model. Moscow, 2007. V. 1. P. 642–667.
19. Restier-Verlet J., El-Nachef L., Ferlazzo M. et al. Radiation on earth or in space: what does it change? // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. e3739.
20. Seedhouse E. Space Radiation and Astronaut Safety. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
21. Durante M., Cucinotta F. Physical basis of radiation protection in space travel // Rev. of Modern Physics. 2011. V. 83. P. 1245–1281.
22. Zarbori B., Hirn A. TriTel 3 dimensional space dosimetric telescope in the European student Earth orbiter project of ESA // Acta Astronaut. 2012. V. 71. P. 20–31.
23. Nguyen V.D., Luccioni C., Parmentier N. Average quality factor and dose equivalent meter based on microdosimetry techniques // Radiat. Protection Dosimetry. 1985. V. 10. № 1–4. P. 277–282.
24. Bouisset P., Nguyen V.D., Akatov Y.A. et al. Quality factor and dose equivalent investigations aboard the Soviet space station Mir // Adv. in Space Res. 1992. V. 12. Is. 2–3. P. 363–367.
25. Badhwar G.D., Braby L.A., Cucinotta F.A., Atwell W. Dose rate, dose-equivalent rate and quality factor in SLS-1 // Nucl. Tracks Radiat. Meas. 1992. V. 20. P. 447–451.
26. Badhwar G.D., Atwell W., Cash B. et al. Radiation environment on the Mir orbital station during solar minimum // Adv. Space Res. 1998. V. 22. № 4. P. 501–510.
27. Semkova J., Koleva R., Benghin V. et al. Charged particles radiation measurements with Liulin-MO dosimeter of FRENDO instrument aboard ExoMars Trace Gas Orbiter during the transit and in high elliptic Mars orbit // Icarus 303. 2018. P. 53–66.
28. ICRU (1993). International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 49, Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles.
29. Ing H., Mortimer A. Space radiation dosimetry using bubble detectors // Adv. in Space Res. 1994. V. 14. № 10. P. 73–76.
30. Lyagushin V.I., Dudkin V.E., Potapov Yu.V., Sevastianov V.D. Russian measurements of neutron energy spectra in the Mir orbital station // Radiat. Measurements. 2001. V. 33. P. 313–319.
31. Benton E.R., Benton E.V., Frank A.L. Neutron dosimetry in low-earth orbit using passive detectors // Radiat. Measurements. 2011. V. 33. P. 255–263.
32. Samy El-Jaby S., Tomi L., Sihver L. et al. Method for the prediction of the effective dose equivalent to the crew of the International Space Station // Adv. in Space Res. 2014. V. 53. P. 810–817.

Поступила 02.06.2022

MONITORING RADIATION LOADS AND QUALITY FACTOR OF IONIZING SPACE RADIATION IN THE ISS SERVICE MODULE WITH THE USE OF RESEARCH EQUIPMENT «TRITEL»

**Lishnevskii A.E.¹, Ivanova O.A.¹,
Inozemtsev K.O.¹, Hirn A.², Apáthy I.²,
Zabori B.², Csoke A.²,
Deme S.², Pazmandi T.², Szanto P.²,
Kartashov D.A.¹, Tolochek R.V.¹, Kartsev I.S.¹,
Shurshakov V.A.¹**

¹Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, Moscow

²Centre for Energy Research, Budapest, Hungary

The paper reports the results of measuring absorbed doses and quality factor of ionizing space radiation in

the ISS Service module in June-October of 2020 with the use of dosimeter Tritel as part of space experiment Matreshka-R. Mean dose rate over the period amounted to 0.38 ± 0.03 mGy/d. Experimental data on the dose rate dynamics allow to set aside contributions of Earth's radiation belts and galactic cosmic radiation in the total daily dose. The daily average quality factors made up 3.05 ± 0.16 for total dose, 1.6 ± 0.1 for Earth's radiation belts and 5.1 ± 0.3 for galactic space radiation.

Key words: space experiment Matreshka-R, radiation safety, detectors' telescope, quality factor.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 89–94.

УДК 629.7.048

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ МНОГОКРИТЕРИАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ КОСМИЧЕСКОГО АППАРАТА ДЛЯ ПОЛЕТА В ДАЛЬНИЙ КОСМОС

Кудрявцева Н.С., Сорокин А.Е.

Московский авиационный институт (Национальный исследовательский университет)

E-mail: kudryavtsevs@mail.ru

Проведен предварительный многокритериальный анализ структуры физико-химической системы жизнеобеспечения (СЖО) космического аппарата (КА) для 1000-суточного полета 4 членов экипажа с орбиты Земли до орбиты Марса и обратно по показателям надежности, суммарной эквивалентной массы, установочных массы и объема и комбинированных затрат на разработку и испытания на надежность СЖО. Рассмотрены 4 типовые альтернативные варианта СЖО: СЖО на основе запасов веществ, комбинированная СЖО, частично замкнутая и максимально замкнутая СЖО для 2 случаев: все отказы в СЖО являются независимыми отказами и с учетом отказов по общим причинам.

Первоначально предлагается обеспечить требуемый уровень надежности комплексным подходом, включающим введение запасов веществ, конструкторско-производственную доработку агрегатов и элементов систем и раздельное ненагруженное резервирование жизненно важных подсистем регенерации. Затем проводится неформальный анализ альтернативных вариантов СЖО при рациональных значениях 4 других показателей качества.

Установлено, что для межпланетных полетов продолжительностью 1000 сут не выгодны простые, надежные и дешевые СЖО на основе запасов веществ и комбинированная СЖО, так как их установочные массы превышают допустимый уровень в 5 и 2 раза соответственно. Также невыгодной является максимально замкнутая СЖО, комбинированные затраты на разработку и испытания на надежность которой имеют неприемлемо высокие значения. В итоге предпочтение по 5 показателям качества отдается частично замкнутой СЖО, но с требованием увеличить удельную массу, отводимую под СЖО на КА, с 0,15 до 0,28.

Ключевые слова: система жизнеобеспечения, вероятность потери экипажа, суммарная эквивалентная масса, установочные масса и объем, комбинированные затраты, отказы по общей причине.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 4. С. 95–101.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-4-95-101

Выбор структуры системы жизнеобеспечения космического аппарата (КА) для долговременного

автономного межпланетного полета заключается в анализе оптимального сочетания показателей надежности, суммарной эквивалентной массы, установочных массы и объема системы, стоимости и времени разработки, технической готовности, радиационной защиты и других показателей качества системы, которые наилучшим образом обеспечивают заданный сценарий экспедиции. В отечественной литературе сравнительный анализ вариантов систем жизнеобеспечения (СЖО) для межпланетных и орбитальных полетов традиционно основан на показателях суммарной эквивалентной массы и установочных массы и объема системы [1–4].

В ряде публикаций на базе характеристик подсистем регенерации СЖО, разработанных в США и используемых на МКС, представлены результаты оптимизации структуры СЖО по показателям надежности и суммарной эквивалентной массы [5–7], показателям надежности и стоимости разработки [6, 8, 9], показателям степени замкнутости и установочной массы системы [10, 11]. В работах [12, 13] предложены различные способы формирования критерия оптимизации структуры и параметров СЖО по 8 показателям качества системы на основе оценивания каждого показателя по балльной шкале и их свертки в один агрегированный критерий. В работе [13] проведен многокритериальный анализ структуры СЖО для гипотетического межпланетного корабля с экипажем до 100 человек, представленного компанией SpaceX.

В данной работе ставится и решается задача многокритериального анализа возможных структур СЖО для российского проекта межпланетного орбитального корабля (МОК) [14] для полета 4 человек сроком на 1000 сут с орбиты Земли до орбиты Марса и обратно. Проведенное исследование представляет собой первоначальную попытку сравнить альтернативные варианты СЖО в условиях множества упрощений и неопределенностей. Поэтому результаты анализа могут представлять интерес для этапа предпроектных исследований, когда принимаются концептуальные решения по выбору варианта и структуры СЖО.

В качестве альтернативных рассматриваются 4 типовые варианта физико-химических СЖО: система на основе запасов веществ; комбинированная, частично и максимально замкнутые системы [15, 16] с различной степенью замкнутости на базе характеристик подсистем регенерации, применяемых на российском модуле МКС и перспективных, разрабатываемых в РФ. Анализ проводился по 5 показателям качества: надежность, суммарная эквивалентная масса, установочная масса, установочный объем, комбинированная стоимость разработки с учетом затрат на испытания на надежность. Как правило, при многокритериальной оптимизации космических систем в качестве главного критерия выбирается критерий надежности, под которым понимается критерий максимальной вероятности благополучного возвращения экипажа на Землю после проведения всех этапов работ [14, 17, 18]. Учитывая, что достижение требуемого уровня по этому критерию находится на пределе возможностей космической техники для полета человека на Марс, в данной работе проводился неформальный анализ альтернативных вариантов СЖО, обеспечивающих заданный уровень надежности, при рациональных значениях 4 других показателей качества. Такой подход позволяет исключить варианты СЖО, которые являются заведомо плохими, и оценить возможность разработать СЖО на базе подсистем регенерации для орбитальных станций на этапе системных предпроектных исследований по обоснованию проекта МОК для полета на Марс.

Обеспечение надежности типовых вариантов СЖО

Одинаковыми для всех рассматриваемых вариантов СЖО являются следующие системы: система вентиляции и регулирования давления; аварийный запас кислорода на наддув гермоотсека на случай потери им всей атмосферы; система очистки атмосферы от микропримесей; оборудование для хранения азота; блок приготовления пищи; система санитарно-гигиенического обеспечения, кроме ассенизационно-санитарного устройства со сбором отходов (АСУ). СЖО на основе запасов веществ включает блок сбора конденсата атмосферной влаги; запасы кислорода в баллонах под давлением, воды в емкостях, обезвоженных продуктов питания в упаковках (ПП), поглотителя двуокиси углерода в емкостях; емкости-сборники конденсата атмосферной влаги, урины и твердых отходов; АСУ.

Комбинированная СЖО включает подсистему сбора и регенерации воды из конденсата атмосферной влаги с колонками (СРВ-К); подсистему сбора и концентрации двуокиси углерода (СКУГ); подсистему регенерации санитарно-гигиенической воды с колонками (СРВ-СГ); запасы кислорода в баллонах под давлением, воды в емкостях, ПП; емкости-сборники урины и твердых отходов; АСУ.

Частично замкнутая СЖО включает подсистемы: СРВ-К, СКУГ, СРВ-СГ, подсистему регенерации воды из урины с колонками (СРВ-У), подсистему генерации кислорода на основе электролиза воды, подсистему переработки двуокиси углерода в реакторе Сабатье; запасов воды в емкостях и ПП; емкости-сборники твердых отходов; АСУ.

Максимально замкнутая СЖО включает подсистемы: СРВ-К, СКУГ, СРВ-У, СРВ-СГ, подсистему частичной генерации кислорода на основе электролиза воды, подсистему переработки двуокиси углерода на основе электролиза на оксид углерода и кислород, подсистему переработки оксида углерода в двуокись углерода и углерод в реакторе Бодуара; запасов воды в емкостях и ПП; емкости-сборники твердых отходов; АСУ.

Под надежностью СЖО понимается вероятность потери экипажа по причине отказов СЖО, приводящих к отсутствию кислорода в течение нескольких минут, отсутствию питьевой воды и прекращению очистки гермообъема от углекислого газа в течение 2-3 дней и отсутствию продуктов питания в течение 1-2 мес, без учета вероятности фатальных ошибок экипажа и вероятности отказа других бортовых систем.

Вероятность потери экипажа для всей экспедиции обычно задается на уровне 0,001–0,01. Тогда вероятность потери экипажа по причине отказов в бортовых системах и в том числе, в СЖО должна быть на порядок меньше и изменяться в диапазоне 0,0001–0,001 [9, 19, 20]. Принимаем, что требуемая вероятность отказов в СЖО, приводящих к потере экипажа, должна быть на заданном приемлемом уровне $F_m \leq 0,001$ на все время экспедиции $T = 1000$ сут.

Сначала предполагаем, что все отказы в СЖО независимые и надежность подсистем и блоков СЖО подчиняется экспоненциальному закону для вероятности безотказной работы. Расчеты показывают, что при значениях интенсивностей отказов подсистем и блоков СЖО, соответствующих эксплуатационным данным с МКС, с вероятностью, равной единице, комбинированная СЖО откажет примерно через 180 сут, частично замкнутая СЖО – через 73 сут, максимально замкнутая СЖО – через 60 сут [21]. Даже вероятность отказа СЖО на основе запасов веществ за 1000 сут полета превысит значение 0,03, хотя интенсивности отказов баллонов, емкостей и упаковок имеют значения порядка 10^{-7} – 10^{-5} [отк/сут].

Повышение надежности сложной системы, в том числе СЖО, может быть проведено 3 подходами [22, 23]:

- 1) повышением надежности исходной системы путем ее доработки конструкторско-производственными способами;
- 2) применением резервирования (общего, раздельного и поэлементного);
- 3) совместным применением обоих подходов.

В работах [24, 25] показано, что доработка и повышение надежности исходных вариантов регенерационных СЖО до требуемого уровня нецелесообразны, так как требуют чрезмерно больших материальных и временных затрат. Поэтому воспользуемся совместным применением обоих подходов в следующей реализации [21, 24]:

1. Вводится 10%-ный запас баллонов с кислородом, емкостей с водой и упаковок для ПП для всех 4 вариантов СЖО и 10%-ный запас емкостей для поглотителя углекислого газа для СЖО на основе запасов веществ.

2. Уменьшение интенсивности отказов на порядок для 3 регенерационных СЖО достигается введением запасных заменяемых блоков, что увеличивает массогабаритные характеристики СЖО примерно на 50 %.

3. Для жизненно важных подсистем регенерации, отказ которых приводит к потере экипажа, вводится раздельное ненагруженное резервирование с кратностью, равной 4, для комбинированной СЖО и с кратностью 5 для частично и максимально замкнутых СЖО.

Таким образом, обеспечивается требуемый уровень надежности всех 4 вариантов СЖО при рациональных массогабаритных и стоимостных характеристиках.

Данные результаты получены при условии, что все отказы в СЖО являются независимыми отказами. При функционировании СЖО во время полета возможны отказы и по общей причине (ООП) [26, 27]. В этом случае обеспечить требуемый уровень надежности регенерационных СЖО возможно только с помощью раздельного диверсного ненагруженного резервирования жизненно важных подсистем регенерации с той же кратностью резервирования, что приводит к значительному увеличению комбинированных затрат на разработку и испытания СЖО на надежность [28].

Массоэнергетические, габаритные и стоимостные показатели качества СЖО

Проведем оценку суммарной эквивалентной массы, установочных массы и объема и комбинированных затрат на разработку и испытания на надежность 4 вариантов СЖО, у которых вероятность отказа доведена предложенным способом до требуемого уровня $F_m \leq 0,001$ на время $T = 1000$ сут для случая только независимых отказов и в случае учета ООП.

Суммарная эквивалентная масса EMS_i i -го варианта СЖО выражается в виде [21]

$$EMS_i = 1,5(M_{oi}^{nres} + M_{oi}^{res} n_i) + 1,1m_i t + a_v 1,5(V_{oi}^{nres} + V_{oi}^{res} n_i) + a_v 1,1v_i t + a_N N_{Epi} + a_Q Q_{TCSI}, \text{ кг/чел}, \quad (1)$$

где M_{oi}^{nres} , V_{oi}^{nres} – не зависящие от времени полета t масса и объем подсистем регенерации, не являющихся жизненно важными для экипажа; M_{oi}^{res} , V_{oi}^{res} – не зависящие от времени полета t масса и объем подсистем регенерации, являющихся жизненно важными для экипажа; m_i , v_i – суммарные масса и объем расходуемых запасов веществ, элементов и блоков на жизнеобеспечение одного человека в сутки; n_i – кратность резервирования жизненно важных подсистем регенерации i -го варианта СЖО; N_{Epi} Вт/чел – среднесуточная мощность потребления электроэнергии на 1 человека; Q_{TCSI} Вт/чел – среднесуточная тепловая мощность, выделяемая в СЖО на 1 человека, включая тепловыделение самого человека; a_v кг/м³ – удельная масса гермомодуля, в котором размещена СЖО; a_N , a_Q кг/Вт – удельная масса энергоустановки (ЭУ) и системы терморегулирования (СТР) с учетом эквивалентной массы гермомодуля, требуемой на их размещение в КА; $i=1, 2, 3, 4$ – относятся к СЖО на основе запасов веществ, комбинированной, частично и максимально замкнутых СЖО соответственно.

Расчеты показывают, что суммарный вклад эквивалентных масс ЭУ и СТР в EMS_i не превышает 2 % [21] и ими можно пренебречь на этапе предварительного анализа.

Из формулы (1) получаем выражения для установочных массы M_{Li} и объема V_{Li} i -го варианта СЖО на время полета $T = 1000$ сут

$$M_{Li} = 1,5(M_{oi}^{nres} + M_{oi}^{res} n_i) + 1100m_i, \text{ кг/чел}, \quad (2)$$

$$V_{Li} = 1,5(V_{oi}^{nres} + V_{oi}^{res} n_i) + 1100v_i, \text{ м}^3/\text{чел}. \quad (3)$$

Комбинированные затраты учитывают затраты на разработку и испытания на надежность СЖО. Разработка включает проектирование, изготовление, испытания и производство СЖО и необходимых для этого технических средств. Испытания на надежность СЖО выделены отдельно, так как на 1000-суточный срок безотказного функционирования требуют неосуществимо больших материальных и временных затрат. Поэтому затраты на испытания на надежность СЖО рассчитываются для упрощенной методики испытаний [8, 28]. Тогда комбинированные затраты из расчета на 1 члена экипажа для i -го варианта СЖО при учете отказов только по независимым причинам $(C_{\Sigma i})^{(IN)}$ и с учетом ООП $(C_{\Sigma i})^{(CCF)}$ выражаются в виде [28]

$$(C_{\Sigma i})^{(IN)} = (n_i + M_i) C_{0i}; i=1, 2, 3, 4; \quad (4)$$

$$(C_{\Sigma i})^{(CCF)} = (n_i + M_i n_i) C_{0i}; i=1, 2, 3, 4; \quad (5)$$

где M_i – требуемое число СЖО i -го варианта для проведения испытаний на надежность; C_{0i} – стоимость разработки i -го исходного варианта СЖО без учета резервных подсистем регенерации.

Для предварительной оценки C_{0i} воспользуемся аналого-сопоставительным методом, применяем для прогнозирования трудоемкости и стоимости перспективных изделий ракетно-космической техники при малом количестве аналогов [29]. Вводятся следующие допущения:

1. Не учитывается стоимость разработки расходных материалов и емкостей для их хранения, а также стоимость не жизненно важных подсистем регенерации.

2. Стоимость разработки одной жизненно важной подсистемы регенерации из расчета на 1 члена экипажа с учетом сложности разработки выражается зависимостью

$$C_R \cdot (1,57)^D, \tag{6}$$

где D – поправочный коэффициент на сложность [25]: $D = 0$ при среднем уровне сложности, $D = 2,5$ при высоком уровне сложности, $D = -2,5$ при низком уровне сложности, C_R – стоимость разработки при среднем уровне сложности.

3. Для i -го варианта СЖО среди m_i жизненно важных подсистем m_{i1} – число уже разработанных подсистем при $D = 0$; m_{i2} – число новых разрабатываемых подсистем при $D = 2,5$. Тогда $m_i = m_{i1} + m_{i2}$, $i = 1, \dots, 4$.

4. Стоимости разработки диверсных резервных подсистем регенерации i -го варианта СЖО принимаются одинаковыми, что дает нижнюю границу в оценке затрат и логично на этапе предпроектных исследований.

Тогда стоимость разработки исходных вариантов регенерационных СЖО имеет вид

$$C_{0i} = m_{i1}C_R + m_{i2}C_R(1,57)^D; D = 2,5; i = 2,3,4; \tag{7}$$

и принимаем, что $C_{01} = C_R(1,57)^D; D = -2,5$.

*Результаты предварительного
многокритериального анализа структуры СЖО*

Предварительно определяем верхние границы для значений показателей суммарной эквивалентной массы, установочных массы и объема систем, учитывая, что СЖО предполагается использовать на МОК, размеры которого и компоновки обитаемых жилого и складского модулей приведены в работе [14]. Удельные значения массы и объема, отводимые под комплекс систем обеспечения жизнедеятельности космонавта (КСОЖ) на МОК, принимаем равными 0,13–0,15 на основе статистических зависимостей для орбитальных станций [20, 30]. Тогда допустимые максимальные значения массы, объема и суммарной эквивалентной массы СЖО на МОК приближенно равны 1,68 т/чел; 7 м³/чел.; 2,9 т/чел соответственно с учетом массы и объема, занимаемых системой медицинского обеспечения космонавта и других систем, сходящих в КСОЖ и располагаемых в обитаемых модулях МОК [31].

Далее проводим оценку рассматриваемых показателей качества 4 вариантов СЖО, для которых требуемый уровень вероятности потери экипажа $F_i \leq 0,001$ на 1000 сут полета обеспечивается с помощью предложенного подхода. Расчеты проводятся по формулам (1)–(7) со значениями параметров, приведенных в таблице, с учетом добавления массы и объема подсистем и оборудования, одинаковых для всех вариантов СЖО.

Расчеты показывают, что СЖО на основе запасов веществ имеет показатели качества $EMS_1 = 15,5$ т/чел; $M_{L1} = 12,7$ т/чел; $V_{L1} = 12,7$ м³/чел, превышающие граничные значения для МОК в 5–6 раз, и поэтому этот вариант СЖО в дальнейшем анализе не учитывается.

Результаты оценки показателей качества для 3 вариантов регенерационных СЖО приведены на рис. 1 и 2. Показано, что показатели установочной и суммарной эквивалентной массы всех 3 вариантов СЖО превышают максимальные граничные значения для МОК. Для того чтобы установить эти системы на МОК, надо увеличить удельную массу, отводимую под КСОЖ на МОК с 0,15 до 0,445 для

Таблица

Значения параметров для расчета показателей качества типовых вариантов СЖО

№	Варианты СЖО	m_i	n_i	M_i	m_{i1}	m_{i2}
1	СЖО на основе запасов веществ	0	1	0	0	0
2	Комбинированная СЖО	2	4	2	2	0
3	Частично замкнутая СЖО	5	5	1	4	1
4	Максимально замкнутая СЖО	6	5	1	4	2

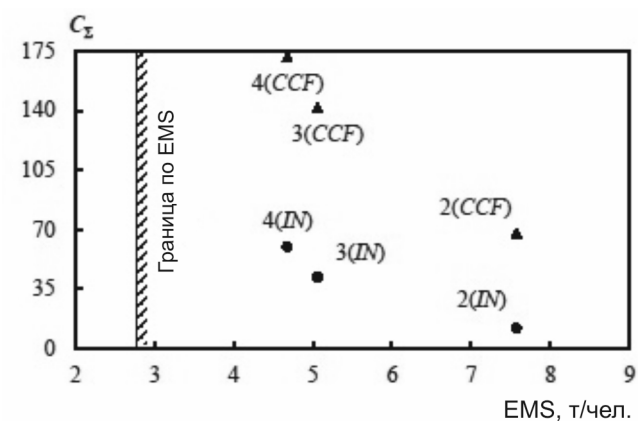


Рис. 1. Значения показателей суммарной эквивалентной массы и комбинированных затрат для 3 вариантов регенерационных СЖО: 2(IN), 3(IN), 4(IN) – для комбинированной СЖО, частично замкнутой и максимально замкнутой СЖО при учете только независимых отказов; 2(CCF), 3(CCF), 4(CCF) – для комбинированной СЖО, частично замкнутой и максимально замкнутой СЖО с учетом отказов по общей причине

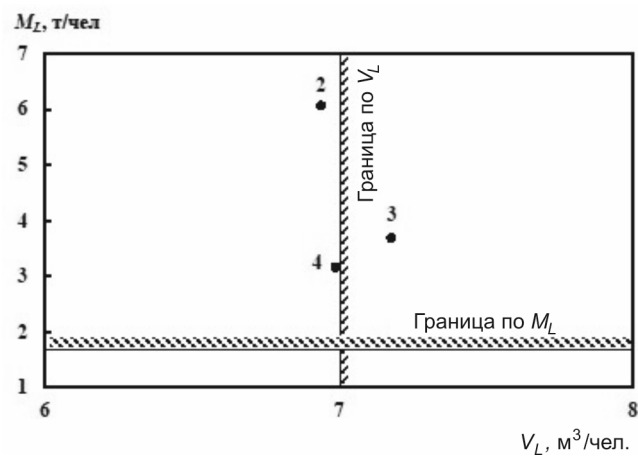


Рис. 2. Значения показателей установочных массы и объема для 3 вариантов регенерационных СЖО: 2, 3, 4 – для комбинированной СЖО, частично замкнутой и максимально замкнутой СЖО

комбинированной СЖО, до 0,274 – для частично замкнутой СЖО и до 0,25 – для максимально замкнутой СЖО. При этом комбинированная СЖО имеет наихудшие показатели и поэтому из дальнейшего рассмотрения исключается.

Далее частично и максимально замкнутые СЖО сравниваем по показателю комбинированных затрат. Для максимально замкнутой СЖО они наиболее высокие и при учете отказов по общим причинам примерно равны 172 стоимостям разработки одной типовой подсистемы регенерации C_R со средней массой 25 кг/чел. Учитывая, что в NASA удельная

стоимость разработки СЖО для МКС оценивается в 10^5 долл./кг чел. [25], доля заработной платы в стоимости разработки превышает 50 % [29], а средняя зарплата в NASA примерно в 10 раз выше, чем в Роскосмосе, ожидаемые комбинированные затраты на максимально замкнутую СЖО равны 10,32 млрд руб./чел. При наличии на МОК 4 членов экипажа эти затраты составят 10 % бюджета на финансирование государственной программы «Космическая деятельность России» на 2021 г.

В результате наиболее приемлемой по 5 показателям качества является частично замкнутая СЖО. Проведенный анализ доказывает, что для автономных межпланетных полетов продолжительностью 1000 сут невыгодны как более простые, надежные и дешевые системы с запасами и резервированием, так и системы с максимально возможной степенью замкнутости и большой кратностью резервирования.

Выводы

1. Проведен предварительный многокритериальный анализ возможных структур 4 типовых вариантов СЖО для российского проекта МОК с экипажем из 4 человек для полета на Марс продолжительностью 1000 сут по показателям надежности, суммарной эквивалентной массы, установочных массы и объема и комбинированных затрат на разработку и испытания СЖО.

2. Требуемый уровень надежности, под которым понимается вероятность потери экипажа по причине отказов в СЖО, предлагается обеспечить комплексным подходом, включающим введение 10%-ному запасов веществ, частичную доработку агрегатов и элементов систем, приводящую к снижению частоты отказов СЖО в 10 раз, и раздельное ненагруженное резервирование жизненно важных подсистем регенерации при наличии только независимых отказов и раздельное ненагруженное диверсное резервирование при учете отказов по общей причине с кратностью, равной 4, для комбинированной СЖО и с кратностью, равной 5, для частично и максимально замкнутых СЖО.

3. Расчеты показали, что СЖО на основе запасов веществ имеет показатели суммарной эквивалентной массы и установочной массы, превышающие допустимые значения для МОК в 5,4–7,6 раза, а у комбинированной СЖО аналогичные показатели превышают допустимые значения в 2,6–3,6 раза. При сравнении частично и максимально замкнутых СЖО предпочтение отдается частично замкнутой СЖО, так как комбинированные затраты на ее разработку и испытания на надежность ниже на 20 % аналогичных затрат на максимально замкнутую СЖО.

4. Предложенный подход для проведения предварительного многокритериального анализа структуры

СЖО может применяться на этапе предпроектных исследований для различных типов КА и программ пилотируемых экспедиций за орбиту Земли – Луны.

Список литературы

1. Бобе Л.С., Гаврилов Л.И., Курмазенко Э.А. Перспективы развития регенерационных систем жизнеобеспечения для длительных пилотируемых космических полетов: Предварительный анализ // Вестник Московского авиационного института. 2008. Т. 15. № 1. С. 17–24.
2. 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.
3. Гаврилов Л.И., Курмазенко Э.А., Томашпольский М.Ю. и др. Перспективы создания регенерационных систем обеспечения газового состава для межпланетных полетов // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 6–1. С. 67–69.
4. Романов С.Ю., Железняков А.Г., Телегин А.А. и др. Системы жизнеобеспечения экипажей длительных межпланетных экспедиций // Известия Российской академии наук. Энергетика. 2007. № 3. С. 57–74.
5. 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.
6. Jones H.W. Design and analysis of a flexible, reliable deep space life support system // AIAA-2012-3418. 42nd International Conference on Environmental Systems (ICES), 15–19 July, 2012. San Diego, California.
7. Binder T., Nathanson E., Delz S. et al. Efficient evaluation method of system concepts for preliminary ECLSS design studies // ICES-2014-181. 44th International Conference on Environmental Systems (ICES), 13–17 July, 2014. Tucson, Arizona.
8. Jones H.W. Diverse redundant systems for reliable space life support // ICES-2015-047. 45th International Conference on Environmental Systems (ICES), 12–16 July, 2015. Bellevue, Washington.
9. Jones H.W. Methods and costs to achieve ultra reliable life support // AIAA 2012-3618. 42nd International Conference on Environmental Systems, 15–19 July, 2012. San Diego, California.
10. Wieland P. ECLSS development for future space missions // AIAA-90-3728. AIAA Space Programs and Technologies Conference, 25–28 September, 1990. Huntsville. Al.
11. Bilardo V.J. The physical/chemical closed-loop life support research project // AIAA-90-3729. AIAA Space Programs and Technologies Conference, 25–28 September, 1990. Huntsville. Al.
12. Surdik R.J., Morrow R.C., Wetzel J.P. Life support multidimensional assessment criteria // ICES-2017-306. 47th International Conference on Environmental Systems (ICES), 16–20 July, 2017. Charleston, South Carolina.
13. Piitz D., Schreck B. Combining multi criteria and EMS analysis in the life support trade off tool (LiSTOT) to analyze the interplanetary transport ship concept of SpaceX // ICES-2018-156. 48th International Conference on Environmental Systems (ICES), 8–12 July, 2018. Albuquerque, New Mexico.
14. Пилотируемая экспедиция на Марс / А.С. Коротеев, ред. М., 2006.
15. Серебряков В.Н. Основы проектирования систем жизнеобеспечения экипажа космических летательных аппаратов. М., 1983.
16. Рожнов В.Ф. Космические системы жизнеобеспечения. М., 2009.
17. Detrell G., Messerschmid E. ECLSS reliability analysis tool for long duration spaceflight // ICES-2016-294. 46th International Conference on Environmental Systems (ICES), 10–14 July, 2016. Vienna, Austria.
18. Escobar Ch.M., Nabity J.A., Klaus D.M. Defining ECLSS robustness for deep space exploration // ICES-2017-280. 47th International Conference on Environmental Systems (ICES), 16–20 July, 2017. Charleston, South Carolina.
19. Jones H.W., Ewert M.K. Ultra reliable closed loop life support for long space missions // AIAA-2010-6286. 40th International Conference on Environmental Systems (ICES), 11–15 July, 2010. Barcelona, Spain.
20. Толяренко Н.В. Основы проектирования орбитальных станций: Учеб. пособие. М., 1994.
21. Кудрявцева Н.С. Анализ показателей надежности и эквивалентной массы систем жизнеобеспечения для полетов в дальний космос // Авиакосм. и экол. мед. 2019. Т. 53. № 3. С. 5–12.

22. 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 in reliability theory: basic characteristics of reliability and statistical analysis. Moscow, 2019.

23. Хачатрян С.А., Киборт А.Н. Выбор оптимального способа повышения надежности невосстанавливаемых объектов // Проблемы современной науки и образования. 2015. № 12 (42). С. 63–66.

Khachatryan S.A., Kibort A.N. Choosing the optimal approach to improve the reliability of non-recoverable objects // Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya. 2015. № 12 (42). P. 63–66.

24. 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.

Kudryavtseva N.S., Sorokin A.E. Comparative reliability assessment and costing of life support systems for extended interplanetary missions // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 2. P. 30–37.

25. Jones H.W. Methods and costs to achieve ultra reliable life support // AIAA-2012-3618. 42nd International Conference on Environmental Systems (ISES), 15–19 July, 2012. San Diego, California.

26. Rutledge P.J., Mosleh A. Dependent-failures in spacecraft: factors, defenses, and design implications // IEEE. Proceedings annual reliability and maintainability symposium. 1995.

27. 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.

28. 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 // Авиакосм. и экол. мед. 2021. Т. 55. № 4. С. 91–98.

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 // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2021. V. 55. № 4. P. 91–98.

29. Цисарский А.Д. Систематизация методов и моделей оценки затрат при управлении проектами по созданию ракетно-космической техники // Контроллинг. 2013. № 50. С. 58–61.

Tsisarsky A.D. Systematization of methods and models of the assessment of costs at management of projects on creation of space-rocket hardware // Kontrolling. 2013. № 50. P. 58–61.

30. Туманов А.В., Зеленцов В.В., Щеглов Г.А. Основы компоновки бортового оборудования космических аппаратов. М., 2018.

Tumanov A.V., Zelentsov V.V., Shcheglov G.A. The Basics of the layout of spacecraft onboard equipment. Moscow, 2018.

31. Белозерова И.Н., Кудрявцева Н.С. Массогабаритные и энергетические характеристики системы медицинского обеспечения космонавта межпланетного корабля // СТН. 2021. № 9. С. 30–32.

Belozeroва I.N., Kudryavtseva N.S. Mass, size and power characteristics of the cosmonaut's medical support system on board of the interplanetary spacecraft // STIN. 2021. № 9. P. 30–32.

Поступила 02.06.2022

PRELIMINARY MULTICRITERION ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF A PHYSICAL-CHEMICAL LIFE SUPPORT SYSTEM FOR A REMOTE SPACE MISSION VEHICLE

Kudryavtseva N.S., Sorokin A.E.

Moscow Aviation Institute (National Research University)

Preliminary structural analysis of a physical-chemical life support system (LSS) was made for a 1000-day mission of 4 crew members from Earth's orbit to Mars orbit and back using the next 5 criteria: robustness, total equivalent mass, insertion mass and volume, and combined expenses on R&D and reliability testing. Analyzed were structures of 4 LSS designs including supply-relied, hybrid, semi-closed and two options of nearly closed LSS by the criterion of failure classifications: all failures are independent and common cause failures are probable.

An adequate level of robustness must be first reached using an integral approach that is inclusion of supplies, finalizing the system design and production, and inherent cold redundancy of critical regeneration subsystems. This must be followed by informal analysis of alternative LSS designs with rational values of the other 4 Q-factors.

It was concluded that simple, reliable and cheap supply-based LSS as well as hybrid LSS are uneconomic for exploration class missions, as their insertion masses exceed the acceptable level in 5 times and twice, respectively. Nearly closed LSS is also unacceptable for the reason of very high R&D costs. Therefore, we give preference to partly closed LSS, provided the requirement to increase the LSS specific weight from 0.15 to 0.28 is satisfied.

Key words: life support system, crew loss probability, total equivalent mass, insertion mass and volume, combined expenses, common cause failure.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 4. P. 95–101.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет
с юбилейными датами сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН:

Горбачеву Елену Викторовну

Грицай Александра Зиновьевича

Ильина Евгения Александровича

Кривошеева Сергея Григорьевича

Ларину Ирину Михайловну

Муромцеву Татьяну Салеховну

Русанова Василия Борисовича

Саенко Дмитрия Геннадьевича

Штемберга Андрея Сергеевича

Яснецова Владимира Викторовича

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!