

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 АНПК (Казахстан)
Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)
Gharib C., Ph.D., professor (France)
Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

2022 Т. 56 № 6

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.imbr.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@imbr.ru
Секретарь: Муромцева Т.С., тел.: 8 (499) 195-65-12, эл. почта: arhiv@imbr.ru

Сдано в набор 11.11.2022
Подписано в печать 22.11.2022
Формат 60 × 84 1/8
Гарнитура Tahoma
Печать офсетная
Усл. печ. л. 11,16
Тираж 150 экз
Заказ № 205

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

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Самойленко Т.В., Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Атякшин Д.А. Гладкая мышечная ткань – перспективная мишень трансляционных исследований в космической биомедицине

5 *Samoilenko T.V., Shishkina V.V., Antakova L.N., Atyakshin D.A. Smooth muscle tissue – a potential target of translational researches in space biomedicine*

Константинова Н.А. Загрязнение вод как фактор экологической медицины

16 *Konstantinova N.A. Water pollution as a factor of environmental medicine*

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Шошина И.И., Котова Д.А., Зеленская И.С., Ляпунов С.И., Ляпунов И.С., Бекренева М.П., Томиловская Е.С. Контрастная чувствительность и треморные микродвижения глаз в модельном эксперименте по изучению влияния изменений гравитации на зрительное восприятие

23 *Shoshina I.I., Kotova D.A., Zelenskaya I.S., Lyapunov S.I., Lyapunov I.S., Bekreneva M.P., Tomilovskaya E.S. Contrast sensitivity and ocular tremulous micro-motions: a model study of changed gravity effects on visual perception*

Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Каширина Д.Н., Чеботок А.Н., Кононихин А.С., Бржозовский А.Г., Ларина И.М., Ильин Е.А., Орлов О.И. Характеристика белкового состава крови здорового человека во время годичного пребывания на антарктической станции «Восток»

31 *Pastuhkova L.Kh., Goncharova A.G., Kashirina D.N., Chebotok A.N., Kononikhin A.S., Brzhozovsky A.G., Larina I.M., Ilyin E.A., Orlov O.I. Characterization of a healthy human blood composition in the course of a year-long stay on the Antarctic station «Vostok»*

Ильин В.К., Старкова Л.В. Особенности микробного статуса водолазов-глубоководников

37 *Ilyin V.K., Starkova L.V. Microbial status of deep divers*

Типисова Е.В., Аликина В.А., Молодовская И.Н., Елфимова А.Э., Зябишева В.Н. Соотношение уровней дофамина, тиреоидных и антиспермальных антител у жителей Европейского и Азиатского Севера

43 *Tipisova E.V., Alikina V.A., Molodovskaya I.N., Elfimova A.E., Zyabisheva V.N. Relationship among the levels of dopamine, thyroid and antisperm antibodies in populations of the European and Asian North*

Вовкодав В.С. Показатели профессионального риска нарушения здоровья у специалистов авиационного персонала государственной авиации по данным врачебно-лётной экспертизы

51 *Vovkodav V.S. Markers of the occupational health risks to flight personnel of the state-owned airliners according to the data of pilots medical certification*

Моисеев Ю.Б., Ковальчук И.А., Рыбникова М.Н., Ремизов Ю.И. Антропометрические характеристики девушек-курсантов летного училища

60 *Moiseev Yu.B., Kovalchuk I.A., Rybnikova M.N., Remizov Yu.I. Anthropometric profile of female students of a flight school*

- Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Вестибулопротекторное действие новых производных никотиновой кислоты **66** Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V. Vestibuloprotective action of new nicotinic acid derivatives
- Осипова П.Д., Карпов Д.С., Домашин А.И., Поляков Н.Б., Соловьев А.И., Зубашева М.В., Жуховицкий В.Г., Поддубко С.В. Молекулярные механизмы сверхустойчивости штамма *Bacillus pumilus* 25 к антибиотикам и окислительному стрессу **70** Osipova P.D., Karpov D.S., Domashin A.I., Polyakov N.B., Soloviev A.I., Zubasheva M.V., Zhukhovitsky V.G., Poddubko S.V. Molecular mechanisms of *Bacillus pumilus* 25 super resistance to antibiotics and oxidative stress
- Беляк А.М., Шилович А.А., Кривобок А.С., Никитин В.Б., Бибикова Т.Н. Оценка влияния направленного освещения синими светодиодами на рост главных корней проростков *Arabidopsis thaliana* при медленном вращении на 2D-клиностае **79** Belyak A.M., Shilovich A.A., Krivobok A.S., Nikitin V.B., Bibikova T.N. Determination of the effect of directed lighting by blue light-emitting diodes on growth of tap roots of *Arabidopsis thaliana* seedlings during slow 2D-clinostat rotation

Указатель статей 88 Index of Articles

Авторский указатель 93 Authors' Index

ОБЗОРЫ

УДК 611.018.61

ГЛАДКАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ – ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КОСМИЧЕСКОЙ БИМЕДИЦИНЕ

Самойленко Т.В.¹, Шишкина В.В.¹, Антакова Л.Н.¹, Атякшин Д.А.^{1, 2}

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, НИИ экспериментальной биологии и медицины, Воронеж

²Научно-образовательный ресурсный центр «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» Российского университета дружбы народов, Москва

E-mail: antailkka@mail.ru

В обзоре представлены современные данные о структурно-функциональной организации гладкой мышечной ткани (ГМТ), представляющие интерес как для фундаментальных, так и практических аспектов космической биомедицины.

ГМТ является неотъемлемым структурным компонентом висцеральных органов, принимающим активное участие в обеспечении функционирования при формировании адаптивных реакций или патологических состояний. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что в состав клеточной популяции ГМТ внутренних органов входят гладкие миоциты различных типов, отличающиеся по гистофизиологическим свойствам. Многие исследователи полагают, что ГМТ по морфологическому и эмбриологическому происхождению органоспецифична и представляет собой отдельную область для трансляционных исследований, включая космическую биомедицину. Несмотря на многогранный анализ тканей животных и человека под влиянием факторов космического полета, проведенный к настоящему времени, изучение состояния ГМТ в условиях микрогравитации или наземных экспериментов по имитации физиологических эффектов невесомости ранее не проводилось. В то же время в космической гастроэнтерологии известны факты существенных перестроек морфофункционального состояния органов пищеварительной системы в условиях воздействия факторов космического полета. Очевидно, что ГМТ как обязательный структурный элемент компонентов желудочно-кишечного тракта может принимать непосредственное участие в формировании ряда органоспецифичных изменений при орбитальном полете.

Изучение биологии ГМТ в космической биомедицине позволит раскрыть оригинальные механизмы адаптивных изменений внутренних органов к условиям микрогравитации на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях с участием стромального компонента специфического тканевого микроокружения, открывая новые мишени для улучшения эффективности профилактических

мероприятий на борту Международной космической станции.

Ключевые слова: гладкая мышечная ткань, миоцит, микрогравитация, гравитация, космический полет.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 5–15.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-5-15

Цель обзора – представление современных сведений о морфофункциональной организации гладкой мышечной ткани человека и животных.

Исследования, включенные в систематический обзор, были получены из независимого поиска данных литературы, выполненного в базах данных PubMed, а также из других интернет-источников, таких, как Google Scholar, Cochrane и Elibrary с 2001 г. Критерий отбора публикаций для формирования обзора литературы подразумевал, что исследование содержало данные о морфофункциональных особенностях гладких миоцитов, включая условия измененной гравитации. Поиск в базах данных привел к получению 78 публикаций по этой тематике. После детального изучения большинство из них были приняты к качественному обобщению в данном систематическом обзоре.

Одним из основных этапов развития современной космонавтики является увеличение продолжительности полетов. В связи с этим перед космической биомедициной возникают новые задачи по раскрытию механизмов действия факторов космического полета и совершенствованию разработанных к настоящему времени мер по профилактике нежелательных эффектов гравитации. В условиях невесомости органы пищеварительной системы принимают непосредственное участие в формировании длительных адаптивных перестроек организма. В ряде проведенных исследований показана достаточно высокая грависенситивность различных

структурных компонентов органов желудочно-кишечного тракта к функционированию в условиях космического полета [1]. Установлено образование венозного застоя в сосудистом русле с формированием гиперсекреторного синдрома, изменение различных типов пищеварения, структурные перестройки как в слизистой, так и в других оболочках желудка и кишечника. В числе очевидных последствий структурных изменений органов пищеварительной системы выступают такие свидетельства со стороны космонавтов, как извращение вкусовых ощущений, изменение аппетита, периодичности стула, метеоризм и другие отклонения [2]. Все эти проявления, несомненно, требуют более детального изучения и понимания механизмов развития адаптивных перестроек на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях.

В связи с тем что гладкая мышечная ткань (ГМТ) является одним из обязательных структурно-функциональных компонентов висцеральных органов, ее исследование несомненно вызывает интерес. ГМТ обладает значимым влиянием на нормальное функционирование органов, возникновение реактивных реакций и патологических состояний.

ГМТ локализована в желудке и кишечнике, помогая пищеварению и адсорбции питательных веществ, участвует в перистальтике. ГМТ присутствует во всех отделах мочевой системы, отвечает за поддержание тонуса мочевого пузыря. Располагаясь в стенках артерий и большинстве вен, ГМТ выполняет точную регуляцию кровяного давления, контролируя изменение тонуса кровеносных сосудов и поступление кислорода в ткани. При нарушении деятельности ГМТ организм не сможет поддерживать самые основные функции на необходимом для обеспечения жизнедеятельности уровне [3].

Происхождение, развитие и строение гладкой мышечной ткани

Изучение гладкой мускулатуры в эмбриональный период, ее происхождение и развитие рассмотрено в работах авторов M. Donadon, M.M. Santoro и J.M. Jaslove, C.M. Nelson [4–5]. Установлено, что в местах закладки гладкой мускулатуры камбиальные клетки эмбриона и плода дифференцируются в миобласты, далее в зрелые гладкие мышечные клетки (ГМК), приобретающие вытянутую веретенообразную форму [4]. Их сократительные и вспомогательные белки формируют миофиламенты. ГМТ все чаще признают в качестве ключевого механического скульптора эпителия во время эмбрионального развития [5]. ГМТ – это ткань мезенхимального происхождения, которая окружает эпителий органов, таких как кишечник, кровеносные сосуды, легкие, мочевой пузырь, мочеточник, матку, яйцевод и придаток яичка. ГМТ обладает морфогенетической функцией, ограничивая рост пролиферирующего

эпителия в нижележащие структуры соединительной ткани [5].

ГМК, или гладкий миоцит, – основная гистологическая единица гладкой мышечной ткани [6]. Гладкие миоциты способны к гипертрофии и регенерации, а также к синтезу и секреции молекул межклеточного матрикса. Одна из основных функций ГМК в составе гладких мышц – формирование мышечной стенки полых и трубчатых органов [6], а также контроль за моторикой и величиной просвета. Гладкие миоциты составляют мышечную часть желудочно-кишечного тракта от грудного отдела пищевода до внутреннего анального сфинктера. Скоординированные сокращения этих клеток производят двигательные паттерны моторики желудочно-кишечного тракта [7]. Висцеральные гладкие мышцы состоят из большого количества ГМК, которые никак не отделены друг от друга, а сокращаются как единое целое за счет наличия большого количества точек соприкосновения в сарколемме [7]. Благодаря таким контактам мышечное сокращение распространяется на соседние клетки, распространяясь по всему мышечному пучку, или пласту, обеспечивая синхронное сокращение ГМК на большой площади ГМТ [7].

ГМТ отличается от скелетной во многих отношениях. Одной из наиболее важных особенностей ГМТ является способность к произвольным сокращениям. Двигательная иннервация посредством вегетативной нервной системы и множество гуморальных факторов осуществляют регуляцию сократительной активности ГМК [7]. В гладких миоцитах отсутствует поперечная исчерченность, которая отличает их от структурно-функциональных единиц скелетных мышц. Отсутствие такого фенотипического признака объясняется тем, что миофиламенты – актиновые (тонкие) и миозиновые (толстые) нити – не образуют миофибрилл. Сравнительная характеристика свойств 2 данных типов мышц представлена в таблице.

Гладкие миоциты – клетки, как правило, веретенообразной, вытянутой, часто отростчатой формы, с одним палочковидным ядром [5]. Клетка окружена базальной мембраной. Длина гладкого миоцита варьирует от 20 мкм до 1 мм [8]. Ядра миоцитов имеют центральную локализацию. В клетке хорошо выражены комплекс Гольджи, митохондрии, рибосомы, саркоплазматический ретикулум, которые расположены в цитоплазме у полюсов ядра [5]. Вдоль продольной оси клетки ориентированы миофиламенты. Базальная мембрана гладкого миоцита содержит такие компоненты, как протеогликаны, коллаген III и V типов [7] (рисунок). Эластин межклеточного вещества ГМТ и составные элементы мембраны могут синтезироваться непосредственно гладкими миоцитами и фибробластами соединительной ткани [5].

Сравнительная характеристика свойств двух типов мышц млекопитающих

Характеристика, признаки	Скелетная мышца	Гладкая мышца
Расположение	Мышцы туловища, язык, диафрагма, верхняя треть пищевода	Сосуды, висцеральные органы
Структурно-функциональная единица	Мышечное волокно, состоящее из миосимпласта и миосателлитоцитов, покрытых общей базальной мембраной	Клетки веретеновидной формы
Длина структурно-функциональных единиц	Несколько см	20 мкм – 1 мм
Поперечная исчерченность	Есть	Отсутствует
Количество ядер	Множество (до нескольких тысяч и более)	Одно
Локализация ядра или ядер	Периферическая	По центру
Саркоплазматический ретикулум и миофибриллы	Высокая организация саркоплазматического ретикулума; окружает миофибриллы	Слабая организация саркоплазматического ретикулума; отчетливых миофибрилл нет
Иннервация	Соматическая нервная система	Вегетативная нервная система
Т-трубочки	Есть	Отсутствуют
Межклеточные соединения	Отсутствуют	В виде щелевых контактов
Двигательные окончания	Есть	Отсутствуют
Регуляция сокращения клетки	Связывание Ca ²⁺ с тропонином	Фосфорилирование легкой цепи миозина после связывания Ca ²⁺ с кальмодулином
Источник активации Ca ²⁺	Саркоплазматический ретикулум	Саркоплазматический ретикулум и внеклеточный матрикс
Место действия Ca ²⁺	Тропонин	Киназа легкой цепи миозина
Скорость сокращения	От медленной к быстрой	Медленная, тоническая, волнообразная

Миоциты заостренными концами вклиниваются между соседними клетками, создавая мышечные пучки, тем самым формируя слои, или функциональные пласты гладкой мускулатуры [9]. Соединительнотканые структуры, окружающие гладкие миоциты, образуют слои эпимизия, перимизия и эндомизия, в которых локализуются нервы, кровеносные и лимфатические сосуды [5]. Гладкие мышечные клетки располагаются не только пучками, но и встречаются единичными клетками, например, в субэндотелиальном слое сосудов, строме ворсинок слизистой оболочек тонкой кишки или дерме кожи. Слой соединительной ткани формирует эндомизий, окружающий отдельные мышечные клетки и связывающий их вместе в локусах, соответствующих белкам цитоскелета ГМК [9].

Эндомизий является источником внеклеточных материалов, включая коллаген и эластин, каркасы для кровеносных сосудов, находится в тесном контакте с мышечными клетками, оказывает важное влияние на функциональные и биологические свойства ГМК. Изменение толщины собственной пластинки и эндомизиальной области мышечного слоя с возрастом может отражать изменение внутренних компонентов, влияющих на функцию и подвижность висцеральных органов по мере их старения [9].

Наиболее распространенным белком в ГМК является актин. Он присутствует как в растворимом, так и в волокнистом состоянии [10]. Полимеризация актина необходима для развития сокращения и напряжения в гладкой мышечной ткани. Установлено, что в гладкой мускулатуре существуют 4 изоформы

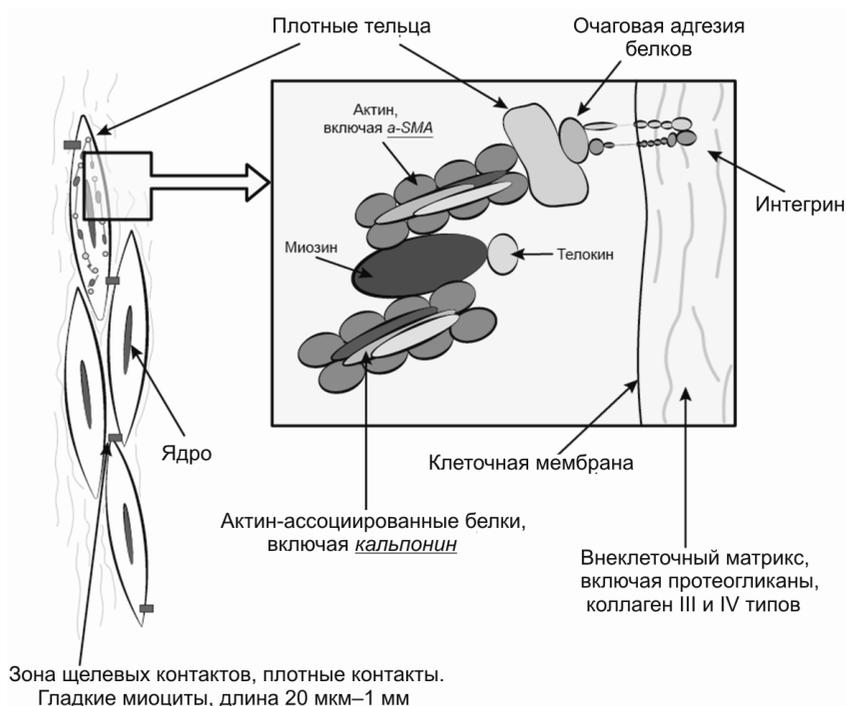


Рисунок. Схема сократительного аппарата гладких миоцитов. Курсивом и подчеркиванием выделены элементы, содержание которых изменяется (снижается) в условиях космического полета (на модели крысы)

актина. Альфа- и гамма-изоформы актина ГМТ являются отдельными генными продуктами и общепринято их называют «сократительными изоформами» [11]. Нитчатый актин представляет собой полимерную структуру, состоящую из асимметричных двухцепочечных мономеров актина, которые организованы в двухцепочечную спиральную матрицу. Растворимые цитозольные мономеры актина находятся в постоянном обмене с мономерами актина внутри актиновых нитей [10]. В ГМК актиновые нити прикрепляются к мембране с помощью комплекса белков адгезии, которые связываются с цитоплазматическими хвостами интегриновых белков, где цитоскелет образует комплексы с внеклеточным матриксом (см. рис.). Актиновые нити также закрепляются в саркоплазме гладких миоцитов в цитозольных плотных телах, которые состоят в основном из белка сшивки актина и α-актинина, который активирует сокращение актин-миозина [10].

Можно предположить, что актиновые филаменты в ГМТ имеют беспорядочное распределение по сравнению с почти идеальным кристаллическим узором из пересекающихся толстых и тонких нитей в скелетных мышцах [11]. Волокна в ГМК не совпадают, а рассредоточены по всей клетке. Тонкие нити актина прямо или косвенно встраиваются в богатые α-актинином плотные тела, разбросанные по цитоплазме, и в адгезионные бляшки на клеточной мембране [11]. Проведенный исследователями

У. Леманом и К.Г. Морган иммуноцитологический анализ показал высокую степень организации актинового цитоскелета в дифференцированных клетках гладкой мускулатуры сосудов, а также внутренних органов и дыхательных путей [11].

Растущий объем данных формирует представление об актиновом цитоскелете гладких миоцитов как о динамической структуре, которая играет неотъемлемую роль в регулировании развития механического напряжения и свойств гладких мышечных тканей [10, 11]. Большинство проанализированных результатов исследований свидетельствуют о том, что функциональная роль полимеризации актина во время сокращения отличается и регулируется отдельно от процесса циклирования поперечного мостика актин-миозинового комплекса. Молекулярная основа регуляции полимеризации актина и его физиологическое значение может варьироваться в различных типах гладких мышечных клеток

и тканей. Тем не менее современные данные подтверждают модель сокращения гладкой мускулатуры, в которой стимуляция сокращения инициирует сборку белков комплекса адгезии цитоскелета и внеклеточного матрикса на мембране, а белки внутри этого комплекса организуют полимеризацию и организацию субмембранной сети актиновых нитей [10, 11]. Такая цитоскелетная сеть служит для укрепления мембраны, передачи силы, создаваемой сократительным аппаратом во внеклеточный матрикс, и обеспечения адаптации гладких миоцитов к механическим нагрузкам [10].

Одной из изоформ актина является α-гладкомышечный актин (α-SMA), который способствует механическому напряжению, создаваемому клетками (см. рис.). Установлено, что α-SMA может экспрессироваться не только в гладких миоцитах, но и в некоторых немышечных клетках, особенно в миофибробластах [12]. Миофибробласт представляет собой веретенообразную сократительную клетку мезодермального происхождения. Эти клетки отвечают за выработку белков, которые обеспечивают основу для передачи сигналов тканям и факторам роста [12, 13]. Помимо этого, миофибробласты секретируют широкий спектр факторов роста, протеаз, цитокинов, хемокинов, участвуют в регенеративных процессах заживления ран, отвечая за сократительную способность поврежденной области и образование рубца [12]. В миофибробластах

создаваемые клетками тяговые силы, связанные с α -SMA, способствуют ремоделированию матрикса, но экзогенные факторы механической силы также могут увеличивать экспрессию α -SMA [13].

Установлено, что гораздо более широкий спектр клеток соединительной ткани, чем считалось ранее, включая клетки тканей опорно-двигательного аппарата, например хондроцитов и остеобластов, может экспрессировать α -гладкомышечный актин и проявлять сократительные свойства в сухожилиях, связках, менисках, межпозвоночных дисках, суставных хрящах и костях [14].

Существуют исследования механической роли ГМТ в физиологических процессах. В работе [15] исследователи дают более глубокое понимание основных механизмов, которые управляют реакцией ГМТ, моделируя распределение и передачу пассивных и активных сил по всей микроструктуре. Авторы считают, что гладкие миоциты могут быть с 2 типами несущих нагрузку структур: первые – сократительные единицы, состоящие из актиновых и миозиновых нитей, которые способны генерировать силу, и вторые – промежуточные нити [15]. Считается, что все несущие нагрузку составляющие ткани участвуют в генерации и передаче пассивных и активных сил, в том числе и внеклеточный матрикс, состоящий из эластических и коллагеновых волокон, способных выдерживать напряжение [15].

Сеть волокон миофиламентов (актина и миозина), а также промежуточных филаментов цитоскелета (виментина и десмина) обеспечивают жесткость гладкого миоцита [5].

Механизмы сокращения гладкого миоцита

Двигательную функцию, осуществляемую сократительными элементами всех мышечных тканей, обеспечивает актин-миозиновый хемомеханический преобразователь, который работает в ГМК, но активность АТФазы миозина гладкой мускулатуры гораздо ниже, чем в поперечно-полосатых мышцах. Процесс медленного образования и разрушения актин-миозиновых мостиков требует меньшей затраты АТФ. Следовательно, и сокращение ГМТ развивается медленнее, а состояние сокращения поддерживается более длительное время, чем в поперечно-полосатых мышцах, при этом ГМТ обладает способностью постоянно тонически сокращаться без дополнительных затрат энергии [6]. Сокращение ГМТ требует активации миозина и перестройку цитоскелета актина, что способствует передаче напряжения между сократительной единицей и внеклеточным матриксом, усиливая межклеточную механическую передачу [16]. Миозин выступает как двигатель для сокращения ГМТ, а актиновый цитоскелет служит системой передачи. При активации факторами роста, которые контролируют пролиферацию и миграцию гладких миоцитов в

ГМТ, цитоскелет актина подвергается значимой перестройке. Установлено, что ряд белков, включая протеинкиназы, регулируют динамику актина в ГМТ [16]. Протеинкиназы ускоряют перенос фосфатного остатка от АТФ на разные группы в структуре белка. Протеинкиназы общепринято разделены на 5 классов. Класс принадлежности зависит от того, на какие группы в структуре белка переходит остаток фосфата. Одним из примеров является тирозинкиназа Абельсона – важная молекула, контролирующая динамику актина и сокращение, а также рост и подвижность гладкой мускулатуры [16].

Активация системы актин-миозина не является единственным клеточным механизмом, участвующим в регуляции сокращения и развития напряжения в гладкой мускулатуре. Эти динамические цитоскелетные процессы могут лежать в основе уникальных адаптивных свойств ГМТ, которые позволяют им модулировать свои сократительные и механические свойства для адаптации к изменяющимся факторам окружающей среды [17]. Все больше данных свидетельствует о том, что цитоскелетные процессы, происходящие во время сократительной активации гладких миоцитов, могут иметь много общего с механизмами, которые управляют подвижностью и миграцией клеток, и что для создания напряжения в гладких мышцах требуется более сложный набор физиологических процессов, чем предполагалось ранее [17, 18].

Киназа легкой цепи миозина – еще один представитель группы протеинкиназ, являясь регуляторным белком сокращения гладкой мускулатуры, действует путем фосфорилирования легкой цепи миозина для активации миозиновой АТФазы [17]. Активность киназы для фосфорилирования локализована в центральной части киназы легкой цепи миозина, которая также обладает актинсвязывающей способностью на своем N-конце и миозинсвязывающей активностью на своем C-конце [17].

Энергетическое обеспечение сокращения гладких миоцитов

Доказано, что мышечное сокращение осуществляется за счет энергии АТФ, но запасы АТФ в гладких миоцитах невелики и очень быстро расходуются, далее включаются резервные источники [18]. Известны 2 пути регуляции сокращения гладкого миоцита: кальций-зависимый и кальций-независимый. В первом случае сокращение миоцита начинается с нервного импульса, под действием ацетилхолина происходит возбуждение клеточной мембраны, повышается ее проницаемость для Ca^{2+} . После чего Ca^{2+} из кавеол проникает в цитоплазму, значительно повышая уровень концентрации. При передаче возбуждения через щелевые контакты от клетки к клетке происходит изменение мембранного потенциала миоцитов [18]. Те же процессы протекают

и при взаимодействии с рецепторами агонистов (нейромедиаторы, гормоны). Потенциально зависимые Ca^{2+} -каналы плазмолеммы открывают механизм изменений мембранного потенциала, далее в цитоплазме миоцитов увеличивается концентрация Ca^{2+} . Второй путь регуляции сокращения гладких миоцитов – кальций-независимый, связан с активностью некоторых ферментов: проурокиназы, протеинкиназы С и митоген-активированной протеинкиназы, а также включает сигнализацию активных форм кислорода и реорганизацию актинового цитоскелета [18, 19].

Через свой рецептор лиганд активирует G-белок, запуская цепную реакцию и активируя фосфолипазу С [18]. Далее фосфолипаза С катализирует образование инозитолтрифосфата, который активирует соответствующие рецепторы, связанные с кальциевыми каналами саркоплазматического ретикулума [18].

Связываясь с кальмодулином, Ca^{2+} при поступлении в саркоплазму открывает в кальциевых депо активацию рецепторов инозитолтрифосфата и рианодина [19]. Кальмодулин можно представить в виде аналога тропонина С в поперечно-полосатой мышце [20]. Он служит активатором киназы легких цепей миозина, катализирующим фосфорилирование одной из этих цепей. Сигналом для сборки миозиновых нитей является процесс фосфорилирования и их дальнейшее взаимодействие. Фосфорилированный миозин присоединяется к актину, миозиновые головки меняют конформацию, при этом происходит одно гребковое движение: происходит как бы втягивание актиновых миофиламентов между миозиновыми [20]. Актин-миозиновые связи разрушаются в процессе гидролиза АТФ, далее головки миозина восстанавливают свою конформацию и способны к образованию новых поперечных мостиков. Поддержание образования новых миозиновых миофиламентов происходит за счет продолжающейся стимуляции гладкой мышечной клетки, что вызывает дальнейшее ее сокращение [20].

Считается, что сила и продолжительность сокращения миоцита зависят от концентрации свободного Ca^{2+} вокруг миофиламентов [20]. Восстановление исходной концентрации уровня Ca^{2+} при проникновении его внутрь клетки в саркоплазматическую сеть приводит к расслаблению гладкого миоцита, актин-миозиновый комплекс распадается, происходит разборка миозиновых нитей [21].

В то время как сокращение ГМТ в первую очередь регулируются Ca^{2+} -кальмодулином-индуцированной активацией фосфорилирования миозина и лишены тропонина, их актиновые филаменты содержат полный набор тропомиозина. Проанализировав современные источники литературы, на сегодняшний день не существует точных данных, указывающих, что белки гладкой мускулатуры аналогичны

тропомиозину поперечнополосатых мышц и действуют строго Ca^{2+} -зависимым образом. Тем не менее полная активация актин-миозинового взаимодействия в гладких мышцах, как и во всех других мышцах, требует индуцированного миозином перемещения тропомиозина к открытому состоянию тонкой нити. Следовательно, миозин облегчает собственное связывание за счет перемещения тропомиозина и приводит к включению мышцы во время активации [11, 22]. Тропомиозин в гладких мышцах будет влиять как на производство сократительной силы, так и на ферментативную функцию. Тропомиозин не только насыщает сократительные тонкие филаменты гладких мышц, но помимо этого присутствует в значительном количестве на филаментах цитоскелета [11]. Он влияет на сцепление цитоскелетных белков, связывающих актин, и эти белки могут взаимно влиять на связывание, механические и ферментативные эффекты тропомиозина [11].

ГМТ по своей морфофункциональной структуре уникальна и представляет высокий интерес в трансляционных исследованиях. Множество рецепторов ГМК расположены в плазмолемме [21, 22]. Рецепторы ацетилхолина, гистамина, ангиотензина, адреналина, норадреналина и большого спектра других встроены в мембрану миоцитов [22, 23]. Сокращение или расслабление ГМК происходит за счет агонистов, которые связываются в мембране клетки со своими рецепторами. Реакция на одни и те же лиганды в разных органах различна, происходит либо сокращение, либо расслабление [19, 21]. Например, в работе [18] показано, что стимуляция ГМК сосудов прогипертензивными факторами, такими, как нейрогуморальные стимулы (ацетилхолин, норадреналин) и вазоактивные пептиды, индуцирует работу рецепторов, связанных с фосфолипазой, приводя к генерации вторых мессенджеров инозитолтрифосфата и диацилглицерина [21–23]. В других научных работах [24, 25] описана активация мембранных рецепторов для регуляции путей, контролируемых Ca^{2+} , которые переносят неклеточные факторы, включая цитокины, диффузионные АФК (оксид азота и перекись водорода). Установлены секретируемые эндотелием вазоконстрикторы, регулирующие сокращение сосудов [26].

Органные особенности и значение гладкой мышечной ткани

Несмотря на множество сходств в строении миоцитов ГМТ, существуют различия в их происхождении, а также в биохимических и функциональных свойствах в зависимости от органной локализации.

Висцеральные ГМК в эмбриональный период развиваются из клеток мезенхимы спланхической мезодермы. Висцеральные миоциты являются неотъемлемой частью стенок полых органов дыхательной, пищеварительной, выделительной и половой систем.

Компенсация относительно бедной иннервации гладких миоцитов этих систем органов происходит за счет большого числа щелевых компонентов, которые вовлекаются в сократительный процесс, протекающий волнообразно и медленно [7, 17].

Одной из важных функций висцеральной ГМТ является участие в плодоизгнании в процессе родовой деятельности. Процесс начинается на поздних сроках беременности, когда увеличивается продукция простагландинов, что приводит к повышенной возбудимости гладких миоцитов [27]. Установлено, что процесс родов отличается от перистальтики. В кишечнике гладкие мышцы сокращаясь обеспечивают перистальтику и постепенное продвижение его содержимого [28].

Из ГМТ формируются круговые мышцы сфинктера, которые могут смыкаться и размыкаться, создавая барьер. Анатомически сфинктеры расположены в мочевых путях, кишечнике, между желудком и пищеводом, желчном пузыре, зрачке. Сфинктеры, выполняя роль клапанного устройства, регулируют переход содержимого одного органа в другой [6, 28].

Помимо вышеизложенных функций, гладкая мускулатура регулирует размер дыхательных путей и имеет важное значение для управления распределения вентиляции в состоянии покоя, при физической нагрузке, а также во время терморегуляции и вокальной гипервентиляции [29]. ГМТ может регулировать распределение вентиляции, модулируя калибр дыхательных путей. Поскольку сила тяжести давит на легкие и легочную кровь, средний размер альвеол в верхней части легкого больше, чем у основания, соответственно основание легкого должно получать больше вентиляционных потоков, чем его верхушка, так как объем альвеол в основании легкого будет меняться во время вентиляции [29]. Во время физических упражнений влияние силы тяжести на распределение вентиляции в легких снижается [29].

Говоря о функциях ГМТ желудка, следует помнить, что желудок служит пищевым резервуаром, перемешивающим органом и зоной поглощения определенных веществ, при этом этот орган постоянно меняет свое положение и размеры. Большие изменения размеров при приеме внутрь пережеванной и смоченной слюной пищи и опорожнении желудка связаны со значительными изменениями длины гладких миоцитов [30]. Информация о ГМТ желудочно-кишечного тракта скудна (26 тыс. публикаций на Pubmed). В эксперименте с участием старых лабораторных крыс было установлено, что с возрастом происходит ограниченное распределение клеток по длине и снижение сократительной способности [31]. Возможно, данный эффект можно обосновать влиянием старения организма на пути передачи сигналов, особенно на механизмы ингибирования тирозинкиназы [31].

В формировании связочного аппарата гладкие миоциты играют не менее важную роль. Было доказано, что снижение тонуса ГМТ может привести к опущению внутренних органов [32].

Гладкие мышечные клетки кровеносных сосудов. Развитие гладких миоцитов кровеносных сосудов происходит из мезенхимы кровяных островков. Роль и функцию гладких миоцитов кровеносных сосудов исследуют немало авторов [33–36]. Одной из основных функций ГМК является контроль артериального давления. Не менее важные функции – поддержание структурной целостности кровеносного сосуда и распределение крови [34]. Гладкие миоциты сосудов играют ключевую роль в регулировании процессов перестройки сосудистой стенки и относятся к структурным и функциональным альтерациям, которые происходят в ответ на изменение гемодинамических условий, заболевание, травму или старение [35]. Множество биологических процессов способствуют патологическому ремоделированию сосудов, такому, как воспаление, окислительный стресс, накопление липидов и дегенерация [36].

Гладкие миоциты радужной оболочки глаза имеют нейроэктодермальное происхождение. За счет гладких мышечных клеток происходит формирование слоя мышц, выполняющих функцию сужения и расширения зрачка. Гладкая мускулатура, которая отвечает за расширение зрачка, получает симпатическую иннервацию из пещеристого сплетения, волокна которой проходят транзитом через ресничный ганглий. ГМТ, которая отвечает за сужение зрачка, иннервирована постганглионарными парасимпатическими нервными волокнами нейронов ресничного ганглия [37]. На этих нейронах оканчиваются преганглионарные парасимпатические волокна, проходящие в составе глазодвигательного нерва [37].

Особенности функционирования гладкой мышечной ткани в составе сердечно-сосудистой и пищеварительной систем при изменении гравитационного стимула

Сердечно-сосудистая система. Хорошо известен тот факт, что активный образ жизни важен для поддержания нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, а нахождение в космосе ограничивает физическую активность, что влечет за собой неблагоприятное влияние на все метаболические процессы [38]. Данные об изменениях состояния сосудистых характеристик разных органов в космических экспериментах немногочисленны и они не всегда идентичны с данными исследований в наземных экспериментах по имитации физиологических эффектов невесомости [39].

Одним из самых ранних событий, с которыми сталкиваются космонавты, является смещение жидкостей из нижних конечностей в верхний отдел

туловища, что приводит к потере градиентов гидростатического давления [40]. Одновременно с этим в сонных и бедренных артериях было выявлено утолщение средней оболочки, что приводит к повышенной жесткости [38]. Примечательно, что утолщение стенки сосудов и функциональная жесткость считаются предикторами сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов [38]. Механизмы, способствующие утолщению артерий в условиях космического полета, практически не изучены. Подобные преобразования были определены в артериях, расположенных выше и ниже уровня сердца, и потеря градиентов давления не предоставляет исчерпывающего объяснения [40].

В венозной системе головного мозга у космонавтов тоже были выявлены изменения. В публикации авторов D.S. Kim et al. описано, что космический полет может привести к увеличению площади поперечного сечения яремной вены, к повышенному уровню свертываемости крови и повреждению эндотелия [41].

В физиологических исследованиях состояния вен нижних конечностей людей в условиях невесомости было установлено снижение растяжимости, емкости и скорости наполнения [42].

В полетном эксперименте на лабораторных крысах выявлены изменения в постнатальном развитии стенки аорты в мозговых артериях. Показаны снижение количественного содержания α -гладкомышечного актина (α -SMA), кальпонина и тяжелой цепи гладкомышечного миозина, определен высокий уровень остеопонтина [43]. Количественное содержание ГМК, а также толщина стенки аорты после космического полета значительно снижались по сравнению с показателями групп виварийного контроля и наземного эксперимента [43]. Авторы считают, что невесомость могла повлиять на постнатальное формирование гистофизиологических свойств аорты [43].

Наземные эксперименты моделирования физиологических условий микрогравитации при антиортостатическом вывешивании лабораторных крыс показали изменения фенотипа ГМК, структурно-функциональную перестройку сосудов, предположив, что это может быть одним из важных факторов ортостатической непереносимости после условий орбитального полета [44–46]. Авторы применили метод воздействия на культивируемые ГМК аорты лабораторных крыс в условиях имитируемой микрогравитации на роллерном устройстве для культивирования [44]. В результате исследования было установлено возрастание экспрессии маркера сократительного фенотипа (тяжелая цепь миозина ГМК) гладких миоцитов и снижение экспрессии синтетического маркера (виментина) после 72-часового воздействия моделируемой микрогравитации. Сделано заключение о зависимости модуляции

фенотипа сосудистых гладких миоцитов от гравитации [44, 47].

Пищеварительная система. Переходя к вопросу об изучении ГМТ желудочно-кишечного тракта в условиях космического полета, нам не удалось найти публикаций по этой теме, но найдено большое количество работ, связанных с изучением влияния факторов космического полета на пищеварительную систему [48–51].

Установлено, что в условиях измененной гравитации происходят значимые изменения в органах пищеварения. Отмечено увеличение размеров, а также снижение экзогенности паренхиматозных органов. Помимо этого, происходит утолщение стенок полых органов, таких, как желудок, кишечник, желчный пузырь, проявляется их избыточное кровенаполнение, что может свидетельствовать о перераспределении крови. Несмотря на то что все исследования проводились натошак, авторы работы [2] отмечают повышенное содержание жидкости в желудке, расширение кишечника, а также увеличение тонуса желчного пузыря, что указывает на повышенную секреторную активность в органах. Было описано снижение функции эвакуации содержимого из желудка [2, 51], что может свидетельствовать о снижении активности ГМТ пищеварительной системы.

В исследованиях, в том числе на животных, выявлено множество структурно-функциональных изменений в желудочно-кишечном тракте после влияния факторов космического полета.

Было установлено образование венозного застоя в сосудистом русле с формированием гиперсекреторного синдрома, что приводит к отеку и набуханию слизистой. Эти изменения сопровождаются нарушением функций оттока секрета из желез желудка и мешают им выполнять свою функцию в полном объеме [2]. Помимо этого, происходят изменения различных типов пищеварения, выявлены структурные перестройки как в слизистой, так и в других оболочках желудка и кишечника [51].

Установлено, что при длительном пребывании в условиях космического полета усиливается воздействие и на слизистую оболочку желудка, при этом возникает риск прогрессирования накопленных изменений, вплоть до формирования морфологических признаков атрофии. Реакции на невесомость включают перераспределение жидкости, уменьшение объема плазмы, быструю потерю мышечной массы [52].

Выводы

1. ГМТ является неотъемлемым структурным компонентом висцеральных органов, принимающим активное участие в обеспечении их функционирования как при формировании адаптивных реакций, так и патологических состояний.

2. ГМТ по своему эмбриологическому и морфологическому происхождению органоспецифична и представляет собой перспективную мишень трансляционных исследований в космической биомедицине.

3. Несмотря на многогранный анализ тканей животных и человека под влиянием факторов космического полета, изучение адаптационных изменений гладкой мускулатуры в условиях космического полета или наземных экспериментов по имитации физиологических эффектов невесомости практически не проводилось. В то же время в космической гастроэнтерологии известны факты существенных перестроек морфофункционального состояния органов желудочно-кишечного тракта в условиях воздействия факторов орбитального полета. Поскольку ГМТ является обязательным структурно-функциональным компонентом желудочно-кишечного тракта, то можно предположить ее участие в генезе обнаруженных изменений.

4. Фундаментальные исследования гладкой мускулатуры в космической биологии и медицине будут способствовать выявлению новых механизмов адаптации организма к условиям микрогравитации на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, формированию перспективных направлений для улучшения эффективности алгоритмов профилактики.

Список литературы

1. Атякшин Д.А., Быков Э.Г., Ильин Е.А., Пашков А.Н. Тканеспецифичные особенности реакции слизистой тощей кишки монгольских песчанок при воздействии факторов космического полета на биоспутнике «Фотон-М3» // *Авиакосм. и экол. мед.* 2011. Т. 45. № 2. С. 25–30.
2. Атыакшин Д.А., Быков Е.Г., Ильин Е.А., Пашков А.Н. Tissue-specific features of the reaction of the jejunum mucosa of Mongolian gerbils under the influence of space flight factors on the «Foton-M3» biosatellite // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2011. V. 45. № 2. P. 25–30.
3. Афонин Б.В., Носков В.Б., Поляков В.В. Состояние органов пищеварительной системы в условиях длительного космического полета // *Физиология человека.* 2003. Т. 29. № 5. С. 53–57.
4. Афонин Б.В., Носков В.Б., Поляков В.В. The state of the digestive organs during long-term spaceflight // *Fiziologiya cheloveka.* 2003. V. 29. № 5. P. 53–57.
5. Hafen B.B., Burns B. Physiology, smooth muscle. 2022.
6. Donadon M., Santoro M.M. The origin and mechanisms of smooth muscle cell development in vertebrates // *Development.* 2021. V. 148. № 7. e197384.
7. Jaslove J.M., Nelson C.M. Smooth muscle: a stiff sculptor of epithelial shapes // *Philos. Trans. R Soc Lond B Biol. Sci.* 2018. V. 373. e1759.
8. Лысов Н.А., Панидов К.В., Гелашвили П.А. Особенности гистотопографии, васкуляризации, иннервации и развития мышц анального канала прямой кишки человека и лабораторной белой крысы // *Вестник мед. института РЕАВИЗ.* 2012. № 3–4. С. 7–24.
9. Lysov N.A., Panidov K.V., Gelashvili P.A. Features of histotopography, vascularization, innervation and muscle development of the anal canal of the rectum of humans and laboratory white rats // *Vestnik meditsinskogo instituta REAVIZ.* 2012. № 3–4. P. 7–24.
10. Sanders K.M. Regulation of smooth muscle excitation and contraction // *Neurogastroenterol. Motil.* 2008. P. 39–53.
11. Долгих О.В., Агафонов Ю.В., Зашихин А.Л., Башилова Е.Н. Клеточные механизмы трансформации гладкой мускулатуры матки крыс при беременности // *Экология человека.* 2010. № 9. С. 18–21.
12. Dolgikh O.V., Agafonov Yu.V., Zashikhin A.L., Bashilov E.N. Cellular mechanisms of transformation of the smooth muscles of the uterus of rats during pregnancy // *Ekologiya cheloveka.* 2010. № 9. P. 18–21.
13. Doevendans P.A., van Eys G. Smooth muscle cells on the move: the battle for actin // *Cardiovasc. Res.* 2002. V. 54. № 3. P. 499–502.
14. Gunst S.J., Zhang W. Actin cytoskeletal dynamics in smooth muscle: a new paradigm for the regulation of smooth muscle contraction // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008. V. 295. № 3. P. 576–587.
15. Lehman W., Morgan K.G. Structure and dynamics of the actin-based smooth muscle contractile and cytoskeletal apparatus // *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2012. V. 33. № 6. P. 461–469.
16. Pastuła A., Marcinkiewicz J. Cellular interactions in the intestinal stem cell niche // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* 2019. V. 67. № 1. P. 19–26.
17. Wang J., Zohar R., McCulloch C.A. Multiple roles of alpha-smooth muscle actin in mechanotransduction // *Exp. Cell Res.* 2006. V. 312. № 3. P. 205–214.
18. Spector M. Musculoskeletal connective tissue cells with muscle: expression of muscle actin in and contraction of fibroblasts, chondrocytes, and osteoblasts // *Wound Repair Regen.* 2001. V. 9. № 1. P. 11–18.
19. Cohen N. Force distribution and multi-scale mechanics in smooth muscle tissues // *J. Theor. Biol.* 2020. V. 491. P. 110–118.
20. Tang D.D. The dynamic actin cytoskeleton in smooth muscle // *Adv. Pharmacol.* 2018. V. 81. P. 1–38.
21. Gao Y., Ye L.H., Kishi H. et al. Myosin light chain kinase as a multifunctional regulatory protein of smooth muscle contraction // *IUBMB Life.* 2001. V. 51. № 6. P. 337–344.
22. Touyz R.M., Alves-Lopes R., Rios F.J. et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension // *Cardiovasc. Res.* 2018. V. 114. № 4. P. 529–539.
23. Kaßmann M., Szijártó I.A., García-Prieto C.F. et al. Role of ryanodine type 2 receptors in elementary Ca²⁺ signaling in arteries and vascular adaptive responses // *J. Am. Heart Assoc.* 2019. V. 8. № 9. P. 10–19.
24. Wang S.Q., Wei C., Zhao G. et al. Imaging microdomain Ca²⁺ in muscle cells // *Circ. Res.* 2019. V. 6. P. 1011–1022.
25. Wynne B.M., Chiao C.W., Webb R.C. Vascular smooth muscle cell signaling mechanisms for contraction

- to angiotensin II and endothelin-1 // *J. Am. Soc. Hyperten.* 2009. V. 3. P. 84–95.
22. *Ikebe M.* Regulation of the function of mammalian myosin and its conformational change // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 369. P. 157–164.
23. *Walsh M.* Vascular smooth muscle myosin light chain diphosphorylation: mechanism, function, and pathological implications // *IUBMB Life.* 2011. V. 63. P. 987–1000.
24. *Hill M.A., Meininger G.A.* Small artery mechanobiology: roles of cellular and non-cellular elements // *Microcircul.* 2016. V. 23. P. 611–613.
25. *Burger D., Turner M., Munkonda M.N., Touyz R.M.* Endothelial microparticle-derived reactive oxygen species: role in endothelial signaling and vascular function // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. V. 2016. P. 47–54.
26. *Féléto M., Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M.* Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors // *Br. J. Pharmacol.* 2009. V. 156. P. 563–574.
27. *Smith R., Imtiaz M., Banney D. et al.* Why the heart is like an orchestra and the uterus is like a soccer crowd // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. V. 213. № 2. P. 181–185.
28. *Spencer N.J., Travis L., Wiklendt L. et al.* Diversity of neurogenic smooth muscle electrical rhythmicity in mouse proximal colon // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020. V. 318. № 2. P. 244–253.
29. *Cieri R.L.* Pulmonary smooth muscle in vertebrates: a comparative review of structure and function // *Integr. Comp. Biol.* 2019. V. 59. № 1. P. 10–28.
30. *Tomalka A., Borsdorf M., Bül M., Siebert T.* Porcine stomach smooth muscle force depends on history-effects // *Front. Physiol.* 2017. V. 8. e802.
31. *Bitar K.N., Patil S.B.* Aging and gastrointestinal smooth muscle // *Mech. Ageing Dev.* 2004. V. 125. № 12. P. 907–910.
32. *Башилова Е.Н., Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В.* К вопросу о клеточных механизмах реактивности гладкой мышечной ткани некоторых висцеральных органов // *Экологическая морфология. Экология человека.* 2014. № 11. С. 20–25.
- Bashilova E.N., Zashikhin A.L., Agafonov Yu.V.* On the cellular mechanisms of reactivity of smooth muscle tissue of some visceral organs // *Ekologicheskaya morfologiya. Ekologiya cheloveka.* 2014. № 11. P. 20–25.
33. *Fisher S.A.* Vascular smooth muscle phenotypic diversity and function // *Physiol. Genomics.* 2010. V. 42A. № 3. P. 169–187.
34. *Hu D., Yin C., Luo S. et al.* Vascular smooth muscle cells contribute to atherosclerosis immunity // *Front. Immunol.* 2019. № 10. P. 1101.
35. *Jaminon A., Reesink K., Kroon A., Schurgers L.* The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 22. P. 56–94.
36. *Henning R.J., Bourgeois M., Harbison R.D.* Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) and Toxicol. 2018. V. 18. P. 493–506.
37. *Jensen A.M.* Potential roles for BMP and Pax genes in the development of iris smooth muscle // *Dev Dyn.* 2005. V. 232. № 2. P. 385–392.
38. *Locatelli L., Castiglioni S., Maier J.A.M.* From cultured vascular cells to vessels: the cellular and molecular basis of vascular dysfunction in space // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. V. 10. e862059.
39. *Тарасова О.С., Сафронова С.И., Борзых А.А. и др.* Вазомоторные реакции мелких артерий разных органов // *Космический научный проект «Бион-М1»: медико-биологические эксперименты и исследования / А.И. Григорьев, ред. М., 2016. С. 310–317.*
- Tarasova O.S., Safronova S.I., Borzykh A.A. et al.* Vasomotor reactions of small arteries of different organs // *Space scientific project «Bion-M1»: medical and biological experiments and investigations / A.I. Grigoriev, ed. Moscow, 2016. P. 310–317.*
40. *Patel S.* The effects of microgravity and space radiation on cardiovascular health: From low-Earth orbit and beyond // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100595.
41. *Kim D.S., Vaquer S., Mazzolai L. et al.* The effect of microgravity on the human venous system and blood coagulation: a systematic review // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. P. 1149–1158.
42. *Котовская А.Р., Фомина Г.А., Сальников А.В.* Венозная гемодинамика человека в невесомости и прогнозирование ортостатической устойчивости в полете // *Авиакосм. и экол. мед.* 2013. Т. 47. № 1. С. 37–42.
- Kotovskaya A.R., Fomina G.A., Salnikov A.V.* Human venous hemodynamics in weightlessness and prediction of orthostatic stability in flight // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2013. V. 47. № 1. P. 37–42.
43. *Katsuda S., Yamasaki M., Waki H. et al.* Spaceflight affects postnatal development of the aortic wall in rats // *Biomed. Res. Int.* 2014. V. 2014. e490428.
44. *Kang H., Fan Y., Sun A. et al.* Simulated microgravity exposure modulates the phenotype of cultured vascular smooth muscle cells // *Cell Biochem. Biophys.* 2013. V. 66. P. 121–130.
45. *Zhang L.F.* Region-specific vascular remodeling and its prevention by artificial gravity in weightless environment // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013. V. 113. № 12. P. 2873–2895.
46. *Stabley J.N., Dominguez J.M. 2nd, Dominguez C.E. et al.* Spaceflight reduces vasoconstrictor responsiveness of skeletal muscle resistance arteries in mice // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2012. V. 113. № 9. P. 1439–1445.
47. *Dabertrand F., Porte Y., Macrez N. et al.* Spaceflight regulates ryanodine receptor subtype 1 in portal vein myocytes in the opposite way of hypertension // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2012. V. 112. № 3. P. 471–480.
48. *Атякшин Д.А., Алексеева Н.Т., Ключкова С.В., Никитюк Д.Б.* Состояние коллагеновых волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани желудка и кишечника мышей после 30-суточного орбитального полета // *Вопр. питания.* 2019. Т. 88. № 1. С. 26–40.

Atyakshin D.A., Alekseeva N.T., Klochkova S.V., Nikityuk D.B. The state of collagen fibrous structures of extracellular matrix of connective tissue of the stomach and intestines of mice after a 30-day orbital flight // *Voprosy pitaniya*. 2019. V. 88. № 1. P. 26–40.

49. *Агуреев А.Н., Афонин Б.В., Седова Е.А. и др.* Пищевой статус в эксперименте со 105-суточной изоляцией на первом этапе проекта «Марс-500» // *Авиакосм. и экол. мед.* 2015. Т. 49. № 6. С. 19–28.

Agureev A.N., Afonin B.V., Sedova E.A. et al. Nutritional status in the experiment with 105-day isolation at the first stage of the «Mars-500» project // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2015. V. 49. № 6. P. 19–28.

50. *Атякшин Д.А., Быков Э.Г.* Ретикулярные волокна интерстиция органов пищеварительной системы монгольских песчанок после 12-суточного орбитального полета на КА «Фотон-М3» // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2013. Т. 2. № 3. С. 14–20.

Atyakshin D.A., Bykov E.G. Interstitium reticular fibers of the digestive system of Mongolian gerbils after 12-day orbital flight on the spacecraft «Foton-M3» // *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2013. V. 2. № 3. P. 14–20.

51. *Атякшин Д.А., Быков Э.Г.* Морфологические изменения стенки желудка монгольских песчанок после 12-суточного орбитального полета на космическом аппарате «Фотон-М3» // *Авиакосм. и экол. мед.* 2012. Т. 46. № 5. С. 26–33.

Atyakshin D.A., Bykov E.G. Morphological changes in the stomach wall of Mongolian gerbils after a 12-day orbital flight on the «Foton-M3» spacecraft // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2012. V. 46. № 5. P. 26–33.

52. *Laurens C., Simon C., Vernikos J. et al.* Revisiting the role of exercise countermeasure on the regulation of energy balance during space flight // *Front. Physiol.* 2019. № 10. P. 321.

Поступила 04.02.2022

SMOOTH MUSCLE TISSUE – A POTENTIAL TARGET OF TRANSLATIONAL RESEARCHES IN SPACE BIOMEDICINE

Samoilenko T.V.¹, Shishkina V.V.¹, Antakova L.N.¹, Atyakshin D.A.^{1,2}

¹Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh

²Scientific and Educational Resource Center «Innovative Technologies for Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis» Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

This is an overview of the current knowledge of the structural and functional organization of the smooth muscle tissue (SMT) presenting equally fundamental and applied interest for space biomedicine.

SMT is a structural component of the visceral organs involved in adaptive reactions or pathological developments. According to the evidence, cell populations of visceral SMT contain smooth myocytes differing in histophysiological properties. Many investigators reason that the SMT morphological and embryological origin is organ-specific and can be an area of translational researches, including space biomedicine. In spite of the multisided analysis of animal and humans tissues exposed to the spaceflight factors, no effort has been made to study SMT in space microgravity or ground-based modeling experiments. However, space gastroenterology knows facts about morphological transformations in the digestive organs in the spaceflight environment. Clearly, SMT as a structural component of the gastrointestinal tract may contribute directly in a number of organ-specific changes during orbital missions.

SMT studies will unveil mechanisms of adaptive cell, and molecular changes with stromal mediation due to microgravity, and reveal targets for enhancing health control in space missions.

Key words: smooth muscle tissue, myocyte, microgravity, gravity, space mission.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 5–15.

УДК 504.75

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОД КАК ФАКТОР ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Константинова Н.А.

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

E-mail: nkonstantinova@imbp.ru

Обзор посвящен проблеме загрязнения вод различными компонентами и его влиянию на здоровье человека.

Рассматриваются основные типы загрязнений воды: тяжелыми металлами, сточными водами, лекарственными препаратами, радиоактивными изотопами и прочими загрязнителями. Обсуждаются источники загрязнения питьевой воды и предлагаются способы борьбы с этими загрязнениями – решения, основанные на международном опыте, с учетом эффективности их применения. Дается оценка вреда для здоровья человека от того или иного источника загрязнения воды. Проблема загрязнения вод рассматривается как в мировом масштабе, так и применительно к Российской Федерации.

Ключевые слова: загрязнение воды, водные ресурсы, экологическая медицина, антибиотики, тяжелые металлы, загрязнители.

Ключевые слова: гладкая мышечная ткань, миоцит, микрогравитация, гравитация, космический полет.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 16–22.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-16-22

Российская Федерация богата водными ресурсами. Но Россию не ассоциируют на мировом рынке как страну, производящую питьевую и минеральную воду. В большей степени проблема связана со слабой экспансией российских производителей на мировой рынок из-за логистики, разности культур, законодательства, норм, качества и других причин [1].

На мировом рынке бутилированной воды очень сильны позиции Европы, несмотря на вопросы, связанные с качеством этой воды [2]. При этом Россия может предложить мировому рынку разнообразную по физико-химическим показателям минеральную и питьевую воду. Только одних хорошо исследованных минеральных источников в России насчитывается более 300 [3]. Речь идет об источниках, которые функционируют в рамках курортов и здравниц. Что касается качества водных ресурсов и их распределения по территории России и эффективности их использования, то оно различается в значительной степени для разных регионов Российской Федерации [4]. И управление водными ресурсами организовано недостаточно хорошо [5]. Проблемы, связанные с водными ресурсами в России, возникают из-за

климата – это влияние отчетливо видно в южных регионах России. Возможные пути улучшения водоснабжения и устранения дефицита водных ресурсов в разных регионах и странах предполагает глобальное международное сотрудничество, которое требуется и в решении проблем загрязнения водных ресурсов и их сохранения для будущих поколений.

Более 100 000 химических соединений официально зарегистрированы и используются людьми ежедневно [6]. Совершенно ясно, что для большинства этих химических соединений нет гарантий их безопасности. Из-за постоянного контакта с водой соединения так или иначе попадают в воду. Несмотря на низкую концентрацию большинства химических соединений в воде, постоянное присутствие их в продуктах питания и питьевой воде приводят к различным неблагоприятным последствиям для здоровья человека [7]. Загрязнение химическими веществами увеличивается со временем. Старые отходы так или иначе остаются источником риска и со временем попадают в питьевую воду. Так, например, было подсчитано, что с 1950-х гг. в США было захоронено в различных местах свыше 750 млн тонн токсичных химических отходов за 30 лет, что вызвало статистически значимое увеличение онкологических заболеваний [8]. Необходимо понимать, что вода для сельскохозяйственных нужд изначально загрязнена токсичными соединениями, тяжелыми металлами. Безусловно, есть риск повышенного содержания этих загрязнителей в продуктах питания, поскольку на производство продуктов приходится значительная часть воды, как правило, загрязненной. Даже не столь опасные загрязнения, как выбросы CO₂ и повышение солености воды за счет сельскохозяйственной деятельности, приводят к серьезному экономическому ущербу [9]. Более сильный эффект от загрязнения воды проявляется при анализе использованной воды при производстве различной продукции [10]. В табл. 1 представлены виды загрязнения и выделен наиболее сильный вред здоровью человека, который наносит тот или иной вид загрязнения воды. Как видно, загрязнение воды причиняет значительный урон здоровью человека и, возможно, занимает первое место среди факторов риска, рассматриваемых в экологической медицине.

Виды загрязнения воды и воздействие на здоровье человека

Загрязнение воды	Влияние загрязнения на здоровье человека	Источник литературы
Агрохимикаты	По оценкам: отравление 3 млн человек и как следствие 20 000 непреднамеренных смертей в год	[11]
Загрязнение грунтовых вод токсичными отходами	Статистически достоверное увеличение онкологических заболеваний	[12]
Геологический состав водоносных горизонтов	Тяжелые отравления, сопряженные с высоким риском развития рака и других хронических заболеваний	[13]
Инфекционные заболевания	До 70 % детских смертей в развивающихся странах, связано с инфекциями, передающимися через зараженную питьевую воду	[14]
Для неорганических загрязнителей, в том числе тяжелых металлов и металлоидов	Отравления тяжелыми металлами и металлоидами отражаются на работе всех органов и организма в целом и влекут за собой тяжелые последствия даже при малых и сверхмалых концентрациях загрязнителя	[15]
Загрязнение воды радиоактивными изотопами	В значительной степени увеличивается риск возникновения онкологических заболеваний, генетических изменений, сердечно-сосудистых заболеваний, а также воспалений и аутоиммунных заболеваний	[16]
Загрязнение питьевой воды сточными водами	В большей степени загрязнение питьевой воды сточными водами приводит к инфекционным и паразитарным заболеваниям	[17]

Рассмотрим особые случаи загрязнения вод, которые дают представление о масштабе проблемы, и ресурсоэффективные способы борьбы с ними.

Особые случаи загрязнения воды и ресурсоэффективные решения

Городская среда – основной источник загрязнения воды. Вода загрязняется при ее использовании в коммунальных нуждах населением: это и загрязнение, связанное с красками, с применением горючего, дорожного покрытия, промышленного производства и с использованием различных реагентов [18]. Особо опасное техногенное загрязнение вод – загрязнение тяжелыми металлами, которое аккумулируется и сохраняется на значительный промежуток времени (иногда более 100 лет) [19]. Вне городской среды основными источниками мобилизации тяжелых металлов являются вулканическая деятельность и выветривание (природные факторы). Значительное загрязнение металлами возникает в результате деятельности предприятий горнодобывающей, металлургической, тяжелой и химической промышленности [20]. Тяжелые металлы попадают в речную систему [21], особенно сильные накопления тяжелых металлов наблюдаются в зонах стоячей водой, рядом с техногенными источниками загрязнения, в болотах [22].

Ресурсоэффективные решения. Как показывает практика, наиболее перспективными способами очистки воды и почвы от тяжелых металлов являются биоремедиация (очистка воды/почвы/воздуха с использованием метаболического потенциала

биологических объектов), ризоремедиация (стимуляция микробиологической активности почвы/ила) фиторемедиация (очистка воды/почвы/воздуха с использованием зеленых растений и водорослей), применяемые и для очистки загрязненных территорий [23]. Биотехнологические подходы эффективны для использования на большой загрязненной/загрязняемой территории в тех местах, где невозможно использовать фильтры и другие способы очистки [24]. Генная инженерия позволяет реализовать методы биоремедиации, фиторемедиации и ризоремедиации максимально ресурсоэффективными способами, о чем свидетельствуют современные исследования [25]. Непосредственно сточные воды можно очищать от примесей тяжелых металлов с использованием дешевых сорбентов [26]. Использование сорбентов особенно эффективно в местах добычи полезных ископаемых, где и происходит основное загрязнение поверхностных вод тяжелыми металлами [27].

На большей части страны в зимний период значительные объемы снега в черте городов и рядом с трассами загрязняются в значительной степени нефтепродуктами и неорганическими соединениями, и тяжелыми металлами [28]. Единственным решением этой проблемы являются пункты приема снежных масс с очистными сооружениями. Также важно изменение подхода к использованию химических реагентов на более экономичный и экологически приемлемый вариант – гранитная крошка. Гранитная крошка используется многократно, не причиняет вреда окружающей среде и является достаточно эффективным средством против гололеда.

Средние значения максимальных концентраций основных лекарственных форм, измеренных в различных странах [29]

Лекарства	Среднее значение (нанограмм/л)
Анальгетики и противовоспалительные средства: ацетаминофен, диклофенак, ибупрофен	217,0 ± 173,6
Нестероидные противовоспалительные препараты: кетопрофен, напроксен	306,7 ± 161,7
Антибиотики: эритромицин, метронидазол, сульфаметоксазол, триметоприм	164,5 ± 120,3
Антидепрессанты: диазепам, флуоксетин.	28,9 ± 26,7
Противоэпилептические: карбамазепин, габапентин	161,6 ± 156,8
Антигипергликемические: метформин	238,1 ± 190,2
Бета-адреноблокаторы: атенолол, пропранолол	94,0 ± 75,3
Стимулятор центральной нервной системы: кофеин	260,9 ± 172,1
Регуляторы липидов: гемфиброзил	64,0 ± 19,6

За последние 50 лет сформировался новый вид неочевидного загрязнения воды – лекарственными веществами и их компонентами. Фармацевтическая промышленность выпускает значительный объем лекарственных форм. Однако можно выделить самые распространенные действующие вещества, которые являются основными фармацевтическими загрязнителями поверхностных вод. В табл. 2 представлены усредненные концентрации распространенных лекарственных форм, которые были обнаружены в различных странах, областях с высокой концентрацией населения. Все измерения проводились в поверхностном слое воды [29]. Страны с низким запасом пресных вод, с низким уровнем водоподготовки и водоочистки показывали самые высокие концентрации фармпрепаратов в поверхностных водах. На эти показатели влияют уровень материального развития общества и доступность лекарственных веществ. Строгий контроль над оборотом лекарственных веществ позволит значительно снизить концентрацию фармацевтических загрязнителей. Но самым сильным источником загрязнения являются неочищенные стоки фармпредприятий.

Ситуация с фармацевтическим загрязнением поверхностных вод по-разному проявляется в различных странах. В Китае (и в Азиатском регионе) выявлен относительно низкий уровень фармацевтического загрязнения [30]. Возможно, это связано с популярностью традиционной медицины в Китае [31], являющейся основным способом лечения. В соседней стране – Индии, где не так популярны традиционные методы медицины, обнаруживаются достаточно высокие уровни фармацевтического загрязнения [32]. Однако следует учитывать, что Индия является основным мировым производителем дженериков [33]. И загрязнение воды, по-видимому, связано с деятельностью фармацевтических производств [34]. Наиболее загрязненная фармпрепаратами поверхностная вода наблюдается на африканском континенте. Практически для всех

действующих веществ, указанных в табл. 2, в южноафриканском регионе наблюдаются концентрации выше 1000 нанограмм/л [35], что может даже приближаться к терапевтическим дозам некоторых веществ [36].

Недостаточность исследовательских данных не позволяет говорить об уровне загрязнения поверхностных вод лекарственными веществами в Российской Федерации и ближайших странах. Данные в табл. 2 дают возможность ориентировочно судить о масштабах проблемы в России. Имеются косвенные данные высокого уровня загрязнения в России и соседних странах [37].

Можно с уверенностью утверждать, что проблема загрязнения поверхностных вод фармпрепаратами становится все острее как в России, так и во всем мире. Как одно из последствий загрязнения воды фармпрепаратами можно отметить возникновение резистентности микроорганизмов к лекарственным препаратам. Число резистентных микроорганизмов растет ежегодно. Эту проблему усиливает факт применения антибиотиков в сельском хозяйстве.

Ресурсоэффективное решение. Быстрым и недорогим методом борьбы с фармакологическим загрязнением является метод, связанный с применением специальных химических адсорбентов-деактиваторов в составе биоугля [38], которые весьма эффективны и имеют низкую стоимость. К самым безопасным и экологически чистым адсорбентам-деактиваторам можно отнести фосфорную кислоту (H_3PO_4) [39]. Хорошо зарекомендовали себя водоросли-макрофиты [40], способные деградировать микроорганизмы (например, *Rhodococcus actinobacteria*), которые могут эффективно бороться с фармакологическим загрязнением в сточных водах [41].

При добыче полезных ископаемых (газа, нефти) [42] и интенсивном использовании подземных вод [43] на фильтрах в системе фильтрации накапливаются радиоактивные изотопы. При добыче газа и нефти на фильтрах остаются преимущественно

изотопы радия (^{226}Ra , ^{228}Ra), образующиеся в результате радиоактивного распада урана (^{238}U) и тория (^{232}Th) и сопутствующих продуктов распада [44]. При работе фильтров водной скважины основным источником радиоактивного загрязнения являются радиоактивные благородные газы, продукты распада которых задерживаются на фильтрах [45].

Ресурсоэффективное решение. При длительном использовании фильтров (или в случае повышенной концентрации радиоактивных изотопов) необходимо чаще их менять для предотвращения излишнего накопления радиоактивных изотопов. При повышенной концентрации изотопов фильтр может перейти в класс радиоактивных отходов, и его утилизация потребует значительных средств. В целом проблема загрязнения фильтров радиоактивными изотопами может быть куда более серьезной, чем это может показаться на первый взгляд.

*Водная стратегия РФ: переход
от опасность-ориентированного подхода
к риск-ориентированному подходу*

Недостаточное обеспечение питьевой водой населения России, проблемы загрязнения вод и их нерациональное использование побудило правительство РФ разработать и реализовать водную стратегию РФ до 2020 г. Вопросы, затронутые в процессе реализации водной стратегии, позволили определить наиболее важные направления и приоритетные задачи, напрямую связанные со здоровьем и благополучием населения. В работе [46] были представлены факты взаимосвязи между гидрометеорологической и медико-экологической обстановкой. Особую тревогу вызывает подтопление скотомогильников и техногенные загрязнения – этими проблемами охвачены все территории РФ.

В РФ водоохранное регулирование основано главным образом на нормировании с использованием гигиенических нормативов и опасность-ориентированного подхода. Основным показателем в опасность-ориентированном подходе является предельно допустимая концентрации (ПДК) того или иного вещества загрязняющего вещества. По сути, опасность-ориентированный подход основан на принципе «нулевого риска»: принимается, что при повседневном влиянии химических элементов и их соединений ниже уровня ПДК не вызывает заболеваний и/или патологических изменений в организме человека. Однако у такого подхода есть ряд недостатков. Среди основных трудностей, с которыми связана реализация этого подхода, следует отметить проблему осуществления контроля за концентрацией веществ – во многих случаях концентрация веществ трудно определима или определяется со значительными погрешностями. Нормативно-правовая база, в частности ГОСТ 27384-2002 (Вода. Нормы погрешности измерений показателей состава и свойств. М., 2011),

где сказано: «к рассмотрению принимают результат определения без учета значений характеристики погрешности». Такая формулировка дает возможность трактовать результаты измерений неоднозначно. К этой проблеме можно отнести и вопрос кратности и времени взятия проб воды. В силу вариативности химического состава пресных вод достаточно сложно определить, достоверны ли измерения [47]. Второй проблемой опасность-ориентированного подхода является недооценка риска связанного с условиями водоподготовки. Так, в результате водоподготовки (обеззараживания) питьевой воды реагентными методами (хлор, озон) могут появляться новые продукты трансформации с повышенным уровнем токсичности. Помимо этого, остается недооцененным индивидуальный канцерогенный пожизненный риск, связанный с водоподготовкой, хранением и транспортировкой питьевой воды [48].

В рамках разработанной водной стратегии были приняты меры по рациональному использованию водных ресурсов и перераспределение их для устранения дефицита на региональном и отраслевом уровнях. Решался также вопрос несоответствия качества питьевой воды гигиеническим нормативам на фоне ограниченного доступа населения к централизованным источникам водоснабжения, что приводит к риску потребления населением неудовлетворительной по санитарным и химическим свойствам питьевой воды.

Для решения этих проблем предлагается перейти к риск-ориентированному подходу. Этот подход основывается на соблюдении гигиенических нормативов и предполагает оценку влияния питьевой воды на здоровье человека в рамках подхода «примемлемого» риска. Преимуществом риск-ориентированного подхода является обязательный мониторинг загрязняющих веществ, прогнозирование токсичности и опасности каждого вещества с учетом комбинированного их действия, трансформации веществ в водном объекте на основе международных баз данных и регистров.

Авиакосмическая биология и медицина накопила богатый опыт использования риск-ориентированного подхода. Разработанные методы анализа и прогнозирования рисков могут быть использованы для научно-методического обеспечения при переходе от опасность-ориентированного к риск-ориентированному подходу в рамках водной стратегии РФ. Адаптация методов анализа и прогнозирования является целью дальнейшей работы в этом направлении.

Загрязнение воды сказывается на сельском населении, где отсутствие условий для очистки сточных вод усугубляет его опасность [49]. Потенциально 2/3 населения мира не имеют доступа к чистой питьевой воде [50] и подвержены синергетическому и хроническому воздействию водных загрязнений. С другой стороны, по оценкам ВОЗ каждый

доллар инвестиций в дело водоснабжения и водоотведения приносит 5 долларов прибыли. В целом решение вопросов загрязнения вод может привести к стабильному росту мирового валового продукта на 1,5 % [50].

В данной статье представлены только основные пути загрязнения. Тяжесть последствий отравления различными загрязнениями воды для организма человека показана в табл. 1. В ней не представлено значительное количество других видов загрязнения и их последствий. Но уже этих данных достаточно, чтобы сделать вывод о тяжести последствий таких отравлений. Очевидно, что единственной профилактикой может быть только эффективная очистка воды от загрязнителей. В случае невозможности очистки воды с целью минимизации рисков отравления может быть использована бутилированная вода.

В случае риска загрязнения воды особо опасными загрязнителями и/или повышения концентрации загрязнителей один из подходов защитить здоровье человека – использовать бутилированную воду. Другой подход к обеспечению населения чистой питьевой водой бурно развивается в России – это вендинговые аппараты, которые позволяют фильтровать водопроводную воду или выдавать сохраненную из источников воду на розлив (в тару потребителя).

В настоящее время в России основные требования по качеству и безопасности питьевой бутилированной воды определяются 2 нормативными документами:

- ГОСТ 32220-2013 «Питьевая вода, расфасованная в емкость»;
- СанПиН 2.1.4.1116-2002 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества».

Согласно этим документам, питьевая вода должна быть безопасна для потребления человеком по микробиологическим, паразитологическим и радиологическим показателям, безвредна по химическому составу, иметь благоприятные органолептические свойства.

Бутилированную воду по составу и происхождению классифицируют на «Питьевую воду первой категории» и «Питьевую воду высшей категории». К этой классификации можно добавить столовую и минеральную воду.

Минеральная вода – это вода из соответствующим образом зарегистрированного подземного источника (скважины) с сохраненным первоначальным составом минеральных веществ. Столовые воды безвредны по показателю минерализации (хотя минерализация может не соответствовать нормам СанПиН 2.1.4.1116-2002). Производители в продвижении столовых и минеральных вод делают упор на чистоту и натуральность бутилированной воды в сравнении с водопроводной водой и при этом не

ограничены жесткими нормами СанПиН 2.1.4.1116-2002, поскольку при розливе природной воды по СанПиНам не допускается изменение состава добываемой воды. Если же производитель очищает воду с помощью оборудования, то ужесточаются требования именно к составу, а не к источнику.

Выводы

1. Загрязнение вод является одним из существенных факторов экологической медицины.
2. Переход от опасность-ориентированного подхода к риск-ориентированному подходу позволит снизить глобальное бремя болезней, ассоциированных с потреблением загрязненной воды.
3. Краткосрочной мерой в борьбе с последствиями чрезвычайных ситуаций, сопряженных с загрязнением вод, является использование бутилированной воды и вендинговых аппаратов.
4. Целесообразно на государственном уровне разрабатывать и реализовывать водную стратегию, по примеру водной стратегии России 2020.

Работа выполнена в рамках темы № 65.2 программы фундаментальных научных исследований РАН.

Список литературы

1. *Birzul A.N., Pitilyak D.A., Viden I.I.* Health and quality risk assessment of bottled water // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2019. V. 272. № 2. e022142. DOI:10.1088/1755-1315/272/2/022142.
2. *Misund A., Frengstad B., Siewers U., Reimann C.* Variation of 66 elements in European bottled mineral waters // Science of the Total Environ. 1999. V. 243. P. 21–41. URL: [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00307-1](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00307-1).
3. *Voronov A.N.* Some features of mineral waters in Russia // Environ. Geol. 2000. V. 39. № 5. P. 477–481. URL: <https://doi.org/10.1007/s002540050453>.
4. *Shiklomanov I.A., Georgievskii V.Y., Babkin V.I., Balonishnikova Z.A.* Research problems of formation and estimation of water resources and water availability changes of the Russian Federation // Rus. Meteorol. and Hydrol. 2010. V. 35. № 1. P. 13–19. URL: <https://doi.org/10.3103/S1068373910010036>.
5. *Trumbull N.S.* Pressures on urban water resources in Russia: The case of St. Petersburg // Eurasian Geography and Economics. 2007. V. 48. № 4. P. 495–506. URL: <https://doi.org/10.2747/1538-7216.48.4.495>.
6. *Schwarzman M.R., Wilson M.P.* New science for chemicals policy // Sci. 2009. V. 326. № 5956. P. 1065–1066. DOI 10.1126/science.1177537.
7. *Schwarzenbach R.P., Egli T., Hofstetter T.B. et al.* Global water pollution and human health // Ann. Rev. of Environ. and Res. 2010. V. 35. P. 109–136. DOI: 10.1146/annurev-environ-100809-125342.

8. Griffith J., Duncan R.C., Riggan W.B., Pellom A.C. Cancer mortality in US counties with hazardous waste sites and ground water pollution // *Arch. of Environ. Health: An Int. J.* 1989. V. 44. № 2. P. 69–74. URL: <https://doi.org/10.1080/00039896.1989.9934378>.
9. Alamdarlo H.N. The economic impact of agricultural pollutions in Iran, spatial distance function approach // *Sci. of the Total Environ.* 2018. V. 616. P. 1656–1663. URL: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.146>.
10. Pimentel D., Berger B., Filiberto D. et al. Water resources: agricultural and environmental issues // *BioSci.* 2004. V. 54. № 10. P. 909–918. URL: [https://doi.org/10.1641/0006-3568\(2004\)054\[0909:WRAAEI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1641/0006-3568(2004)054[0909:WRAAEI]2.0.CO;2).
11. Schwarzenbach R.P., Egli T., Hofstetter T.B. et al. Global water pollution and human health // *Ann. Rev. of Environ. and Res.* 2010. V. 35. P. 109–136. DOI: 10.1146/annurev-environ-100809-125342].
12. Griffith J., Duncan R.C., Riggan W.B., Pellom A.C. Cancer mortality in US counties with hazardous waste sites and ground water pollution // *Arch. of Environ. Health: An Int. J.* 1989. V. 44. № 2. P. 69–74. URL: <https://doi.org/10.1080/00039896.1989.9934378>.
13. Chen Y., Parvez F., Gamble M. et al. Arsenic exposure at low-to-moderate levels and skin lesions, arsenic metabolism, neurological functions, and biomarkers for respiratory and cardiovascular diseases: review of recent findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) in Bangladesh // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 2009. V. 239. № 2. P. 184–192. URL: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.01.010>.
14. Mtango F.D., Neuvians D., Broome C.V. et al. Risk factors for deaths in children under 5 years old in Bagamoyo district, Tanzania // *Tropical medicine and parasitology: official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ).* 1992. V. 43. № 4. P. 229–233.
15. Chapman P.M., Wang F. Issues in ecological risk assessment of inorganic metals and metalloids // *Hum. and Ecol. Risk Asses.* 2000. V. 6. № 6. P. 965–988.
16. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S. et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases // *Military Med. Res.* 2018. V. 5. № 1. P. 9–19. URL: <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0156-7>.
17. Moreira N.A., Bondelind M. Safe drinking water and waterborne outbreaks // *J. of Water and Health.* 2017. V. 15. № 1. P. 83–96. URL: <https://doi.org/10.2166/wh.2016.103>.
18. Alloway B.J. Sources of heavy metals and metalloids in soils // *Heavy metals in soils.* Dordrecht, 2013. P. 11–50. URL: https://doi.org/10.1007/978-94-007-4470-7_2.
19. Chapman P.M. Environmental risks of inorganic metals and metalloids: a continuing, evolving scientific odyssey // *Hum. and Ecol. Risk Asses.* 2008. V. 14. № 1. P. 5–40. URL: <https://doi.org/10.1080/10807030701790272>.
20. Ali H., Khan E., Ilahi I. Environmental chemistry and ecotoxicology of hazardous heavy metals: environmental persistence, toxicity, and bioaccumulation // *J. of Chem.* 2019. V. 2019. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/6730305>.
21. Mikhailenko A., Dotsenko I., Fedorov Y. Levels of mercury content in Russian federation rivers // *International Multidisciplinary Scientific GeoConference: SGEM.* 2019. V. 19. № 5.1. P. 439–444. DOI:10.5593/sgem2019/5.1/S20.055.
22. Zhulidov A.V., Headley J.V., Robarts R.D. et al. Concentrations of Cd, Pb, Zn and Cu in contaminated wetlands of the Russian Arctic // *Marine Pollution Bulletin.* 1997. V. 35. № 7–12. P. 252–259.
23. Mosa K.A., Saadoun I., Kumar K. et al. Potential biotechnological strategies for the cleanup of heavy metals and metalloids // *Front. in Plant Sci.* 2016. V. 7. P. 303–317. URL: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00303>.
24. Sarwar N., Imran M., Shaheen M.R. et al. Phytoremediation strategies for soils contaminated with heavy metals: modifications and future perspectives // *Chemosphere.* 2017. V. 171. P. 710–721. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.12.116>.
25. Fasani E., Manara A., Martini F. et al. The potential of genetic engineering of plants for the remediation of soils contaminated with heavy metals // *Plant, Cell & Environment.* 2018. V. 41. № 5. P. 1201–1232. URL: <https://doi.org/10.1111/pce.12963>.
26. Martemianov D., Plotnikov E., Rudmin M. et al. Studying glauconite of the bakchar deposit (Western Siberia) as a prospective sorbent for heavy metals // *J. of Environ. Sci. and Health. Part A.* 2020. P. 1–7. URL: <https://doi.org/10.1080/10934529.2020.1794686>.
27. Bridge G. Contested terrain: mining and the environment // *Ann. Rev. Environ. Resour.* 2004. V. 29. P. 205–259. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev.energy.28.011503.163434>.
28. Minigazimov N., Khaidarshina E., Abdrahmanov R. et al. City snow dumps of a large industrial centre as a source of surface water pollution (on the example of Ufa city) // *As. J. of Water, Environ. and Pollution.* 2019. V. 16. № 2. P. 51–58. DOI: 10.3233/AJW190019.
29. Quesada H.B., Baptista A.T.A., Cusioli L.F. et al. Surface water pollution by pharmaceuticals and an alternative of removal by low-cost adsorbents: A review // *Chemosphere.* 2019. V. 222. P. 766–780. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.009>.
30. Yang Y.Y., Zhao J.L., Liu Y.S. et al. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and artificial sweeteners (ASs) in surface and ground waters and their application as indication of wastewater contamination // *Sci. of the Total Environ.* 2018. V. 616. P. 816–823. URL: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.241>.
31. Cheung F. TCM: made in China // *Nature.* 2011. V. 480. № 7378. P. S82–S83. URL: <https://doi.org/10.1038/480S82a>.
32. Mutiyar P.K., Gupta S.K., Mittal A.K. Fate of pharmaceutical active compounds (PhACs) from River Yamuna, India: An ecotoxicological risk assessment approach // *Ecotoxicol. and Environ. Safety.* 2018. V. 150. P. 297–304. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.12.041>.
33. Love J. The production of generic drugs in India // *BMJ.* 2011. P. 342–346. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d1694>.

34. Larsson D.G.J., de Pedro C., Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals // *J. of Hazardous Mater.* 2007. V. 148. № 3. P. 751–755. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2007.07.008.
35. Matongo S., Birungi G., Moodley B., Ndungu P. Pharmaceutical residues in water and sediment of Msunduzi River, Kwazulu-Natal, South Africa // *Chemosphere.* 2015. V. 134. P. 133–140. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.03.093>.
36. Katoh T., Kawashima K., Fukuba N. et al. Low-dose rectal diclofenac does not prevent post-ERCP pancreatitis in low-or high-risk patients // *J. of Gastroenterol. and Hepatol.* 2020. V. 35. № 7. P. 1247–1253. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jwneu.2016.08.032>.
37. Barenboim G.M., Kozlova M.A. Pollution of sources of drinking water supply of large cities with pharmaceuticals (the example of Moscow, Russia) // *Water Resour.* 2018. V. 45. № 6. P. 941–952. URL: <https://doi.org/10.1134/S0097807818060039>.
38. Ali I., Asim M., Khan T.A. Low cost adsorbents for the removal of organic pollutants from wastewater // *J. of Environ. Management.* 2012. V. 113. P. 170–183. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.08.028>.
39. Rajapaksha A.U., Chen S.S., Tsang D.C. et al. Engineered/designer biochar for contaminant removal/immobilization from soil and water: potential and implication of biochar modification // *Chemosphere.* 2016. V. 148. P. 276–291. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.043>.
40. Vystavna Y., Frkova Z., Marchand L. et al. Removal efficiency of pharmaceuticals in a full scale constructed wetland in East Ukraine // *Ecol. Engineering.* 2017. V. 108. P. 50–58. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2017.08.009>.
41. Ivshina I., Tyumina E., Vikhareva E. Biodegradation of emerging pollutants: focus on pharmaceuticals // *Microbiol. Austr.* 2018. V. 39. № 3. P. 117–122. URL: <https://doi.org/10.1071/MA18037>.
42. Dwipayana C.A.W., Moersidik S.S., Pratama M.A. Role of geomembrane to prevent water pollution and radiation exposure in landfill for NORM waste from the oil and gas industries // *J. of Physics: Conference Series.* 2019. V. 1341. № 5. e052014. DOI: 10.1088/1742-6596/1341/5/052014.
43. Cartwright I., Cendón D., Currell M., Meredith K. A review of radioactive isotopes and other residence time tracers in understanding groundwater recharge: Possibilities, challenges, and limitations // *J. of Hydrol.* 2017. V. 555. P. 797–811. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2017.10.053>.
44. Winniford W.L., Dunkle M.N. Tracers for oil and gas reservoirs // *Analytical techniques in the oil and gas industry for environmental monitoring.* 2020. P. 329–345. URL: <https://doi.org/10.1002/9781119523314.ch8>.
45. Marinov T., Tonev D., Goutev N., Prothristov H. A new method for assessment of carbon filters adsorption efficiency for radioactive noble gases // *Comptes rendus de l'Académie Bulgare des Sciences.* 2017. V. 70. № 2. P. 183–195.
46. Эльпинер Л.И., Шаповалов А.Е. Предупреждение негативных последствий для здоровья населения при принятии водохозяйственных управленческих решений // *Научное обеспечение реализации «Водной стратегии Российской Федерации на период до 2020 года».* М., 2015. С. 149–158.
47. Jel'piner L.I., Shapovalov A.E. Prevention of negative consequences for public health in the presence of water management decisions // *Scientific support for the implementation of the «Water Strategy of the Russian Federation for the period up to 2020».* Moscow, 2015. P. 149–158.
48. Александровская Л.Н., Розенталь О.М. Риск-ориентированный контроль содержания в воде загрязняющих веществ // *Аналитика и контроль.* 2016. Т. 20. № 1. С. 6–14.
49. Тулакин А.В. и др. Риск-ориентированный надзор как основа обеспечения безопасности питьевой воды: проблемы и возможности // *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2018. Т. 21. № 3. С. 28–31.
50. Тулакин А.В. et al. Risk-based supervision as a basis for ensuring the safety of drinking water: problems and opportunities // *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny.* 2018. V. 21. № 3. P. 28–31.
51. Reddy V.R., Behera B. Impact of water pollution on rural communities: An economic analysis // *Ecol. Economics.* 2006. V. 58. № 3. P. 520–537. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2005.07.025>.
52. Water, sanitation, hygiene and health: a primer for health professionals. World Health Organization. 2019. № WHO/CED/PHE/WSH/19.149.

Поступила 12.04.2022

WATER POLLUTION AS A FACTOR OF ENVIRONMENTAL MEDICINE

Konstantinova N.A.

Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences, Moscow

The review deals with different types of potable water pollution and how they affect the human health. Under consideration are the basic pollutants such as heavy metals, waste waters, medical agents, radioactive isotopes etc., and sources. The author outlines the water purification technologies employed in the Russian Federation and abroad.

Key words: water pollution, water resources, environmental medicine, antibiotics, heavy metals, pollutants.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 16–22.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.76+612.82

КОНТРАСТНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ТРЕМОРНЫЕ МИКРОДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ В МОДЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГРАВИТАЦИИ НА ЗРИТЕЛЬНОЕ ВОСПРИЯТИЕ

Шошина И.И.¹, Котова Д.А.¹, Зеленская И.С.², Ляпунов С.И.³, Ляпунов И.С.³, Бекренева М.П.², Томиловская Е.С.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет

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

³Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

E-mail: shoshinaii@mail.ru

Проведена оценка визуальной контрастной чувствительности и треморных микродвижений глаз в условиях «сухой» иммерсии (СИ), моделирующей физиологические эффекты невесомости в организме человека.

В исследовании приняли участие 10 добровольцев-испытуемых (средний возраст – $30,8 \pm 4,6$ лет). Контрастную чувствительность зрительной системы регистрировали с помощью метода визоконтрастометрии. Предъявляли элементы Габора с пространственной частотой 0,4; 1,0; 3,0; 6,0 и 10,0 цикл/град. Параметры микродвижений глаз – амплитуду и частоту треморных колебаний глаз – регистрировали с помощью оптической системы, обеспечивающей высокочастотную видеосъемку. Измерения проводили за день до погружения в иммерсионную ванну, на 1, 3, 5 и 7-е сутки СИ, а также на следующий день после ее окончания. Установлено изменение контрастной чувствительности в диапазоне низких и высоких пространственных частот, а также амплитуды микродвижений глаз в широком диапазоне. Полученные данные на сегодняшний день являются новым шагом в поиске методов объективной оценки функционального состояния центральной нервной системы при изменении условий среды.

Ключевые слова: контрастная чувствительность, треморные микродвижения глаз, «сухая» иммерсия, микрогравитация, невесомость, адаптация, реадаптация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 23–30.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-23-30

В течение последних десятилетий довольно много исследований было посвящено изучению физиологических последствий влияния на организм человека условий космического полета, в частности невесомости, однако предстоит еще большая работа по изучению адаптации мозга к условиям микрогравитации [1–3]. Неоднократно показано, что операторская деятельность членов экипажа может быть

нарушена из-за пространственной дезориентации, иллюзий восприятия, укачивания, нарушений равновесия и сенсомоторного контроля, возникающих при переходе к невесомости [1–8].

Зрительное восприятие играет ведущую роль в обеспечении мозга информацией, необходимой для принятия решений, построения внутренней картины внешнего мира и адаптации к изменяющимся условиям среды. Контрастная чувствительность – фундаментальная характеристика зрительного восприятия, отражающая процессы обработки информации на уровне сенсорного входа. Контрастная чувствительность регистрируется в условиях решения оператором задачи порогового обнаружения или сравнения стимулов с синусоидальным распределением яркости (синусоид) различной пространственной частоты, как величина, обратная контрасту. Контраст – отношение яркости между светлой и темной фазами синусоиды. Пространственная частота – величина, обратная периоду синусоиды, и измеряется в количестве периодов (циклов) на градус. Синусоиды или синусоидальные решетки содержат низкие пространственные частоты, если интенсивность света по их поверхности изменяется медленно. Такие стимулы имеют широкие черные и белые полосы. В случае, когда интенсивность света по поверхности решетки или элемента Габора изменяется быстро, говорят о стимуле с высокими пространственными частотами. Такие стимулы имеют множество узких черных и белых полос.

Зрительная система, согласно теории пространственно-частотной фильтрации информации, представлена совокупностью нейронных систем – каналов, специфичных к восприятию определенного спектра пространственных частот [9]. Более 90 % от общей совокупности каналов приходится суммарно на мелкоклеточные парвоцеллюлярные и крупноклеточные магноцеллюлярные каналы [10].

На корковом уровне магно- и парвоцеллюлярные каналы дают начало дорзальному и вентральному потокам передачи информации из каудальных во фронтальные отделы коры мозга [11, 12]. Их взаимодействием обеспечивается целостность зрительного восприятия. Характеристики нейронов магно- и парвоцеллюлярной систем определяют особенности восприятия информации (пространственно-частотной фильтрации) на входе и высокоуровневых когнитивных процессов [11, 13–14]. Нейроны магноцеллюлярной системы более специфичны к восприятию низких пространственных частот, парвоцеллюлярной системы – высоких пространственных частот, средние же пространственные частоты обрабатываются нейронами обеих систем [11]. Это свойство чаще всего используется в исследовании роли каждой из систем в выполнении той или иной зрительной задачи.

Микротремор глаз представляет собой частые колебания глаз со средней амплитудой 20''–40'' и средней частотой 87 Гц, которые, наряду с дрейфом, характеризуют межсаккадические периоды фиксации. Взаимосвязь между показателями микродвижений глаз и контрастной чувствительностью адекватно описывает теория треморно-модуляционного сигнала (ТМС) [15]. Работа модели ТМС показана как для центрального, так и периферического зрения с использованием тестовых стимулов разной формы, в широком диапазоне яркости адаптации, угловых размеров и времени предъявления стимулов [15–18]. Временная частота микротремора глаз попадает в гамма-диапазон нейронной активности, роль которого показана для процессов синхронизации взаимодействия различных областей мозга.

Максимальную нагрузку зрительная система, как и все системы организма, испытывает при переходе от земной гравитации к микрогравитации и обратно, т.е. в так называемые периоды острой адаптации и реадaptации. Одним из популярных методов моделирования физиологических эффектов невесомости в наземных условиях является метод «сухой» иммерсии (СИ) [19]. Физиологические эффекты невесомости в этом случае моделируются созданием условий безопорности и гиподинамии, минимизации мышечной активности и осевой разгрузки (axial unloading).

Общая гипотеза исследования: параметры зрительного восприятия являются объективными показателями функционального состояния центральной нервной системы при изменении уровня гравитации (1G–mG–1G). Цель исследования – оценка визуальной контрастной чувствительности и треморных микродвижений глаз в условиях СИ, моделирующей физиологические эффекты невесомости на организм человека.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее последующих обновлений. Программа исследований была одобрена Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Врачебно-экспертной комиссией к участию в исследовании были допущены 10 добровольцев-испытуемых (средний возраст – 30,8 ± 4,6 года). Острота зрения всех испытуемых соответствовала норме. Каждый участник исследования представил письменное добровольное информированное согласие на участие в эксперименте, подписанное им после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, характера предстоящего исследования.

Измерения контрастной чувствительности и показателей микротремора глаз проводили за день до погружения в иммерсию (фон), на 1, 3, 5 и 7-е сутки СИ, а также на следующий день после ее окончания (R1). Контрастную чувствительность зрительной системы регистрировали с помощью метода визоконтрастметрии в диапазоне низких, средних и высоких пространственных частот [7, 8], к восприятию которых в разной степени специфичны нейроны магно- и парвоцеллюлярной систем, формирующих дорзальный и вентральный потоки [12].

В качестве стимулов использовали элементы Габора, которые, в отличие от синусоидальных решеток, имеют размытые края и представляют собой синусоиду, умноженную на функцию Гаусса. Вертикально-ориентированный элемент Габора описывается выражением

$$f(x, y, \sigma, v, \phi) = \sin(2\pi vx + \phi) \exp(-(x^2 + y^2)/2\sigma^2) / 2\pi\sigma^2, \quad (1)$$

где x, y – координаты на изображении; σ – стандартное отклонение; v – пространственная частота; ϕ – фаза (в изображениях, синтезируемых программой, $\phi = -\pi/2$).

Элементы Габора с пространственной частотой 0,4; 1,0; 3,0; 6,0 и 10,0 цикл/град предъявляли на экране монитора Toshiba Satellite A200-1M8, Intel® Core™2 Duo – T7100 1800 МГц/1024 Мб (дисплей 15,4» TFT WXGA, активная матрица повышенной яркости (Toshiba TruBrite), разрешение 1024·600 пикселей, частота обновления 60 Гц). Стимулы выводили в случайном порядке слева или справа от центра экрана (рис. 1) с использованием компьютерной программы, позволяющей формировать тестовые изображения на мониторе любого типа без его предварительной калибровки. В программе для передачи яркостного профиля предъявляемых стимулов использованы вариации плотности случайно расположенных белых на черном фоне точек. Начинали с предъявления стимулов с контрастом 0,5 и с помощью адаптивной «лестничной»

процедуры (adaptive staircase procedure) регистрировали пороговый контраст [7, 8, 13]. Испытуемого просили нажимать на правую кнопку мыши, если он видит изображение справа от центра экрана, левую кнопку – если слева. Выбор просили делать и тогда, когда испытуемый не был уверен, что видит тестовое изображение. В случае если 3 раза был дан правильный ответ, программно контраст снижался на 20 %. Если испытуемый делал хотя бы одну ошибку, контраст повышался на 20 %. В результате контраст тестового изображения постепенно понижался до порогового уровня, при котором испытуемый с вероятностью 0,5 делал хотя бы одну ошибку. Для стимулов каждой пространственной частоты использовали по 8 повторов, вычисляя среднее значение контрастов в точках «реверсий».

Измерения контрастной чувствительности выполняли при бинокулярном наблюдении в условиях затемнения (рис. 2, А). Для этого иммерсионную ванну с монитором, расположенным на расстоянии 1,5 м от испытуемого, накрывали плотной черной тканью, не пропускающей солнечный свет.

Монитор устанавливали так, чтобы уровень положения глаз испытуемого примерно соответствовал середине экрана.

При анализе данных к диапазону низких пространственных частот относили частоты 0,4 цикл/град, средних – 1,0, и 3,0 цикл/град, высоких частот – 6,0 и 10,0 цикл/град.

Для регистрации параметров микротремора глаз – амплитуды (A_t) и частоты (f_t) – использовали специально разработанную оптическую систему, позволяющую осуществлять высокочастотную цифровую видеосъемку [20]. Частота повторения кадров видеосъемки составляла 960 fps. Калибровку оптической системы осуществляли с использованием стандартной тестовой таблицы ISO-12233 [21]. Измерения проводили на внешней стороне склеры, используя в качестве объектов фиксации поверхностные артериальные или венозные микрососуды, при этом обеспечивали равномерное освещение склеры с внешней стороны глаза, не захватывая зрачок, подбирая угол подсветки таким образом, чтобы исключить блики. Яркость подсвеченного поля обеспечивала формирование отношения сигнал/шум в его изображении не менее 50 раз. К испытуемым не предъявляли требований по фиксации взора. Оптическую ось измерителя микротремора глаз устанавливали перпендикулярно поверхности склеры. Параметры согласующей оптики обеспечивали комфортное – на 20–25 мм удаление внешних элементов оптики от склеры глаза. Размер рабочего поля составлял менее 1,5 x 1,5 мм. Линейное смещение на склере соответствовало 4,9451 мкм при повороте глаза на 1 угловую минуту.

Продолжительность видеозаписи в среднем составляла 1,5 с. Полученную видеoinформацию

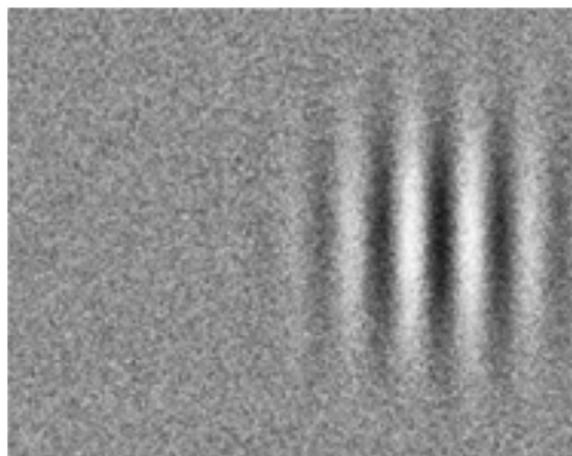


Рис. 1. Пример изображений элементов Габора, предъявляемых в исследовании по оценке контрастной чувствительности зрительной системы

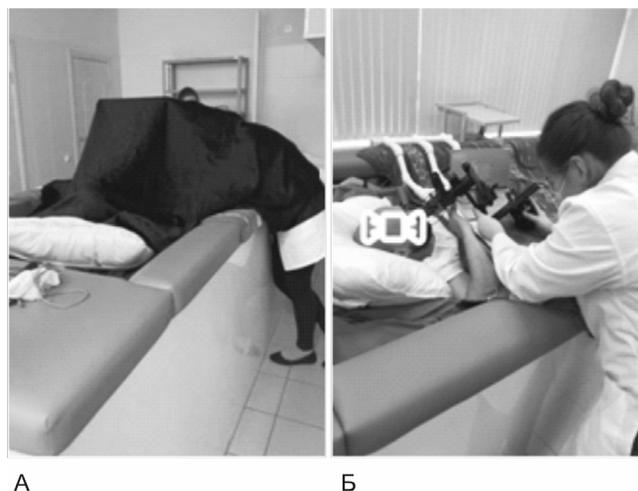


Рис. 2. Демонстрация условий регистрации контрастной чувствительности (А) и микротремора глаз (Б) у участников испытаний в условиях СИ

записывали в XY координатах матрицы видеокамеры с дискретностью, равной размеру пикселя матрицы. Корреляционный метод слежения за выделенной вручную контрастной областью рабочего поля размером 70–200 x 70–200 пикселей использовали для измерения координат движения взора. Слежение осуществляли автоматически. Точность измерения координат движения взора составляла величину, меньшую размера пикселя в корень квадратный из отношения сигнал/шум. Первичные координаты движения взора сглаживали в полосе 300 Гц.

На основании полученных координат движения взора для амплитуды и частоты микротремора глаз имели возможность программного вычисления среднего значения, медианы, среднеквадратического отклонения, частоты попадания колебаний в

заданный интервал значений частоты тремора, спектральных параметров движения взора. В данной работе анализ показателей микротремора глаз осуществляли по средним значениям и по частоте попадания микродвижений глаз в условно выделенные диапазоны частоты тремора. Таким образом, определяли долю видеок кадров, содержащих колебания, соответствующие заданному диапазону частоты. Общее количество видеок кадров принимали за 1,0. Такой подход позволил получить более детальное представление о спектральных характеристиках микродвижений глаз. Условно выбранные диапазоны для характеристики особенностей частоты (Ft) и амплитуды (At) треморных микродвижений глаз обозначали индексами. Индекс 40 характеризует диапазон частоты колебаний 40 Гц и менее, 45 – от 40 до 50 Гц, 56 – от 50 до 60 Гц, 67 – от 60 до 70 Гц, 71 – от 70 до 100 Гц и 110 – от 100 до 110 Гц. Для обозначения амплитуды в заданных диапазонах частоты микротремора использованы те же индексы. Показатель At40 – амплитуда, характерная для диапазона частоты тремора 40 Гц и менее и т.д.

Формирование базы данных измерений: запись видеофайлов, хронометраж и персонализация данных, измерение координат межкадрового смещения изображения, расчет статистических параметров микротремора – осуществляли с помощью программного обеспечения, реализованного на основе языка python версии 3 и публично доступных библиотек обработки изображений и OpenCV анализа данных scipy.

Статистический анализ достоверности различий выполняли в программе Statistica 10 с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Фоновые значения контрастной чувствительности в диапазоне низких пространственных частот составили $13,12 \pm 4,81$, средних частот – $15,04 \pm 4,68$ и в диапазоне высоких пространственных частот – $3,74 \pm 2,58$ (рис. 3). В 1-е сутки нахождения в условиях СИ (СИ1) контрастная чувствительность составила соответственно $15,20 \pm 5,99$, $14,70 \pm 4,32$ и $4,20 \pm 2,90$. На 3-и сутки СИ (СИ3) контрастная чувствительность в диапазоне низких пространственных частот составила $16,58 \pm 3,56$, средних – $13,38 \pm 3,85$, высоких пространственных частот – $4,41 \pm 2,14$. На 5-е сутки СИ (СИ5) контрастная чувствительность в диапазоне низких пространственных частот составила $14,00 \pm 5,03$, средних – $14,15 \pm 5,84$, высоких пространственных частот – $4,63 \pm 2,04$. На 7-е сутки (СИ7) результаты для низких пространственных частот были $14,88 \pm 4,31$, средних – $14,25 \pm 4,93$ и высоких – $4,42 \pm 2,29$. Через сутки после окончания иммерсии (R1) в диапазоне низких пространственных частот контрастная чувствительность составила $13,40 \pm 4,47$, средних – $14,31 \pm 5,09$, высоких частот – $4,59 \pm 2,35$.

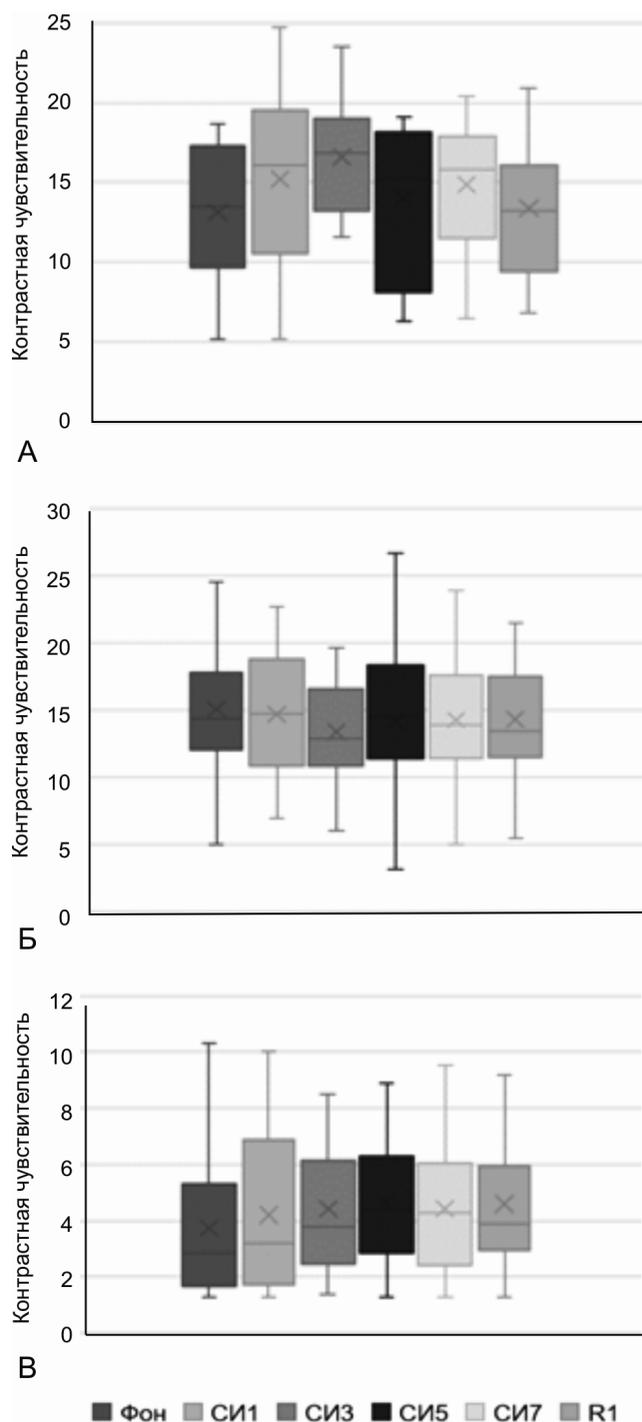


Рис. 3. Контрастная чувствительность зрительной системы в диапазоне низких (А), средних (Б) и высоких (В) пространственных частот в модельном эксперименте с СИ

Результаты статистического анализа свидетельствуют о значимом изменении контрастной чувствительности в диапазоне низких ($p < 0,05$) и высоких ($p < 0,01$) пространственных частот на 3-и сутки СИ по сравнению с фоновыми показателями. На следующие сутки после окончания СИ (R1) контрастная чувствительность в диапазоне низких

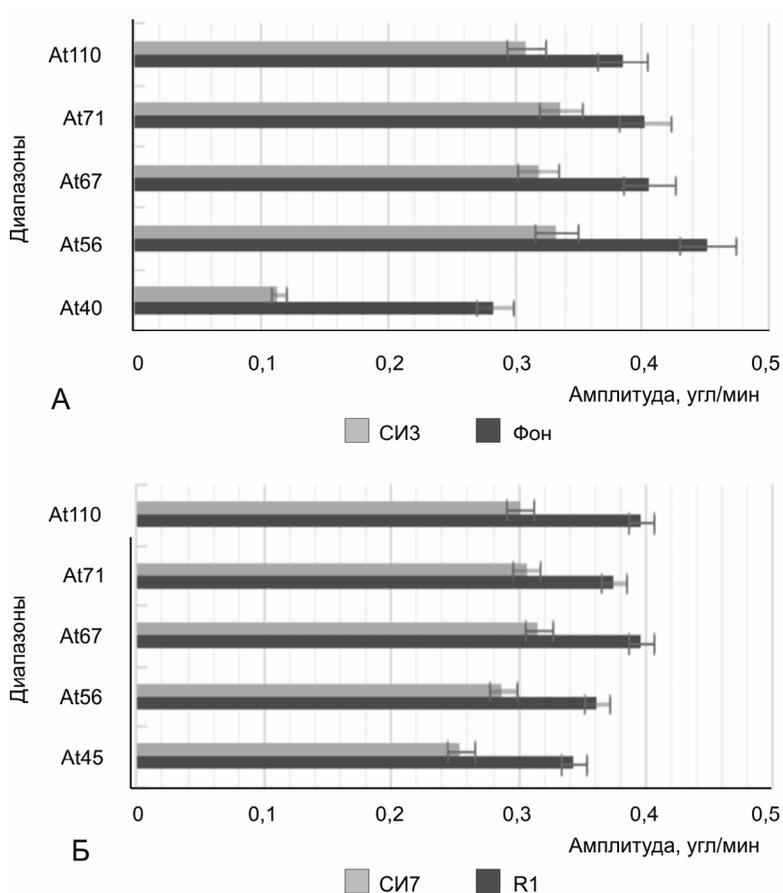


Рис. 4. Характеристики амплитуды микротремора глаз (At), значительно различающиеся при смене условий среды в модельном эксперименте с СИ.

А – сравнение между фоном – до начала СИ и СИЗ – 3-и сутки СИ; Б – сравнение между СИ7 – 7-е сутки СИ и R1 – на следующий день после окончания СИ

пространственных частот соответствовала исходным фоновым значениям ($p > 0,05$).

Полученные данные рассматриваются как свидетельства рассогласования во взаимодействии между магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной системами, что, вероятно, является одним из факторов повышения уровня внутреннего шума зрительной системы при изменении условий среды.

Относительно особенностей микротремора глаз установлено, что на 3-и сутки СИ (СИЗ) происходит значимое изменение амплитуды тремора в широком диапазоне, так же как и при переходе из моделируемых условий микрогравитации к гравитации после окончания СИ (рис. 4).

До начала погружения (фон) характеристики спектра амплитуды в заданных диапазонах частоты тремора составили: At40 – $0,28 \pm 0,39$ угл/мин, At45 – $0,49 \pm 0,62$, At56 – $0,45 \pm 0,32$, At67 – $0,49 \pm 0,23$, At71 – $0,40 \pm 0,16$, At110 – $0,38 \pm 0,12$ угл/мин. На 3-и сутки погружения (СИЗ) характеристики были

следующими: амплитуда в диапазоне частоты тремора до 40 Гц (At40) составила $0,11 \pm 0,25$ угл/мин, At45 – $0,31 \pm 0,27$, At56 – $0,33 \pm 0,20$, At67 – $0,32 \pm 0,16$, At71 – $0,34 \pm 0,18$, At110 – $0,31 \pm 0,13$ угл/мин. Значимость различий амплитуды в заданных диапазонах при смене условий микрогравитации составила для диапазона At40 ($p < 0,01$), At45 ($p > 0,05$), At56 ($p < 0,05$), At67 ($p < 0,05$), At71 ($p < 0,05$) и для At110 ($p < 0,01$).

Характеристики спектра амплитуды в заданных диапазонах частоты микротремора при выходе из погружения, по сравнению с последними 7 сутками СИ (СИ7) были следующими. На 7-е сутки СИ (СИ7): амплитуда тремора в условном диапазоне частоты тремора до 40 Гц (At40) составила $0,11 \pm 0,17$ угл/мин, At45 – $0,25 \pm 0,19$, At56 – $0,29 \pm 0,12$, At67 – $0,32 \pm 0,16$, At71 – $0,31 \pm 0,13$, At110 – $0,30 \pm 0,11$ угл/мин. После выхода из погружения, т.е. через сутки после окончания СИ (R1), характеристики спектра были следующими: At40 – $0,13 \pm 0,22$ угл/мин, At45 – $0,34 \pm 0,21$, At56 – $0,36 \pm 0,20$, At67 – $0,40 \pm 0,20$, At71 – $0,37 \pm 0,14$, At110 – $0,40 \pm 0,18$ угл/мин. Значимость различий для разных диапазонов варьировала от $p = 0,001$ до $p = 0,03$: At40 ($p = 0,55$), At45 ($p < 0,05$), At56 ($p < 0,05$), At67 ($p < 0,01$), At71 ($p < 0,001$) и для At110 ($p < 0,001$). Таким образом, характеристики спектра амплитуды микротремора глаз значительно отличалась при переходе из обычных условий гравитации (фон) к условиям моделируемой микрогравитации на 3-и сутки СИ (СИЗ) и при переходе от условий моделируемой микрогравитации (СИ7) к стандартным условиям среды (R1) в широком диапазоне условно выделенных частот.

По показателю частоты микротремора только для диапазона частот до 40 Гц наблюдались различия между фоновыми значениями и на 3-и сутки СИ ($p < 0,05$), с уменьшением частоты тремора глаз в условиях СИ. Наиболее информативными с точки зрения оценки процессов смены функционального состояния при изменении условий гравитации являются параметры амплитуды микротремора глаз по сравнению с частотой тремора. При этом обращает на себя внимание резкое снижение амплитуды микродвижений глаз в широком диапазоне частоты с началом СИ и восстановление после ее окончания.

Специфика функциональной организации глазодвигательных реакций позволяет использовать их в качестве интегративного показателя состояния

ЦНС в целом и стволового отдела в частности, ее функциональной активности, подвижности психической деятельности [22, 23]. Полученные данные рассматриваются нами как свидетельства повышения уровня внутреннего шума зрительной системы при переходе к условиям моделируемой микрогравитации и обратно в результате в том числе рассогласования во взаимодействии магно- и парвоцеллюлярной систем, берущих начало от разного типа ганглиозных клеток сетчатки и через соответствующие слои латерального колленчатого тела передающих информацию к коре головного мозга, где они формируют 2 корковых потока информации из каудальных во фронтальные зоны коры [12]. Нейроны магноцеллюлярной системы формируют дорзальный поток, пролегающий через заднюю теменную кору, дополнительное зрительное поле, прилегающее к моторным зонам, и отвечают за восприятие движения, оценку местоположения в пространстве. Нейроны парвоцеллюлярной системы формируют вентральный поток информации из каудальных во фронтальные зоны коры через нижневисочную кору, обеспечивая объектное зрение. Согласованная работа этих систем обеспечивает целостность восприятия, нарушения которого наблюдаются при рассогласовании их взаимодействия [11, 13, 14].

Результаты недавних послеполетных исследований авторов работы [2] с участием космонавтов свидетельствуют о реорганизации при длительном отсутствии опоры не только двигательных нейронных систем мозга, но и взаимосвязей областей сенсомоторной, зрительной, проприоцептивной и вестибулярной систем. Согласно данным авторов, наиболее заметные изменения включают увеличение связи правой задней супрамаргинальной извилины (области заднетеменной коры) с остальной частью мозга; усиление связей между левой и правой островковыми зонами; ослабление связей мозжечка со зрительной корой и правой нижней теменной корой; изменение связей островковых долей обоих полушарий, вестибулярных ядер, правой нижней теменной коры и мозжечка с другими областями, вовлеченными в обеспечение моторных, зрительных, вестибулярных и проприоцептивных функций. Вероятно, что условия безопорности и гиподинамии приводят к редукции обратной афферентации и возникновению конфликта на входе от разных сенсорных модальностей [24], что также является фактором повышения уровня внутреннего шума зрительной системы.

Снижение амплитуды как в низко-, так и в высокочастотной составляющей спектра микродвижений глаз при изменении интенсивности опорной афферентации в СИ свидетельствует об изменении активности структур мозга, обеспечивающих регуляцию глазодвигательной активности. Функциональная система регуляции глазодвигательной активности включает как подкорковый, так и корковый уровень

управления [22]. Корковый уровень управления представлен зрительной корой, париетальным зрительным полем, фронтальным зрительным полем и дорсолатеральной префронтальной корой, оказывающих возбуждающие влияния на стволовые центры регуляции глазных движений. Перечисленные области коры мозга являются частью дорзального пути передачи информации из каудальных во фронтальные отделы для принятия решения и программирования действий. Так как активность микродвижений глаз снижается при моделировании эффектов микрогравитации в СИ, это может быть результатом недостатка входной афферентации и снижения возбуждающих воздействий со стороны управляющих корковых зон на подкорковые ядра, регулирующие глазные движения.

Исследования авторов работы [25] свидетельствуют о том, что условия СИ обуславливают развитие изменений кортикальной организации механизмов управления глазодвигательными реакциями, что проявляется в существенных изменениях амплитуды и топографии медленных пресаккадических потенциалов. Авторами установлено достоверное снижение амплитуды пресаккадических негативных потенциалов на 6-е сутки СИ в срединных и левополушарных лобных и теменных отведениях, с увеличением амплитуды потенциалов в правом полушарии. Таким образом, в условиях безопорности и гиподинамии, снижения проприоцептивного входа показано снижение активности префронтальной и теменной коры левого полушария, вовлеченных в подготовку и реализацию двигательных реакций. При этом наблюдаемая без четкой локализации активация правого полушария, по мнению авторов, носит компенсаторный характер.

Выводы

1. Контрастная чувствительность и характеристики микротремора глаз могут служить в качестве объективных показателей функционального состояния центральной нервной системы при изменении условий среды.
2. Метод регистрации микротремора глаз позволил впервые получить данные о роли амплитуды тремора как показателя процессов адаптации и реадaptации, что свидетельствует о необходимости использования метода в диагностике функционального состояния организма в целом.
3. Полученные данные на сегодняшний день являются новым шагом в поиске методов объективной оценки функционального состояния организма при изменении условий среды, в частности гравитации.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 22-18-00074).

Список литературы

1. White O., Clément G., Fortrat J.O. et al. Towards human exploration of space: the THESEUS review series on neurophysiology research priorities // NPJ Microgravity. 2016. V. 2. e16023. DOI: 10.1038/npjmgrav.2016.23.
2. Pechenkova E., Nosikova I., Rumshiskaya A. et al. Alterations of functional brain connectivity after long-duration spaceflight as revealed by fMRI // Front. Physiol. 2019. V. 10. e761. DOI: 10.3389/fphys.2019.00761.
3. Marshall-Goebel K., Damani R., Bershada E.M. Brain physiological response and adaptation during spaceflight // Neurosurg. 2019. V. 85. P. E815–E821.
4. Stahn A.C., Riemer M., Wolbers T. et al. Spatial updating depends on gravity // Front. Neural Circuits. 2020. V. 14. P. 20.
5. Roberts D.R., Stahn A.C., Seidler R.D., Wuys F.L. Towards understanding the effects of spaceflight on the brain // Lancet Neurol. 2020. V. 19. P. 808.
6. Sosnina I.S., Lyakhovetskii V.A., Zelenskiy K.A. et al. Effects of five-day «dry» immersion on the strength of the Ponzo and the Müller – Lyer illusions // Neurosci. and Behav. Physiol. 2019. V. 49(7). P. 847.
7. Shoshina I., Sosnina I., Zelenskii K. et al. The contrast sensitivity of the visual system in «dry» immersion conditions // Biophysics. 2020. V. 65(4). P. 681–685.
8. Shoshina I., Zelenskaya I., Karpinskaia V. et al. Sensitivity of visual system in 5-day «dry» immersion with high-frequency electromyostimulation // Front. in Neural Circuits. 2021. e702792. DOI: 10.3389/fncir.2021.702792. URL: URLhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002633/.
9. Campbell F.W., Robson J.G. Application of Fourier analyses to the visibility of gratings // J. Physiol. 1968. V. 197. P. 551.
10. Nassi J.J., Callaway E.M. Parallel processing strategies of the primate visual system // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10 (5). P. 360.
11. Шошина И.И., Шелепин Ю.Е. Механизмы глобального и локального анализа зрительной информации при шизофрении. СПб., 2016.
- Shoshina I.I., Shelepin Yu.E. Mechanisms of global and local analysis of visual information in schizophrenia. St.-Petersburg, 2016.
12. Milner A.D. How do the two visual streams interact with each other? // Exp. Brain Res. 2017. V. 235. P. 1297.
13. Shoshina I.I., Mukhitova Yu.V., Tregubenko I.A. et al. Contrast sensitivity of the visual system and cognitive functions in schizophrenia and depression // Human Physiol. 2021. V. 47 (5). P. 527–538. URL: https://doi.org/10.1134/S0362119721050121.
14. Isaeva E.R., Tregubenko I.A., Mukhitova Yu.V., Shoshina I.I. Functional states of the magnocellular and parvocellular neural systems and cognitive impairments in schizophrenia at different stages of the disease // Rus. Psychol. J. 2021. V. 18 (1). P. 74–90.
15. Lyapunov S.I. Threshold contrast of the visual system as a function of the external conditions for various test stimuli // J. Opt. Technol. 2014. V. 81 (6). P. 349.

16. Lyapunov S.I. Visual acuity and contrast sensitivity of the human visual system // J. Opt. Technol. 2017a. V. 84 (9). P. 613.
17. Lyapunov S.I. Visual-perception depth of field as a function of external conditions // J. Opt. Technol. 2017b. V. 84 (1). P. 16.
18. Lyapunov S.I. Response of the visual system to sine waves under external conditions // J. Opt. Technol. 2018. V. 85 (2). P. 100.
19. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 284.
20. Lyapunov S.I., Shoshina I.I., Lyapunov I.S. Tremor eye movements as an objective marker of driver's fatigue // Human Physiology. 2022. V. 48. (1). P. 71–77.
21. International standard ISO 12233. URL: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:12233:ed-3:v1:en.
22. Кубарко А.И., Лихачев С.А., Кубарко Н.П. Зрение. Т. 2. Минск, 2009.
- Kubarko A.I., Likhachev S.A., Kubarko N.P. Vision. V. 2. Minsk, 2009.
23. Schwartz S.H. Visual Perception a clinical orientation. N.Y., 2010.
24. Kornilova L.N., Kozlovskaya I.B. Neurosensory mechanisms of space adaptation syndrome // Human Physiol. 2003. V. 29. P. 527–538. DOI: 10.1023/A:1025899413655.
25. Kirenskaya A.V., Tomilovskaya E.S., Novototsky-Vlasov V.Yu., Kozlovskaya I.B. Influence of microgravity on characteristics of slow presaccadic potentials // Human Physiol. 2006. V. 2. P. 1–10.

Поступила 08.08.2022

CONTRAST SENSITIVITY AND OCULAR TREMULOUS MICRO-MOTIONS: A MODEL STUDY OF CHANGED GRAVITY EFFECTS ON VISUAL PERCEPTION

Shoshina I.I.¹, Kotova D.A.¹, Zelenskaya I.S.², Lyapunov S.I.³, Lyapunov I.S.³, Bekreneva M.P.², Tomilovskaya E.S.²

¹St.-Petersburg State University

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

³Prokhorov General Physics Institute of Russian Academy of Sciences, Moscow

Visual contrast sensitivity and tremulous micro-movements of eyes were evaluated in 10 human subjects (mean age 30.8 ± 4/6 yrs) volunteered for dry immersion (DI) as a model of the physiological effects of microgravity.

Contrast sensitivity was registered using visiocontrastmetry with presentation of the Gabor patches with spatial frequency

0.4, 1.0, 3.0, 6.0 and 10.0 c/deg. Amplitude and frequency of eye tremulous movements were measured using a high-frequency optical tweezer. Measurements were performed a day prior to immersion, on DI days 1, 3, 5 and 7, and on the next day after the DI completion. Contrast sensitivity was found altered within both the low and high spatial frequencies; ocular micro-motion amplitudes changed within a wide range. At this point in time, these findings are a step forward

in search for a method of objective assessment of the central nervous system functioning in a changed environment.

Key words: contrast sensitivity, tremulous micro-motion of eyes, dry immersion, microgravity, weightlessness, adaptation, readaptation.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 23–30.

УДК 612.172.2+611.08

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВОГО СОСТАВА КРОВИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА ВО ВРЕМЯ ГОДИЧНОГО ПРЕБЫВАНИЯ НА АНТАРКТИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ «ВОСТОК»

Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Каширина Д.Н., Чеботок А.Н., Кононихин А.С., Бржозовский А.Г., Ларина И.М., Ильин Е.А., Орлов О.И.

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

E-mail: goncharova.anna@gmail.com

При хромато-масс-спектрометрическом анализе образцов, восстановленных из сухих пятен крови, полученных в условиях годичного пребывания на антарктической станции «Восток» в 65-й Российской антарктической экспедиции, было идентифицировано 6798 пептидов с максимальным уровнем достоверности, по которым стало возможным определить 1239 различных белков. Определены наименования белков, концентрация которых изменилась к 4-му и 12-му месяцу пребывания на станции, а также выделены общие белки, характерные для этих периодов исследований.

Биоинформационными методами определены как специфические, так и общие для всех периодов исследований достоверные изменения концентрации белков крови, формирующиеся к 4-му и 12-му месяцу пребывания на станции. На основе данных протеомики обсуждаются сигнальные пути и способы адаптации организма при нахождении в экстремальных условиях.

Полученные данные позволяют считать, что осуществление профессиональной деятельности в условиях длительной гипобарической гипоксии, изоляции и гипокинезии на станции «Восток» в Антарктиде сопровождается изменениями протеома крови, затрагивающими прежде всего процессы поддержания химико-энергетического гомеостаза на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях.

Ключевые слова: Антарктида, станция «Восток», здоровые мужчины, определение протеома образцов методом «сухих пятен крови», белки-регуляторы, адаптация, гомеостаз.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 31–36.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-31-36

Исследования влияния на организм человека экстремальных условий жизни и работы в Антарктиде открывают уникальные возможности для решения задач фундаментальной и прикладной физиологии и медицины, в том числе для осуществления длительных орбитальных и межпланетных полетов человека.

Станция «Восток» расположена в Центральной Антарктиде на ледниковом куполе, где величина барометрического давления составляет 460 мм рт. ст. [1].

Многочисленными исследованиями установлено, что большой перечень физиологических, психофизиологических и биохимических изменений в организме полярников в условиях годичного пребывания на этой станции обусловлен влиянием гипобарической гипоксии, гипокинезии и изоляции. При этом ведущим физиологически значимым фактором признана гипобарическая гипоксия [2–4].

Несмотря на то что район расположения станции «Восток» считается полюсом холода на нашей планете, полярники этой станции в обычных условиях жизнедеятельности не подвергаются воздействию низких температур в связи с тем, что редко находятся вне помещения станции, а если это и случается, то теплая одежда и обувь препятствуют проникновению холода к телу полярников. Лицо и верхние дыхательные пути защищены от холода шерстяной маской и шарфом. Низкие температуры воздуха за пределами помещений станции не оказывают какого-либо прямого воздействия на полярников этой станции.

Следует отметить, что омиксные технологии анализа, позволяющие получать информацию одновременно о большом числе параметров внутренней среды организма полярников, пока практически не применяются ввиду объективных методически-логистических причин. Тем не менее стоит отметить, что изучение процессов адаптации к комплексу экстремальных факторов жизни и работы в условиях Центральной Антарктиды методами протеомики могло бы позволить на молекулярном уровне выявить наиболее важные механизмы приспособления организма человека к наиболее суровым условиям существования на нашей планете и использовать новую научную информацию при решении медико-биологических задач будущих длительных полетов человека в космос.

Основной целью исследования на данном этапе являлось определение белкового состава плазмы крови здорового человека на разных этапах годичного пребывания на станции «Восток» методами протеомики на основе хромато-масс-спектрометрии.

Методика

В исследовании приняли участие 8 практически здоровых мужчин в возрасте от 21 года до 65 лет.

В данной работе анализировались образцы «сухих» пятен капиллярной крови, собранной у полярников в фоновом периоде, на 4-м месяце экспедиции и на заключительном этапе пребывания на станции (12-й месяц). Капиллярную кровь получали путем прокола дистальной фаланги безымянного пальца с помощью автоматического скарификатора. Каплю крови помещали на фильтровальную бумагу, сушили при температуре окружающей среды (от +19 до +26 °С) в течение 2–3 ч без воздействия на образцы солнечного света, а затем помещали в пакет с застежкой-молнией. Подготовленные таким образом образцы «сухих» пятен крови хранили при температуре -20 °С. Пробы транспортировались без специальных требований по температурному режиму. В лаборатории протеомики ГНЦ РФ – ИМБП РАН высушенное пятно крови вырезали из фильтровальной бумаги и помещали в полипропиленовую пробирку Эппендорф объемом 1,5 мл. Белки экстрагировали в 1 мл раствора 25 мМ бикарбоната аммония, 1%-ного дезоксихолата натрия и 5 мМ ТСЕР (трис (2-карбоксиэтил) фосфин гидрохлорид) (Thermo Scientific) при +60 °С перемешиванием со скоростью 1000 циклов в мин (Thermomixer, Эппендорф) в течение 1 ч.

Полученную смесь триптических пептидов анализировали методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на основе системы нано-ВЭЖХ Dionex Ultimate3000 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием хромато-масс-спектрометра TimS TOF Pro (Bruker Daltonics, США). Для разделения пептидов использовали колонку C18, 25 см × 75 мкм 1,6 мкм (Ion Optics, Parkville, Australia). Скорость потока составляла 400 нл/мин. Градиентное элюирование от 4 до 90 % фазы В проводили в течение 40 мин. Подвижная фаза А состояла из 0,1%-ной муравьиной кислоты в воде, а подвижная фаза В состояла из 0,1%-ной муравьиной кислоты в ацетонитриле. Источник ионизации электрораспылением (ESI) работал при капиллярном напряжении 4500 В. Измерения проводили в диапазоне m/z от 100 до 1700. Хромато-масс-спектрометрический анализ выполняли с использованием метода сбора данных с параллельным накоплением – последовательной фрагментацией (PASEF).

Полученные данные были проанализированы с использованием PEAKS Studio 8.5 и MaxQuant версии 1.6.7.0 со следующими параметрами: максимальная погрешность определения исходного иона – 20 ppm; максимальная погрешность массы фрагментов – 0,03 Да; фермент – трипсин; максимальное число пропущенных связей – 3; фиксированные модификации – карбонидометил (C); возможные

модификации – окисление (M), ацетилирование (N-конец). Идентификация белков по выявленным пептидам проводилась с использованием базы данных SwissProt, с установленным уровнем FDR в 0,01 (FDR – уровень ложноположительного открытия). Количественную оценку белков проводили безметочным (label free) методом с оценкой интенсивностей пиков соответствующих триптических пептидов по данным хромато-масс-спектрометрического анализа с последующей нормализацией.

Для выявления значимых различий в концентрации белков между этапами эксперимента использовали t -критерий Стьюдента, с поправкой на множественное сравнение Бенжамини Хохберга (уровень значимости 0,01) в программе Statistica 12. Функциональная аннотация белков проводилась с использованием веб-ресурса String [<https://string-db.org>]. Определяли биологические процессы, в которые вовлечены белки с изменившимся уровнем, и для каждого процесса в скобках указывали уровень достоверности (FDR).

Проводимые исследования были одобрены Комиссией по биоэтике Института медико-биологических проблем РАН (Москва) (протокол № 526 от 10.10.2019 г.) и полностью соответствовали принципам Хельсинкской декларации 1964 г.

Результаты и обсуждение

При хромато-масс-спектрометрическом анализе образцов, восстановленных из «сухих» пятен крови, было идентифицировано 6798 пептидов, что позволило определить 1239 различных белков (в каждом образце крови от 718 до 875 белков). В целом отмечен максимально высокий коэффициент достоверности выявления белков (99 %) на всех этапах исследований.

К 4-му месяцу экспедиции из всех выявленных белков крови концентрация 90 белков по сравнению с фоновыми данными достоверно увеличилась, и концентрация лишь 1 белка NEO1_HUMAN (ген NEO1) уменьшилась. С применением программы STRING удалось установить, что белки с достоверно изменившейся концентрацией были вовлечены в регуляцию 369 процессов.

К окончанию экспедиции (12-й месяц) по сравнению с фоновыми значениями из всех выявленных белков крови достоверно увеличилась концентрация 180 белков и достоверно уменьшилась концентрация только 1 белка – RN123_HUMAN (ген RNF123). Белки с достоверно возросшей концентрацией в крови по данным STRING принимают участие в регуляции 471 процесса.

Биоинформационный анализ с помощью программы STRING позволил выделить «общие» процессы, происходящие в организме полярников на 4-м и на 12-м месяце жизнедеятельности на станции.

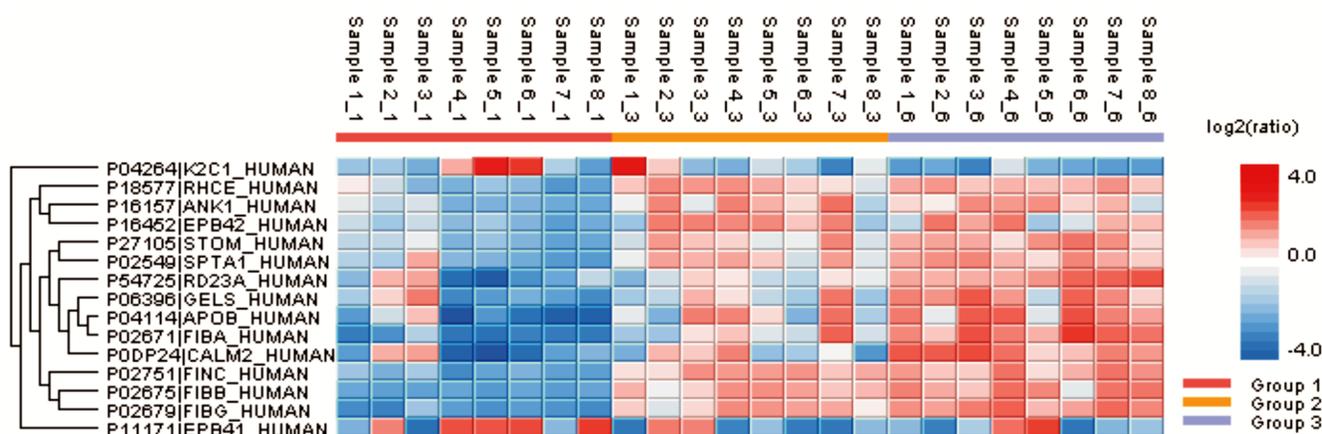


Рисунок. Достоверно изменяющиеся концентрации белков, связанных с процессами адаптации к гипобарической гипоксии при годичном пребывании на станции «Восток»

Их обеспечивали 75 «общих» белков, характеризующих непрерывные процессы изменений в организме во время годичного пребывания на станции «Восток». Концентрация всех этих белков достоверно увеличивалась как на 4-м месяце, так и в конце зимовки. Отмечено, что к 4-му месяцу экспедиции могли активироваться биологические процессы, затрагивающие изменение путей достижения гомеостаза организма человека путем изменения направленности процессов основных типов энергетического обмена веществ – активации пентозофосфатного цикла, в результате чего изменяется окисление глюкозы до CO_2 с образованием восстановленного НАДФН и H^+ , а также синтез фосфорилированных соединений, в том числе процесс биосинтеза рибозофосфата, метаболический процесс НАД и НАДН и метаболизм АТФ. Доминирующим в катаболизме белков становится протеосомный убиквитин-независимый белковый катаболический процесс. Особенности углеводного обмена в этот период могут становиться, по номенклатуре биоинформационных источников, «углеводный катаболический процесс», «углеводный производный метаболический процесс», «глюконеогенез», «метаболический процесс глюкозы», «гликолитический процесс».

По данным протеомного анализа «сухих» пятен крови полярников, отличия пуринового обмена на 4-м месяце пребывания на станции «Восток» при сравнении показателей с фоновыми выражаются в активации пурин метаболического процесса с участием рибонуклеозид монофосфатов (0,0018), процесса биосинтеза пуриновых рибонуклеотидов (0,0035) и метаболизма пуриновых рибонуклеотидов (0,00013). Вся совокупность сложных биохимических реакций протекает в цитозоле клетки, где интенсивность и направленность реакций чувствительны к изменению соотношения НАДФ/НАДФН.

В условиях длительной профессиональной деятельности человека в Центральной Антарктиде

некоторыми исследователями была отмечена неполная адаптация к гипоксии даже после 12 мес постоянного воздействия низкого парциального давления кислорода [3–5]. Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований полярников станции «Восток», находившихся в аналогичных условиях. Согласно нашим данным, особенности адаптации на уровне протеома крови к долговременному воздействию гипобарической гипоксии касаются физиологических процессов, регулируемых достоверно изменяющимися белками (рисунок).

На рисунке выделены достоверно уменьшающиеся (метки синего цвета) и достоверно увеличивающиеся (красный цвет меток) концентрации белков, ассоциированных с процессами адаптации организма к гипоксии.

Согласно результатам протеомного анализа, к 12-му месяцу пребывания на станции «Восток»:

- увеличивался вклад белков в процессы, характеризующие особенности иммунного ответа (1,14e-06) (в виде провоспалительного синдрома (0,0029);

- за счет хронической гипоксии (1,37e-05) происходило изменение формы, размеров эритроцитов, кислород-зависимых процессов, активация пентозо-фосфатного пути;

- имели место изменения генетически детерминированных клеточных реакций: хромосомной организации (0,0063) и регуляции клеточно-химического гомеостаза (0,0048).

Воздействие факторов окружающей среды Центральной Антарктиды, таких как гипобарическая гипоксия, изоляция, переменное магнитное поле, гипокинезия, изменение геофизических ритмов, влияет на различные компоненты иммунной системы [6–9]. Так, в исследовании с участием членов 28-й Индийской научной экспедиции получены результаты изучения различных иммунологических показателей, среди которых секреторный IgA был

предложен как потенциальный биомаркер экстремальных воздействий окружающей среды [7].

По данным нашего протеомного исследования, особенностями процессов иммунного ответа являются изменения показателей как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Отмечены изменения концентрации белков крови, влияющих на аутофлору («модуляция процесса другого организма, вовлеченного в симбиотическое взаимодействие» (2,57e-07) и «модуляция хозяином симбиотного процесса» (0,00012), вероятно, за счет изменения количества и качества микробного представительства аутофлоры, а также изменения реакции на компоненты вирусологической и бактериальной составляющей среды гермообъекта полузамкнутого типа. Действительно, зимовка на станции «Восток» в Антарктиде проходит практически в полузамкнутом объеме, так как, с одной стороны, жизненное пространство сильно ограничено, а выход за пределы станции хотя и не ограничен, но добровольно лимитируется полярниками ввиду чрезвычайно низких температур за стенами станции. К тому же в течение 10 мес станция находится в условиях полной автономности. Следствием этого является не только модуляция состава аутомикрофлоры каждого участника экспедиции, но и интенсификация обмена компонентами микрофлоры между полярниками, что наблюдается и в длительных гермокамерных экспериментах [10].

При биоинформационном анализе данных протеома крови полярников станции «Восток» отмечена следующая направленность иммунных реакций: это процессы развития (0,0089) и дифференцировки миелоидных клеток (0,0015), активация компонента по классическому пути (0,0015); вовлечение сигнального пути, опосредованного интерлейкином-12 (2,27e-06) и сигнальных путей с вовлечением фактора некроза опухолей (2,62e-06). Результатом перечисленных иммунных реакций является «готовность к острому воспалительному и острофазному ответу» (0,0027). Также выявлены белки, ассоциированные с молекулярно-генетическими процессами: «организация хроматина» (0,00029), «хромосомная организация» (0,0063), «биогенез клеточных компонентов» (0,00083), «клеточная детоксикация окислителей» (0,0010). С одной стороны, эти процессы указывают на эпигенетические (репаративные) процессы защиты хромосом от оксидативного стресса. С другой – они направлены на сохранение клеточно-химического гомеостаза. Изменяющиеся при этом свойства клетки влияют и на межклеточные взаимодействия («сигнальный путь рецептора клеточной поверхности» (0,0036), «путь передачи сигналов от рецепторов клеточной поверхности, участвующих в передаче сигналов между клетками» (0,0087), «установление и/или поддержание полярности клеток» (0,00065)) [11].

Индивидуальные особенности приспособления человека к длительному выполнению профессиональной деятельности в экстремальных условиях определяют адаптивную пластичность генетически детерминированных, опосредованных белками процессов нейроэндокринно-гуморальной регуляции всех видов обмена веществ, в конечном итоге обеспечивая сопротивляемость к соматическим заболеваниям и психофизиологическим изменениям. Индивидуальная адаптация зависит от множества различных факторов, включая психологические особенности, эндокринную реактивность и лежащие в их основе молекулярные механизмы (в том числе регуляцию экспрессии генов). Так, при исследовании молекулярных механизмов, лежащих в основе индивидуальной адаптации у 13 здоровых добровольцев, изолированных в течение 12 мес на итало-французской внутриконтинентальной станции «Конкордия», показано, что повышенная устойчивость к экстремальным факторам, в том числе к гипобарической гипоксии, связана со сниженной экспрессией генов, участвующих в энергетическом метаболизме (функция митохондрий и окислительное фосфорилирование) [11].

По данным протеомного анализа «сухих» пятен крови к 12-му месяцу пребывания на станции «Восток» организм человека, по-видимому, переходит на резервные пути окисления жиров и белков и активацию метаболического процесса метилглиоксаля (0,0016). Метилглиоксаль – побочный продукт нескольких метаболических катаболических путей (из 3-аминоацетона, треонина или в результате перекисного окисления липидов). Однако важнейший источник метилглиоксаля – гликолиз, в котором он образуется в процессе неферментного гидролиза фосфатной группы от глицеральдегид-фосфата и дигидроацетонфосфата. Метилглиоксаль является цитотоксичным продуктом. Клеточный механизм его инактивации – это глиоксалазная система. Таким образом, метилглиоксаль играет большую роль в образовании поздних продуктов гликозилирования в процессе реакции Майяра и приводит к нарушению функции белков подобно последствиям гликозилирования белков при декомпенсированном сахарном диабете.

Изменение протеомной регуляции процесса метаболизма L-аскорбиновой кислоты (0,0081), вероятно, отражает особенности количественного и качественного состава рациона питания, так как L-аскорбиновая кислота не образуется в организме человека, а поступает только с пищей. Однако вклад метаболизма L-аскорбиновой кислоты во многие окислительно-восстановительные процессы может отражаться в реакциях неспецифического общестимулирующего воздействия на организм, способности к регенерации (процесс угнетения заживления повреждений и сопротивляемости к инфекциям) и др.

Выявленные нами особенности протеомной регуляции некоторых процессов у полярников станции «Восток» хорошо соотносятся с результатами, полученными при обследовании космонавтов после длительных космических полетов [12]. Однако данные об особенностях энергетического обеспечения, адаптации к хронической гипоксии и других процессах молекулярно-генетического контроля гомеостаза по результатам протеомного анализа крови полярников станции «Восток» представляют новый научный задел в изучении проблемы адаптации организма к экстремальным условиям. Полученные нами результаты являются важной предпосылкой для понимания процессов поддержания работоспособности организма в этих условиях и обеспечения более индивидуализированного управления возможными рисками изменения состояния здоровья участников антарктических и космических экспедиций. Использование «сухих» пятен крови показало доступность сбора таких образцов, возможность длительного хранения и транспортировки и позволило отработать пробоподготовку для последующей стандартной хромато-масс-спектрометрии и интерпретации данных современными биоинформационными методами. Эти подходы в дальнейшем позволят получать важную информацию о молекулярных путях, опосредующих адаптацию физиологических систем организма человека и экстраполировать ее на будущие полеты человека в дальний космос.

Выводы

1. Впервые при хромато-масс-спектрометрическом анализе образцов, восстановленных из «сухих» пятен крови, полученных в условиях годичного пребывания на антарктической станции «Восток», было идентифицировано 6798 пептидов с максимальным уровнем достоверности, по которым стало возможным определить 1239 различных белков (в каждом образце крови от 718 до 875 белков).

2. Определен перечень белков, относящихся к 4-му и 12-му месяцу пребывания на станции, и выделены «общие» белки, характерные для протеома крови в эти периоды.

3. Биоинформационными методами определены основные достоверные процессы, которые могут формироваться к 4-му и 12-му месяцу пребывания на станции, и выделены общие процессы, которые могут быть характерны для этих периодов.

4. Особенности энергопродукции в условиях годичного пребывания на станции «Восток», по-видимому, являются доминирование пентозофосфатного пути, изменение метаболизма глюкозы, переход на окисление жиров по дикарбоновому пути, убиквитин-зависимый путь катаболизма белков.

5. Полученные данные свидетельствуют, что осуществление длительной профессиональной деятельности в условиях гипобарической гипоксии, изоляции и гипокинезии на станции «Восток» в Антарктиде сопровождается изменениями протеома крови, которые могут затрагивать процессы поддержания химико-энергетического гомеостаза на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях.

Работа выполнена в рамках базовой тематики ГНЦ РФ – ИМБП РАН, темы 64.1, 65.3 РАН.

Список литературы

1. Саватюгин Л.М., Преображенская М.А. Станция «Восток» // Российские исследования в Антарктике. СПб., 1999. Т.1: (Первая – Двадцатая советская антарктическая экспедиция). С. 52–56.
2. Savatyugin L.M., Preobrazhenskaya M.A. Vostok Station // Russian Research in Antarctica. St.-Petersburg, 1999. V. 1: (First – Twentieth Soviet Antarctic Expedition). P. 52–56.
3. Борискин В.В. Жизнь человека в Арктике и Антарктике. Л., 1973.
4. Boriskin V.V. The life of human in Arctic and Antarctic. Leningrad, 1973.
5. Деряпа Н.Р., Давиденко В.И. Теоретические и прикладные проблемы адаптации человека в Антарктике // Антарктика. 1988. № 27. С. 203–218.
6. Deryapa N.R., Davidenko V.I. The theoretical and applied problems of human adaptation in Antarctic // Antarktika. 1988. № 27. P. 203–218.
7. Ильин Е.А. Годовое пребывание на станции Восток в Антарктиде как аналог длительного космического полета // Космическая медицина и биология / А.И. Григорьев, И.Б. Ушаков, ред. 2013. С. 193–208.
8. Ilyin E.A. One-year stay at Antarctic Vostok station as an analogous of long duration space flight // Space medicine and biology / A.I. Grigoriev, I.B. Ushakov, eds. 2013. P. 193–208.
9. Strewé C., Thieme D., Dangoisse C. et al. Modulations of neuroendocrine stress responses during confinement in Antarctica and the role of hypobaric hypoxia // Front. Physiol. 2018. V. 9. e1647.
10. Porcelli S., Marzorati M., Healey B. et al. Lack of acclimatization to chronic hypoxia in humans in the Antarctica // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. e18090.
11. Yadav A.P., Mishra K.P., Ganju L., Singh S.B. Wintering in Antarctica: impact on immune response of Indian expeditioners // Neuroimmunomodulation. 2012. V. 19. № 6. P. 327–333.
12. Feurecker M., Crucian B., Salam A.P. et al. Early adaptation to the Antarctic environment at dome C: consequences on stress-sensitive innate immune functions // High Alt. Med. Biol. 2014. V. 15. № 3. P. 341–348.
13. Feurecker M., Crucian B.E., Quintens R. et al. Immune sensitization during 1 year in the Antarctic high-altitude Concordia environment // Allergy. 2019. V. 74. № 1. P. 64–77.

10. Ильин В.К., Воложин А.И., Виха Г.В. Колонизационная резистентность организма в искусственной среде обитания. М., 2005.

Ilyin V.K., Vologin A.I., Vixa G.V. Colonization resistance of an organism in an artificial habitat. Moscow, 2005.

11. Caputo V., Pacilli M.G., Arisi I. et al. Genomic and physiological resilience in extreme environments are associated with a secure attachment style // *Transl. Psychiatry*. 2020. V. 10. № 1. P. 185.

12. Brzhozovskiy A.G., Kononikhin A.S., Pastushkova L.Ch. et al. The effects of spaceflight factors on the human plasma proteome, including both real space missions and ground-based experiments // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 13. P. 3194.

Поступила 09.03.2022

CHARACTERIZATION OF A HEALTHY HUMAN BLOOD COMPOSITION IN THE COURSE OF A YEAR-LONG STAY ON THE ANTARCTIC STATION «VOSTOK»

Pastuhkova L.Kh., Goncharova A.G., Kashirina D.N., Chebotok A.N., Kononikhin A.S., Brzhozovsky A.G., Larina I.M., Ilyin E.A., Orlov O.I.

Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences, Moscow

Chromatography-mass spectrometry of dried blood spots sampled during the year-long wintering of the 65th Russian expedition to the Antarctic station Vostok identified 6798 peptides. The maximal confidence level made possible the classification of 1239 proteins. Named were proteins that changed concentrations by months 4 and 12 of wintering. Crude proteins typical for these periods were identified, too.

Methods of bioinformatics established period-specific as well as common changes in proteins on the level of confidentiality. The proteomic data allow discussion of signaling pathways and ways the organism adapts to extreme life environments.

Our results suggest that professional activities in the conditions of long-term hypobaric hypoxia, isolation and hypokinesia on Antarctic station «Vostok» are accompanied by changes in the blood proteome affecting first and foremost the processes that control chemical and energy homeostasis on the molecular, cell, tissue, organ and system levels.

Key words: Antarctica, station «Vostok», male health, dried blood spot proteomics, regulatory proteins, adaptation, homeostasis.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 31–36.

УДК 579.69+613.6.02

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО СТАТУСА ВОДОЛАЗОВ-ГЛУБОКОВОДНИКОВ

Ильин В.К., Старкова Л.В.

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

E-mail: piton2004@bk.ru

Накопленный опыт осуществления глубоководных погружений свидетельствует, что по мере увеличения их глубины и продолжительности большое значение приобретает воздействие на организм водолаза неблагоприятных факторов гипербарической среды обитания. При проведении подводных работ методом сатурации самой распространенной причиной прекращения погружения и преждевременной декомпрессии являются заболевания водолазов наружным и средним отитом, имеющие микробную этиологию. В 1980-х гг. в ГНЦ РФ – ИМБП РАН проводились исследования по изучению микробного статуса водолазов-глубоководников в процессе сатурационных погружений на различные глубины.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что во всех биотопах водолазов-глубоководников с началом периода изопрессии происходит постепенное снижение уровня содержания комменсальной микрофлоры, сопровождающееся нарастанием количества условно-патогенных грамотрицательных бактерий.

Применение антибиотиков в условиях длительного погружения должно быть ограничено, так как оно является в этих условиях дополнительным фактором селекции для резистентных возбудителей.

Ключевые слова: гипербарическая изопрессия, микробный статус, синегнойная палочка, биотопы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 37–42.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-37-42

По мере освоения шельфа и дна Мирового океана большое значение приобретают водолазные работы. С середины 60-х гг. прошлого века успешно внедрен в практику народного хозяйства способ осуществления водолазных работ – длительные погружения (ДП) методом сатурации.

Метод сатурации характеризуется тем, что водолазы находятся в барокамере глубоководного водолазного комплекса (ГВК), установленного на плавсредствах (плавучих передвижных буровых установках, буровых, крановых и специализированных водолазных судах) сроком до 30 сут в режиме повышенного давления (гипербарической изопрессии), эквивалентного давлению на грунте. В ГВК проводятся работы, водолазы с помощью водолазного колокола и снаряжения погружаются под воду.

В период пребывания на грунте на организм водолаза-глубоководника воздействует комплекс специфических неблагоприятных факторов, таких как механическое давление газов, высокая плотность и теплопроводность газовой среды, повышенная влажность, гидростатическое давление воды при работах под водой, гидроневесомость. В период ДП отмечается высокая степень подверженности водолазов заболеваниям микробной этиологии.

От 10 до 18 % длительных водолазных погружений прекращается досрочно из-за развития у водолазов заболеваний микробной этиологии, основным из которых является наружный отит, относимый рядом авторов к категории профессиональных заболеваний водолазов-глубоководников [1–3]. Эти авторы отводят ведущую роль в этиологии наружного отита широко известному возбудителю – синегнойной палочке (*Pseudomonas aeruginosa*).

Существует примерно одинаковая схема развития инфекций в гипербарических объектах: водолазы (в случае реальных погружений) или операторы (в «сухих» погружениях) без регистрируемых признаков носительства синегнойной палочки (СП) помещались в барокамеру. На 3–5-й день изопрессии в барокамере у всех водолазов поочередно проявлялись признаки одно- или двусторонних наружных отитов. Характерно, что отиты возникали и в реальных, и в «сухих» погружениях, что позволяет исключить экзогенный («внебарокамерный») фактор при рассмотрении этиологии инфекционных заболеваний в барокамере и сделать предварительный вывод о присутствии этиологического фактора в среде обитания барокамеры.

Методика

В 1980-х гг. были проведены крупномасштабные микробиологические исследования в 12 гипербарических экспериментах в различных регионах СНГ с участием 57 операторов: 2 рабочих длительных погружения, 9 экспериментов с сатурацией без погружений и 1 эксперимент с сатурацией с погружением в гидротанк. Продолжительность изопрессии – от 7 до 29 дней, длительность экспериментов, включая декомпрессию, не превышала 45 дней.

Режим давления при изопрессии – 1,3–2,5 МПа, с достижением максимума 4,6 МПа. Дыхательная смесь гелиокислородная. При этом исследовалась микрофлора следующих биотопов: кожи наружных слуховых проходов, слизистых оболочек носа, рта и глотки, кожных покровов (подмышечной впадины и промежности), фекалий [4–6]. Проводились исследования ультраструктурных, культуральных, биохимических, генетических свойств бактериальных культур *in vitro* в 12 стендовых гипербарических экспериментах в барокамере ПДК-3 ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Давление от 1,0 до 5,1 МПа создавалось воздушной и гелиокислородной смесью, температура в барокамере поддерживалась автоматически на уровне +37 °С, влажность достигала 80 ± 5 %. Процессы компрессии и декомпрессии проводили со скоростью 0,2 МПа/мин. Свежие бактериальные культуры (агаризованные или бульонные) помещались в барокамеру. Длительность экспериментов – от 1 до 7 сут. По окончании инкубации культуры извлекались из барокамеры для лабораторных микробиологических исследований.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования выявили 2 различных типа реакций, возникающих при воздействии факторов повышенного давления на представителей грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. Как показали электронно-микроскопические исследования, у клеток представителя грамположительных кокков (*Staphylococcus epidermidis*), выращенных при давлении 11,1 МПа, увеличивалась толщина клеточной стенки (150–200 нм у опытных культур и 100–120 нм у контрольных).

Клетки *S. epidermidis* отличались также большими размерами по сравнению с контролем.

В отличие от этого, у грамотрицательных бактерий – *P. aeruginosa* – структура клеточной стенки в условиях гипербарии не изменилась, а сами клетки характеризовались значительным полиморфизмом в сравнении с контролем.

Увеличение в размере клеточной стенки и ее утолщение у грамположительных кокков в условиях гипербарии могли, по-видимому, повлечь за собой замедление времени генерации этих микроорганизмов в условиях гипербарии. Это подтверждается данными, полученными при совместном культивировании СП и стафилококка при воздействии факторов гипербарической среды. Если у стафилококка в этих условиях число генераций заметно уменьшилось, то у синегнойной палочки этот показатель практически не изменился в сравнении с контролем.

Наряду с этим отмеченный при ультрамикроскопическом исследовании клеточный полиморфизм в популяции СП мог явиться причиной характерной диссоциации монокультуры этого вида, выросшей в гипербарической среде, на 2 типа колоний (табл. 1). Эти колонии значительно различались по размеру и количеству содержащихся в них живых клеток, что свидетельствовало о дифференциации исходной культуры на барочувствительные и баротолерантные клоны. Отмеченное при электронном микроскопировании увеличение клеточной стенки у грамположительных кокков и как возможное следствие перераспределение энергобаланса микробной клетки могло послужить причиной замедления синтеза и экскреции некоторых ферментов агрессии и защиты (лецитиназы, гемолизина, экзонуклеазы),

Таблица 1

Типичная диссоциация штаммов *Pseudomonas aeruginosa* после экспозиции в условиях повышенного давления (1,0 МПа)

Тест-штаммы	Размер колоний, мм
Исходные характеристики	2,4 ± 0,7
Барочувствительные клоны	1,0 ± 0,5
Бароустойчивые клоны	4,0 ± 0,7

Таблица 2

Изменение продукции ферментов агрессии тест-культурами в условиях гипербарии

Тест-культуры	Ферменты				
	Лецитиназа	Протеиназа	Гемолизин	Фибринолизин	ДНКазы
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	0	0	-	-

Примечание. «+» – увеличение продукции ферментов в условиях гипербарии; «-» – уменьшение продукции ферментов в условиях гипербарии; 0 – изменений нет.

отмеченной нами при экспозиции культур стафилококка в условиях гипербарии (табл. 2).

Противоположную реакцию продемонстрировали культуры *P. aeruginosa*, при культивировании которых в гипербарической среде отмечалось повышение активности по всем тестируемым показателям. Эти изменения носили характер фенотипической изменчивости. Таким образом, в опытах *in vitro* было показано, что фактором отбора в микробных ассоциациях являются условия гипербарической среды.

Что же представляет собой микробный статус водолазов-глубоководников? Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что во всех биотопах водолазов-глубоководников с началом периода изопрессии происходит постепенное снижение уровня содержания комменсальной микрофлоры, сопровождающееся нарастанием количества условно-патогенных грамотрицательных бактерий. Так, в открытых биотопах (наружные слуховые проходы, верхние дыхательные пути, кожные покровы) содержание основных представителей комменсальной микрофлоры – грамположительных микроорганизмов (ГПМ) (коринебактерии, стафилококки, микрококки, стрептококки) последовательно снижалось вплоть до полной элиминации. При этом указанные биотопы становились объектом колонизации для условно-патогенных грамотрицательных бактерий (ГОб), среди которых доминировали СП. Обобщенные данные, отражающие эту закономерность, представлены на рис. 1. Указанные изменения носили линейно-прогрессирующий характер и достигали максимума в последние сутки изопрессии.

В период гипербарической изопрессии в условиях длительных погружений колонизация СП открытых биотопов происходила экзогенным путем, при этом источником инфекции служили антропо-технологические ниши, освоенные возбудителем в качестве резервуара накопления и репродукции, в первую очередь система водообеспечения и другие влагосодержащие элементы оснащения и оборудования барокамеры (рис. 2, А). В большом числе случаев процесс колонизации СП наружных слуховых проходов водолазов сопровождался развитием манифестных форм инфекции в виде наружных отитов (см. рис. 2, Б). С началом декомпрессии, а также в период реабилитации наблюдалась тенденция к восстановлению комменсальной флоры и вытеснению из биотопов условно-патогенных грамотрицательных бактерий.

Было отмечено, что контаминация СП верхних дыхательных путей водолазов-глубоководников была связана с использованием для мытья воды из системы водообеспечения барокомплекса. Штаммы СП, изолированные от водолазов и из системы водообеспечения барокомплекса, были идентичны.

В некоторых случаях вместо синегнойной палочки в системе водообеспечения ГВК нами были

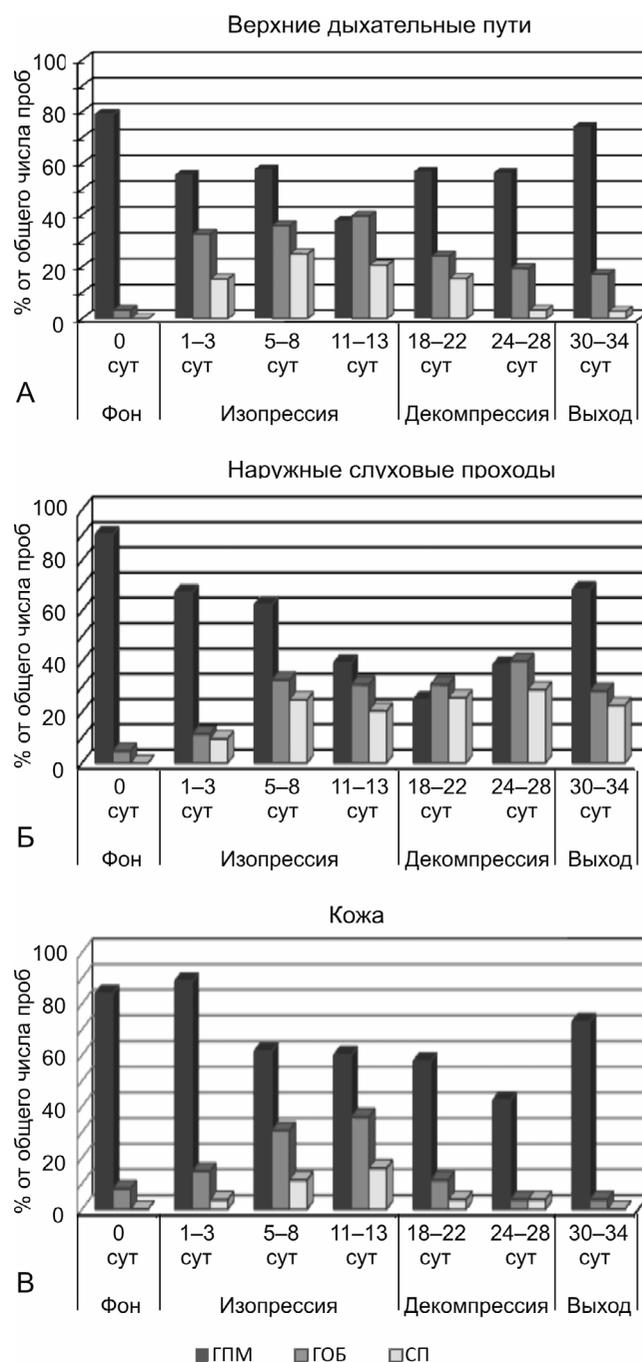


Рис. 1. Уровень обсемененности слизистых оболочек верхних дыхательных путей (А), кожной поверхности наружных слуховых проходов (Б) и кожных покровов (В) акванавтов в процессе длительных погружений

обнаружены дрожжи *Candida albicans*. На этих плавающих средствах специалистами описывались случаи кандидозных отитов.

В процесс патогенизации микрофлоры вовлекаются практически все биотопы. Так, в кишечнике также отмечается процесс редукции ГПМ защитных групп, вытесняемых грамотрицательными потенциальными патогенами (рис. 3).

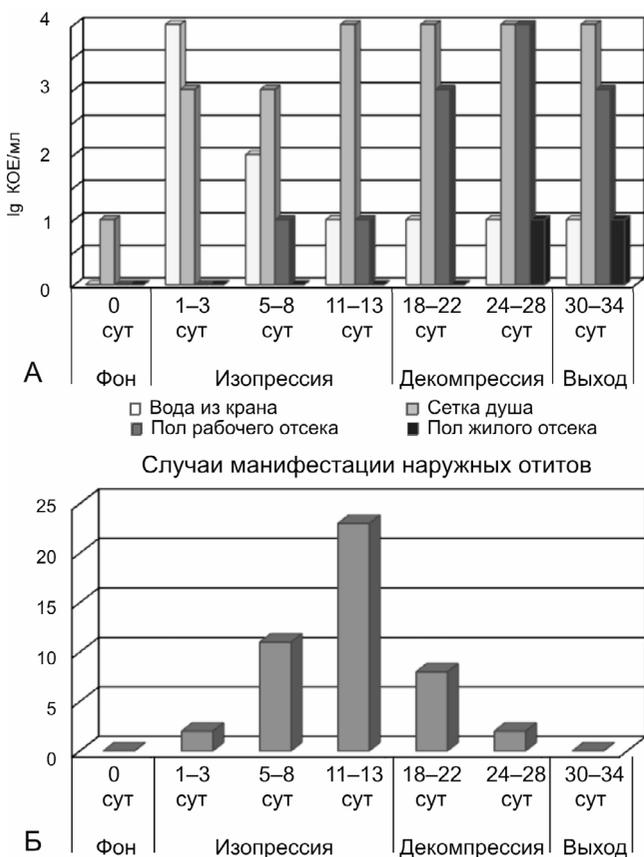


Рис. 2. Распространение синегнойной палочки в среде обитания в ГВК (А) и заболеваемость наружными отитами операторов гипербарических объектов в период длительного погружения (Б)

Как известно, главным способом лечения инфекций является использование антибиотиков. Однако результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что в условиях гипербарии устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может существенно изменяться. Так, при исследовании штаммов СП, выделенных в одном из ГВК в течение 2 последовательно проводимых в нем экспериментов, отмечено нарастание их антибиотикоустойчивости (рис. 4). Примечательно, что наряду с возрастанием устойчивости к препаратам широкого спектра действия у исследуемых штаммов формировалась устойчивость и к препаратам выбора для лечения синегнойной инфекции – тобрамицину, азлоциллину, амикацину (табл. 3).

Приобретение признаков множественной лекарственной устойчивости микроорганизмами в условиях гипербарии могло быть связано с особенностями передачи R-плазмид в этих условиях. Результаты исследований, проведенных *in vitro*, показали, что при повышении давления до 1,0 МПа (воздух) частота переноса всех без исключения маркеров антибиотикорезистентности в составе исследованных

плазмид имела тенденцию к увеличению. При этом характеристики частоты переноса плазмид в условиях гипербарии и при нормальном давлении отличались весьма существенно (1000 и более раз) (табл. 4). При этом доноры плазмид, инкубированные в условиях гипербарии, сохраняли повышенную конъюгативность даже после длительного

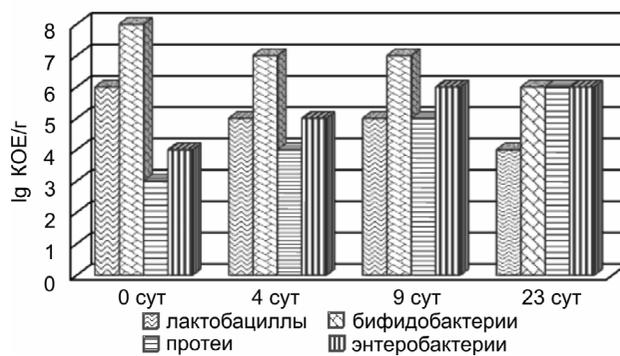


Рис. 3. Микрофлора кишечника операторов гипербарических объектов в период длительного погружения

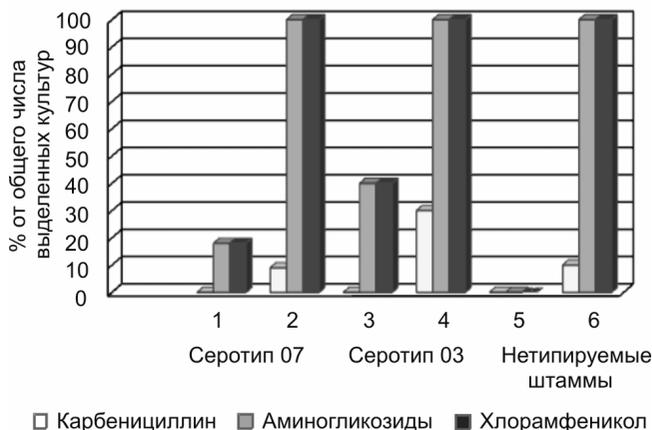


Рис. 4. Изменение чувствительности к антибиотикам штаммов синегнойной палочки, выделенных от водолазов-глубоководников и среды обитания барокамеры в течение 2 последовательно проводимых длительных погружений.

1 – устойчивость к антибиотику штаммов синегнойной палочки серотипа 07, выделенных в течение 1-го ДП; 2 – устойчивость к антибиотику штаммов синегнойной палочки серотипа 07, выделенных в течение 2-го ДП; 3 – устойчивость к антибиотику штаммов синегнойной палочки серотипа 03, выделенных в течение 1-го ДП; 4 – устойчивость к антибиотику штаммов синегнойной палочки серотипа 03, выделенных в течение 2-го ДП; 5 – устойчивость к антибиотику нетипируемых штаммов синегнойной палочки, выделенных в течение 1-го ДП; 6 – устойчивость к антибиотику нетипируемых штаммов синегнойной палочки, выделенных в течение 2-го ДП

Таблица 3

Характеристика чувствительности к антибиотикам культур синегнойной палочки, выделенных от обследованных в 2 последовательно проводимых гипербарических экспериментах

Маркеры резистентности	Серотипы					
	03		07		н.т.	
Карбенициллин	0	9	0	30	0	10
Тетрациклин	18	100	40	100	0	100
Мономицин	18	100	40	100	0	100
Канамицин	18	100	40	100	0	100
Стрептомицин	75	35	60	77	100	10
Амикацин	0	18	0	0	0	0
Азлоциллин	0	0	0	50	0	0
Тобрамицин	0	0	0	68	0	0
Среднее количество детерминант на штамм	3,5	5,5	3,4	6,5	2,5	5,0
Максимальное количество детерминант на штамм	5	7	5	9	4	6

Таблица 4

Частота переноса плазмиды pR1 в воздушной среде при давлении 1,0 МПа

Маркеры резистентности	Газовая среда	
	Воздух	
	Опыт	Контроль
Карбенициллин	1×10^{-3}	$5,7 \times 10^{-7}$
Хлорамфеникол	1×10^{-8}	1×10^{-9}
Канамицин	1×10^{-3}	$3,7 \times 10^{-5}$

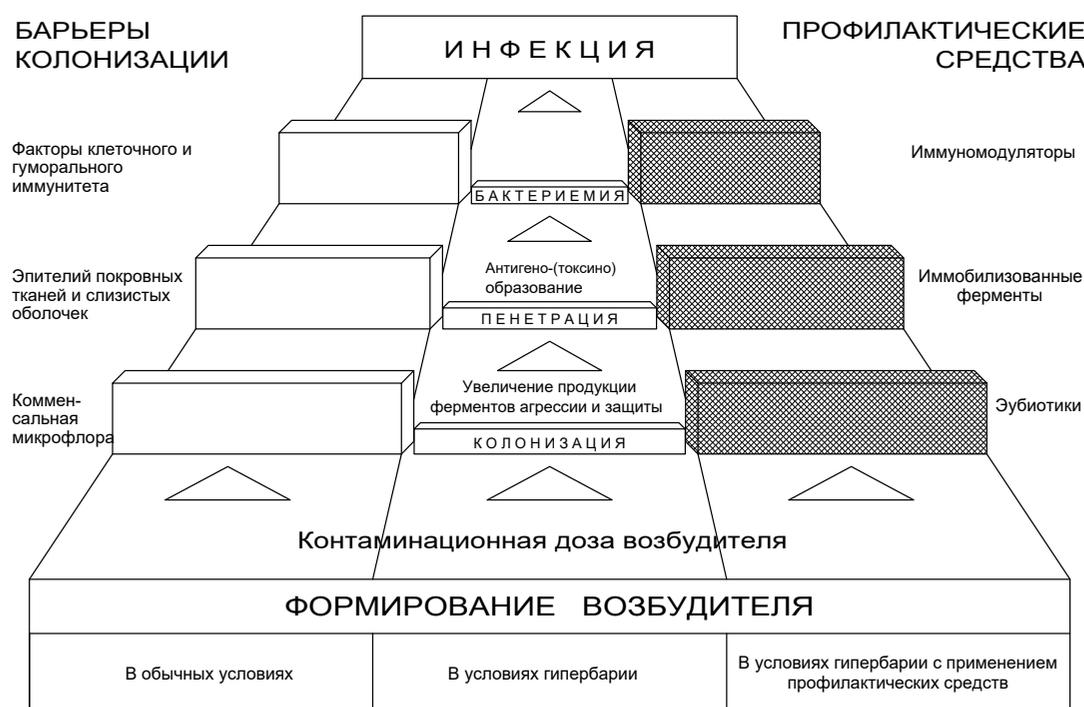


Рис. 5. Схема патогенеза инфекции и ее профилактики у водолазов-глубоководников

пассирования в условиях нормального давления (см. табл. 4).

Практическое значение описанных изменений частоты передачи плазмид в условиях гипербарии заключается в том, что микроорганизмы – представители микрофлоры водолазов-глубоководников и среды обитания ГБК – становятся в условиях гипербарии более активными донорами и реципиентами R-плазмид, чем в нормобарической среде, что в условиях ДП может способствовать росту числа множественно-устойчивых к антибиотикам микроорганизмов.

Результаты исследований свидетельствуют о развитии синдрома нарушения колонизационной резистентности в гипербарической среде обитания. Мы попытались схематически охарактеризовать такое воздействие (рис. 5), применительно к каждому из рассматриваемых нами групп исследований.

Выводы

1. Применение антибиотиков в условиях ДП должно быть ограничено и осуществляться под микробиологическим контролем.

2. При погружениях с использованием воздушной смеси, принятой при проведении кессонных работ до 60–80 м в условиях обитаемой гипербарии, применение антибиотиков без микробиологического контроля может явиться мощным фактором селекции для инфекционных агентов с признаками множественной лекарственной устойчивости.

3. Использование инертных газов в качестве дыхательной газовой смеси с гипербарической газовой средой оказывает ингибирующее воздействие на процесс передачи плазмид при конъюгации.

4. Опыт проведения исследований свидетельствует о развитии синдрома нарушения колонизационной резистентности в гипербарической среде обитания. Определяющими для развития этого синдрома являлись как специфические факторы, т.е. факторы измененной среды обитания, так и неспецифические, предположительно стрессоиндуцированные факторы. Они воздействовали практически на все барьеры колонизации, формируемые макроорганизмом на пути инфекционного агента.

Список литературы

1. Alcock S.R. Underwater Physiology VII / A.J. Bachrach, ed. Bethesda, 1981. P. 859–868.
2. Costerton J.W., Gressey G.G., Cheng K.-J. // *Scient. Amer.* 1978. V. 238. P. 86–95.

3. Costerton J.W., Irwin R.T., Cheng K.-J. // *Annu. Rev. Microbiol.* 1981. V. 35. P. 299–324.

4. Ильин В.К., Воложин А.И., Виха Г.В. Колонизационная резистентность человека в искусственной среде обитания. М., 2005.

Ilyin V.K., Volozhin A.I., Vikha G.V. Colonial resistance of organism in modified conditions of habitability. Moscow, 2005.

5. Викторов А.Н., Ильин В.К., Поликарпов Н.А. и др. Микробиологические аспекты обитаемости глубоководных барокомплексов // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1991. № 6. С. 17–21.

Viktorov A.N., Ilyin V.K., Polikarpov N.A. et al. Microbial characterization of the environment of undersea habitats of the habitability of deep-sea // *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina.* 1991. № 6. P. 17–21.

6. Monnoyer R., Haugum K., Lautridou J. et al. Shifts in the oral microbiota during a four-week commercial saturation dive to 200 meters // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. e669355. DOI: 10.3389/fphys.2021.669355.

Поступила 24.05.2022

MICROBIAL STATUS OF DEEP DIVERS

Ilyin V.K., Starkova L.V.

Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences, Moscow

The existing deep diving statistics shows that hyperbaria consequences to the human health increase as the dive gets deeper and longer. The most common reason for termination of occupational saturation dives and early decompression is mycotic otitis externa and otitis media. In 1980s IBMP carried out investigations of the microbial status of deep saturation divers working at various depths.

The results point to the fact that regardless of diver's biotope from the beginning of the isopression phase, the commensal microflora decreases gradually and the count of opportunistic gram-negative bacteria rises.

Administration of antibiotics during prolonged dives must be restricted as an accessory selection factor for resistant agent.

Key words: hyperbaric isopression, microbial status, blue pus bacillus, biotopes.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 37–42.

УДК [612.6: 612.8: 612.4:577.175]-055.1(470.1/.2)(571)(045)

СОТНОШЕНИЕ УРОВНЕЙ ДОФАМИНА, ТИРЕОИДНЫХ И АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО И АЗИАТСКОГО СЕВЕРА

Типисова Е.В., Аликина В.А., Молодовская И.Н., Елфимова А.Э., Зябишева В.Н.

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лавёрова Уральского отделения РАН, г. Архангельск

E-mail: tipisova@rambler.ru

Аутоантитела к тиреоглобулину (АнтиТГ) и тиреопероксидазе (АнтиТПО) во многом определяют состояние активности щитовидной железы, а антиспермальные антитела (АСАТ) – репродуктивной системы. Указанные антитела относятся в основном к иммуноглобулинам класса G, а дофамин может регулировать процессы антителообразования.

Проведено исследование по выявлению различия в содержании и соотношении дофамина, тиреоидных аутоантител и АСАТ, тиреоглобулина (ТГ) у жителей Европейского и Азиатского Севера с учетом пола.

Обследовано 336 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 22 до 44 лет и 45–59 лет. В сыворотке крови определяли аутоантитела, в плазме – содержание дофамина. Показана более высокая частота выявления сверхнормативных концентраций дофамина у мужчин и недетектируемых его концентраций у женщин. Более высокий уровень дофамина у жителей Азиатского Севера сочетался с более низким уровнем АнтиТГ при нарастании ТГ и АСАТ, что может свидетельствовать об ингибирующем влиянии дофамина на синтез АнтиТГ, приводящим к увеличению активности щитовидной железы. У женщин при более высоких концентрациях антитиреоидных антител и более низких уровнях ТГ чаще регистрировались их отклонения от нормы, что может быть связано с более высокой частотой выявления недетектируемых уровней дофамина, приводящих к отсутствию ингибирующего влияния дофамина на содержание аутоантител у части обследованных лиц, что способствует увеличению аутоиммунизации.

Показано однонаправленное повышение дофамина и АСАТ у представителей Азиатского Севера относительно европейской популяции с выявлением отрицательной корреляции между ними, что помимо их синергичного действия на сперматозоиды может также указывать на ингибирующее влияние дофамина на содержание АСАТ.

Особенности влияния дофамина крови на аутоиммунный ответ могут являться основой для профилактики риска формирования аутоиммунной патологии у жителей различных территорий Севера, отличающихся экстремальностью климата.

Ключевые слова: дофаминергическая система, антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину, тиреоглобулин, антиспермальные антитела, Арктика.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 43–50.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-43-50

Актуальность изучения нейроэндокринных механизмов формирования аутоиммунных патологий связана с высокой степенью их распространенности [1–3]. Появление в крови титров антитиреоидных аутоантител (АнтиТГ и АнтиТПО) может служить предиктором начала развития аутоиммунного заболевания. Однако клинически здоровые лица также могут иметь в крови циркулирующие антитела к тканям щитовидной железы, при этом частота их обнаружения и титр может варьировать в зависимости от возраста и пола [4, 5]. Известно о высокой распространенности аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (31,82 %) у жителей г. Архангельска [6], а также об общем повышении количества аутоантител к другим собственным антигенам у здоровых лиц на Севере [7].

Ряд исследований подтверждает мнение, что дофамин является корегулятором иммунной системы [8, 9]. Известно, что нейротрансмиттеры могут диффундировать из нервной ткани и действовать на рецепторы, которые располагаются на поверхности лимфоцитов. Также показано, что нейротрансмиттеры могут высвобождаться из лейкоцитов крови и оказывать аутокринное или паракринное действие [9]. Однако рассмотрение эффектов дофамина на функциональную активность иммунных эффекторных клеток показало его противоречивое действие [8], возможно, связанное с его концентрацией.

Также известно о роли дофамина в иммунологической реактивности жителей Европейского Севера [10, 11]. Автор работы [12] указывала на то, что повышенные концентрации дофамина связаны с увеличением содержания в периферической крови CD4+. Данное влияние дофамина может быть связано с активизацией реактивного пути

дифференцировки Т-хелперов, что приводит к формированию Т-хелперов 2 типа. В свою очередь, Т-хелперы 2-го типа секретируют провоспалительный цитокин IL-6 [13], повышение продукции которого при возрастании уровня дофамина [12] стимулирует созревание антителообразующих клеток и синтез иммуноглобулинов [14]. В работе [15] есть данные, что пролиферация лимфоцитов развивается на фоне повышения уровней как дофамина, так и провоспалительного цитокина IL-6, который активирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [16, 17]. Однако данные о соотношении уровней дофамина и содержании в крови различных классов иммуноглобулинов весьма противоречивы. Так, показано, что при высоком уровне дофамина регистрировалось повышение содержания иммуноглобулинов классов IgM и IgE и снижение уровней IgG и IgA [12].

В работе [18] отмечено, что повышение уровней антител к тиреоидной пероксидазе является следствием увеличения синтеза иммуноглобулинов (общего IgG и субклассов IgG), а развитие послеродового тиреоидита сопровождается повышением продукции субклассов АнтиТПО (IgG1, IgG2, IgG3). В работах других авторов обнаружена прямая взаимосвязь между содержанием АнтиТПО, АнтиТГ и уровнем IgG [2], в то время как в ряде других работ выявлено некоторое снижение уровней IgA при аутоиммунном тиреоидите [19].

Известно, что антиспермальные антитела (АСАТ) выявляются в крови у здоровых мужчин (1–10 %) и у бесплодных мужчин с (15–25 %). В высоком титре АСАТ встречаются всего у 6–7 % бесплодных мужчин и до 25 % – у бесплодных женщин [20]. Предыдущие наши исследования показали, что высокие уровни дофамина сопряжены с повышением содержания АСАТ в крови [21].

Несмотря на наличие в отечественной и зарубежной литературе достаточного количества научных сведений о концентрации в крови тиреоглобулина (ТГ) [22–26], аутоантител к антигенам щитовидной железы [27, 28], АСАТ [29, 30] и дофамина [8, 9], работ по изучению их соотношений с уровнем дофамина крайне мало [31], особенно у представителей различных по экстремальности северных территорий.

Цель – выявить различия в содержании и соотношении уровней дофамина, тиреоглобулина и тиреоидных аутоантител у жителей Европейского и Азиатского Севера с учетом пола.

Методика

Обследовано 336 практически здоровых лиц, родившихся и проживающих на территориях Европейского и Азиатского Севера. Среди обследованных лиц выделяли группы по полу и возрасту (22–44 года и 45–59 лет). Выбор Европейского

и Азиатского Севера обусловлен значимостью этих сухопутных территорий, входящих в перечень Арктической зоны РФ, согласно Указу Президента РФ от 02.05.2014 г. Обследованные территории Европейского Севера относятся к Ненецкому автономному округу (НАО) – 67°58'53" с. ш., 52°57'20" в. д. и Мезенскому муниципальному району Архангельской области (АО) – от 65°17'35" с. ш., 43°55'57" в. д. до 66°03'20" с. ш., 43°25'34" в. д. К обследованным территориям Азиатского Севера – Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО) – от 65°32'00" с. ш., 72°31'00" в. д. до 70°53'41" с. ш., 78°30'14" в. д. Экспедиции проведены с 2009 по 2016 г. в период увеличения продолжительности светового дня (март).

На территории ЯНАО врачебный осмотр и сбор крови проводился с участием сотрудников ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» под руководством докт. мед. наук А.А. Лобанова, на территориях Европейского Севера во врачебном осмотре участвовали врачи-терапевты канд. мед. наук Ю.Ю. Юрьев и канд. мед. наук К.Н. Дубинин, врач-андролог Т.А. Бурмистрова. Сбор крови проводился квалифицированным медицинским персоналом натошак в утренние часы из локтевой вены. Обследованные лица не состояли на учете у врача по поводу заболеваний со стороны эндокринной и репродуктивной системы. Обследование проводили в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., с изменениями и дополнениями 2008 г.) и сопровождалось подписанием обследуемыми Информированного согласия. Проведение исследования одобрено Комиссией по биомедицинской этике Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН (протокол № 2 от 04.11.2016 г.).

Уровни гормонов определяли методом иммуноферментного *in vitro* анализа (ИФА) на планшетном автоанализаторе ELISYS (Uno Human GmbH, Германия) и фотометре Stat Fax 303 Plus (Awareness, США). В сыворотке крови определяли уровни антител к тиреопероксидазе (АнтиТПО; ТПОAb), антител к тиреоглобулину (АнтиТГ; ТGAb) наборами фирмы ООО «АлкорБио» (Россия); антиспермальные антитела (АСАТ; АСА) (DRG Instruments GmbH, Германия), тиреоглобулин (ТГ; TG) (DRG Instruments GmbH, Германия). В плазме крови определяли уровни дофамина (DA) наборами фирмы Labor Diagnostika Nord (Германия).

Проведена оценка медиан, диапазонов колебаний 10–90 процентильных интервалов (Me; 10–90 %), сравнение параметров групп с помощью U-критерия Манна – Уитни, исследование связей признаков с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для выявления

доли значений, отклоняющихся от нормативных, проводился анализ частот. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Ввиду актуальности изучения влияния дофамина на содержание аутоантител, что особенно важно для северных территорий, проведено сравнительное изучение их содержания у жителей различных территорий Севера, отличающихся по степени экстремальности климата.

Выявлено более высокое содержание дофамина у мужчин Азиатского Севера обеих возрастных групп по сравнению с Европейским Севером (табл. 1). У мужчин Азиатского Севера, независимо от возраста, была выше частота регистрации сверхнормативных концентраций дофамина (27 и 45 %) по сравнению с женщинами (20 и 11 %; $p = 0,04$; $p < 0,001$ соответственно), проживающими в том же регионе. У женщин Европейского Севера чаще регистрировались недетектируемые значения дофамина (37,9 и 40 %) по сравнению с женщинами Азиатского Севера (11,8 и 13 %; $p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно возрасту). Также показано, что у женщин Европейского Севера старше 45 лет выше процент лиц с недетектируемыми значениями дофамина (40 %; $p = 0,003$) по сравнению с мужчинами (8,3 %).

Анализ сывороточных концентраций антител к тиреоглобулину (АнтиТГ) показал более низкие их значения у мужчин и женщин Азиатского Севера по сравнению с Европейским Севером (табл. 1, 2). При сравнении по полу отмечено, что в обоих регионах проживания уровни АнтиТГ в возрасте старше 45 лет выше у женщин относительно мужского населения ($p < 0,001$; $p = 0,009$ соответственно региону проживания). В то же время среди женщин Европейского и Азиатского Севера старше 45 лет регистрировали уровни АнтиТГ выше границ нормы (10 и 11 %), в отличие от мужчин, у которых повышенные концентрации АнтиТГ не регистрировали.

У жителей Азиатского Севера, независимо от пола и возраста, регистрировали более высокие значения ТГ, относительно Европейского Севера. У женщин Азиатского Севера в возрасте старше 45 лет содержание ТГ было ниже, чем у мужчин той же возрастной группы ($p = 0,013$). У женщин обоих регионов в возрастных группах старше 45 лет регистрировались значения ТГ ниже нормативных (11 и 18 % соответственно региону), а у женщин старшего возраста, проживающих на Азиатском Севере, встречались также значения выше рекомендуемых норм (15 %), в отличие от единичных случаев у мужчин.

По уровню АнтиТПО достоверных отличий между жителями разных регионов не выявлено, однако его значения недостоверно нарастали практически в 2 раза у женщин старше 45 лет по сравнению с молодыми женщинами обоих регионов проживания. У женщин регистрировали концентрации АнтиТПО, превышающие верхнюю границу нормы: на Европейском Севере доля таких женщин в возрасте 21–45 лет составила 11 %, в возрасте старше 45 лет – 25 %; на Азиатском Севере – 10 и 21 % соответственно.

В противоположность антителам к антигенам щитовидной железы содержание АСАТ у мужчин и женщин Азиатского Севера было выше по сравнению с лицами, проживающими на Европейском Севере, особенно в возрасте старше 45 лет. Значения АСАТ, превышающие норму, выявили только у молодых женщин Азиатского Севера (7 %).

Между содержанием дофамина и уровнем АнтиТГ имели место отрицательные корреляционные связи ($r = -0,77$; $p = 0,001$) у мужчин молодого возраста, проживающих на Европейском Севере, дофамина и уровнем АнтиТПО ($r = -0,60$; $p = 0,001$) и положительная связь между уровнями дофамина и ТГ ($r = 0,58$; $p = 0,002$) у женщин в возрасте старше 45 лет, проживающих на Азиатском Севере. Между содержанием дофамина и уровнем АСАТ регистрировали отрицательные корреляционные связи в группе мужчин 22–45 лет ($r = -0,52$; $p = 0,016$) и женщин старше 45 лет ($r = -0,68$; $p < 0,001$), проживающих на Европейском Севере.

Показаны отличия нейроэндокринных влияний со стороны дофамина на антителообразование у жителей различных территорий Севера. Отличием жителей Азиатского Севера относительно Европейского Севера стали более низкие титры антител к ТГ и более высокие уровни ТГ и АСАТ. Такие изменения наблюдались на фоне более высоких уровней дофамина в крови у мужчин и более низкого процента лиц с недетектируемыми уровнями дофамина среди женщин, что, возможно, связано с воздействием дофамина на антителообразование, так как указанные антитела относятся в основном к иммуноглобулинам класса IgG. Одной из возможных причин выявленных различий могут быть климатические факторы, экстремальность которых увеличивается с продвижением с востока на запад.

Возможно, обнаруженный более высокий уровень дофамина в крови представителей азиатской северной территории оказывает более выраженное ингибирующее действие на синтез антител к тиреоглобулину, представляющих иммуноглобулины класса G, и способствует снижению аутоиммунизации щитовидной железы. Антитиреоглобулиновые антитела обладают протеолитической активностью, способной расщеплять тиреоглобулин на мелкие фрагменты [32]. При снижении титра антител

Таблица 1

Содержание дофамина, тиреоглобулина, тиреоидных и антиспермальных антител в крови мужчин Европейского и Азиатского Севера

Показатель, единицы	Европейский Север		Азиатский Север		Уровень значимости, р
	22–44 года	45–59 лет	22–44 года	45–59 лет	
	Me 10 %; 90 %	Me 10 %; 90 %	Me 10 %; 90 %	Me 10 %; 90 %	
N	40	56	30	29	
Возраст, лет	34 (24; 43)	53 (46; 58)	33 (24; 43)	53 (48; 59)	
Дофамин, DA <0,653 нмоль/л	0,32 (0; 0,699)	0,404 (0,298; 0,573)	0,616 (0,186; 0,853)	0,618 (0,263; 0,997)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,002
АнтиТПО, ТРОАб <50 МЕ/мл	4,5 (1,6; 35,7)	4,4 (1,7; 16,7)	2,7 (0,9; 44,8)	3,3 (0,7; 8,5)	
АнтиТГ, ТГАб <100 МЕ/л	7,3 (0; 14,2)	3,4 (0; 15,1)	1,4 (0; 202,6)	1,7 (0; 5,2)	p ₂₋₄ = 0,04
ТГ, TG 2–50 нг/мл	12,8 (3,8; 33,9)	9,8 (3,9; 36,9)	28,5 (4,1; 39,0)	30,6 (15,7; 43,0)	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,001
АСАТ, АСА 0–60 МЕ/мл	24,6 (14,3; 46,9)	22,7 (9,8; 47,4)	32,1 (21,6; 39,5)	31,8 (24,1; 38,5)	p ₂₋₄ = 0,024

Примечание. Ме – медиана значений; 10–90 % – перцентильный интервал; р – уровень значимости различий; p₁₋₃ – достоверные различия между группой мужчин Европейского и Азиатского Севера в возрасте 22–44 года; p₂₋₄ – достоверные различия между группами мужчин Европейского и Азиатского Севера в возрасте более 44 лет.

Таблица 2

Содержание дофамина, тиреоглобулина, тиреоидных и антиспермальных антител в крови женщин Европейского и Азиатского Севера

Показатель, единицы	Европейский Север		Азиатский Север		Уровень значимости, р
	22–44 года	45–59 лет	22–44 года	45–59 лет	
	Me 10 %; 90 %				
N	57	64	31	29	
Возраст, лет	34 (24; 43)	53 (46; 57)	33 (24; 43)	53 (48; 59)	
Дофамин, DA <0,653 нмоль/л	0,326 (0; 0,840)	0,267 (0; 0,695)	0,438 (0; 0,755)	0,338 (0; 0,732)	
АнтиТПО, ТРОАб <50 МЕ/мл	4,6 (1,8; 138,2)	10,6 (0,4; 337,9)	6,5 (1,3; 96,8)	14,6 (1,8; 319,4)	
АнтиТГ, ТГАб <100 МЕ/л	10,7 (3,4; 95,2)	19,8 (4,3; 91,7)	4,1 (0; 72,2)	6,0 (0,7; 236,9)	p ₁₋₃ = 0,015 p ₂₋₄ = 0,04
ТГ, TG 2–50 нг/мл	10,3 (3,9; 23,3)	6,2 (0,9; 29,5)	16,5 (2,9; 47,4)	14,0 (0,3; 59,1)	p ₁₋₃ = 0,012 p ₂₋₄ = 0,04
АСАТ, АСА 0–60 МЕ/мл	20,5 (13,0; 37,5)	20,7 (9,9; 29,2)	44,9 (35,2; 54,8)	39,2 (27,9; 53,1)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001

Примечание. Ме – медиана значений; 10–90% – перцентильный интервал; р – уровень значимости различий; p₁₋₃ – достоверные различия между группой женщин Европейского и Азиатского Севера в возрасте 22-44 года; p₂₋₄ – достоверные различия между группами женщин Европейского и Азиатского Севера в возрасте более 44 лет.

ослабляются их протеолитические свойства на тиреоглобулины [32], уровень которых повышается у жителей Азиатского Севера, что способствует повышению на этой территории активности щитовидной железы, показанный нами ранее [33]. В работе [12] установлено, что повышение уровня дофамина ассоциировано со снижением концентрации иммуноглобулина G, однако работ о соотношении уровней дофамина и аутоантител к антигенам щитовидной железы крайне мало [31] и они не связаны с различиями по территории проживания. Предполагается, что это один из компенсаторных механизмов предотвращения развития аутоиммунных реакций путем снижения синтеза иммуноглобулинов, а также один из возможных механизмов влияния дофамина на активность щитовидной железы.

У женщин, среди которых чаще встречались недетектируемые уровни дофамина, а также реже частота ассоциированных изменений концентраций дофамина и АнтиТГ, чаще выявляли лиц с высоким титром антител АнтиТГ и АнтиТПО, которые могут вызывать развитие аутоиммунных заболеваний [34]. Высокие титры антител к ТПО свидетельствуют о процессе иммуногенного разрушения ткани щитовидной железы, а в результате разрушения ТГ антителами происходит снижение синтеза тиреоидных гормонов [32]. Таким образом, повышенные уровни антитиреоидных антител у обследуемых женщин на фоне низких значений ТГ могут являться показателем снижения гормонопродуцирующей активности железы. В то же время пониженное содержание сывороточного ТГ может являться признаком развивающейся недостаточности функциональных резервов щитовидной железы [35], а его высокие уровни могут служить неблагоприятным показателем, указывающим на скрытые йододефицитные состояния, либо онкологические заболевания щитовидной железы [36]. Известно, что женщины, особенно с увеличением возраста, больше подвержены аутоиммунным заболеваниям [37], однако возможные причины, связанные с нейроэндокринной регуляцией иммунных механизмов, до конца не изучены.

Снижение уровней дофамина и АСАТ показано у мужчин Заполярья по сравнению с жителями приполярной территории Европейского Севера, обследованными в период минимальной продолжительности светового дня [33]. В данном исследовании более высокие уровни дофамина у мужчин Азиатского Севера по сравнению с Европейским Севером сопряжены с повышением содержания АСАТ. Известно о наличии D₂-рецепторов на мембране сперматозоидов, что может указывать на роль дофамина в процессах капацитации, фертилизации и подвижности сперматозоидов. Экспериментальным путем установлено, что низкие уровни дофамина увеличивали поступательную подвижность сперматозоидов,

а высокие уровни дофамина снижали подвижность сперматозоидов [38]. В свою очередь, АСАТ также нарушают природу нормальных сперматозоидов. Возможно, дофамин и АСАТ оказывают синергичное влияние на состояние сперматозоидов. Кроме того, на поверхности лимфоцитов, продуцирующих АСАТ, обнаружены дофаминовые рецепторы [39], что предполагает физиологическую роль дофамина в регуляции иммунного ответа.

У молодых представительниц населения Азиатского Севера регистрировались повышенные концентрации АСАТ (7 %), что позволило отнести их в группу риска. Известно, что у пациенток с наличием высоких уровней АСАТ в крови чаще регистрировали репродуктивные потери, патологию органов малого таза и гинекологические заболевания, что не позволяет исключать роль повышения АСАТ у фертильных женщин в качестве патогенетически значимого механизма, лежащего в основе формирования женского бесплодия [40].

Выявленные особенности взаимодействия дофаминергической системы и аутоиммунного ответа помогут в разработке превентивных мероприятий, направленных на снижение рисков формирования аутоиммунной патологии со стороны щитовидной железы и репродуктивной системы у жителей различных арктических территорий.

Выводы

1. У мужского населения Азиатского Севера по сравнению с Европейским Севером установлен более высокий уровень дофамина, который сочетался со снижением содержания АнтиТГ на фоне роста ТГ и АСАТ.
2. У женского населения Азиатского Севера по сравнению с европейской территорией рост концентрации дофамина был выражен в меньшей степени, чем у мужчин, однако прослеживалась та же закономерность изменения содержания антител и ТГ. В то же время у женщин частота выявления высоких концентраций дофамина была ниже, чем у мужчин, а определение недетектируемых его значений регистрировали чаще при наличии лиц с повышенными концентрациями антитиреоидных антител и низким содержанием ТГ, что особенно проявлялось в возрасте 45–59 лет.
3. Результаты показали однонаправленное повышение содержания дофамина и АСАТ у представителей Азиатского Севера по сравнению с Европейским Севером с отрицательной корреляционной связью между ними.

Работа выполнена в соответствии с госзаданием ФНИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (номер госрегистрации 122011800392-3).

Список литературы

1. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состоящие проблемы // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48. № 2. С. 6–13.
Dedov I.I., Troshina E.A., Antonova S.S. et al. Autoimmune diseases of the thyroid gland: state of the problem // Problemy endokrinologii. 2002. V. 48. № 2. P. 6–13.
2. Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Оценка и вклад в патогенез аутоиммунного тиреоидита отдельных параметров гормонального и иммунного статуса // Дневник Казанской медицинской школы. 2017. № 4 (18). С. 30–32.
Bolotskaya L.A., Tarlyun A.A. Evaluation and contribution to the pathogenesis of autoimmune thyroiditis of individual parameters of hormonal and immune status // Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly. 2017. № 4 (18). P. 30–32.
3. McGrogan A., Seaman H.E., Wright J.W., de Vries C.S. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature // Clin. Endocrinol. 2008. V. 69. Is. 5. P. 687–696.
4. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid peroxidase auto antibodies in euthyroid subjects // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 19. № 1. P. 1–15.
5. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. Is. 2. P. 489–499.
6. Лютфалиева Г.Т., Чуркина Т.С. Роль аутоантител в адаптивных механизмах регуляции функциональной Активности тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза у жителей Севера // Экология человека. 2010. № 10. С. 33–36.
Lyutfaliev G.T., Churkina T.S. The role of autoantibodies in the adaptive mechanisms of regulation of the functional activity of thyroid hormones and pituitary thyroid stimulating hormone in Northern residents // Ekologiya cheloveka. 2010. № 10. P. 33–36.
7. Лютфалиева Г.Т., Добродеева Л.К. Аутоантитела: физиологическое значение в регуляции гомеостаза // Экология человека. 2007. № 8. С. 38–42.
Lyutfaliev G.T., Dobrodeeva L.K. Autoantibodies: physiological significance in the regulation of homeostasis // Ekologiya cheloveka. 2007. № 8. P. 38–42.
8. Basu S., Dasgupta P.S. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system // J. Neuroimmunol. 2000. V. 102. Is. 2. P. 113–124.
9. Franco R., Pacheco R., Lluis C. et al. The emergence of neurotransmitters as immune modulators // Trends Immunol. 2007. V. 28. Is. 9. P. 400–407.
10. Добродеева Л.К., Репина В.П., Полетаева А.В. и др. Нейроэндокринная регуляция иммунной реакции // Матер. IV симпозиума с междунар. участием «Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера» (Сыктывкар, 7–8 октября 2008 г.). СПб., 2009. С. 162–165.
Dobrodeeva L.K., Repina V.P., Poletaeva A.V. et al. Neuroendocrine regulation of the immune response // Materials of the IV Symposium with International participation «Problems of human adaptation to environmental and social conditions of the North». (Syktyvkar, October 7-8, 2008). St.-Petersburg, 2009. P. 162–165.
11. Репина В.П. Влияние катехоламинов на уровень иммуноглобулинов и цитокинов в крови // Рос. аллергологический журнал. 2008. № 1. С. 242–243.
Repina V.P. The effect of catecholamines on the level of immunoglobulins and cytokines in the blood // Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2008. № 1. P. 242–243.
12. Репина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток // Экология человека. 2008. № 2. С. 30–33.
Repina V.P. Influence of different concentrations of catecholamines on the functioning of immunocompetent cells // Ekologiya cheloveka. 2008. № 2. P. 30–33.
13. Щеголева Л.С., Незговоров Д.В., Корниенко Е.Б. Иммунология клеточных культур. Архангельск, 2007.
Shchegoleva L.S., Nezgovorov D.V., Kornienko E.B. Cell culture immunology. Arkhangelsk, 2007.
14. Markine-Goriaynoff D., Nguyen T.D., Bigaignon G. et al. Distinct requirements for IL-6 in polyclonal and specific Ig production induced by microorganisms // Int. Immunol. 2001. V. 13. Is. 9. P. 1185–1192.
15. Ставинская О.А., Репина В.П. Взаимосвязь процессов апоптоза, пролиферации лимфоцитов и уровней гормонов у практически здоровых мужчин // Экология человека. 2009. № 7. С. 47–50.
Stavinskaya O.A., Repina V.P. The relationship between apoptosis, lymphocyte proliferation and hormone levels in apparently healthy men // Ekologiya cheloveka. 2009. № 7. P. 47–50.
16. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза // Березень. 2004. № 1. С. 53–59.
Mavrov G.I., Chinov G.P. The role of cytokines in the pathogenesis of chlamydia // Berezen. 2004. № 1. P. 53–59.
17. Поповская Е.В., Дуберман Б.Л., Щеголева Л.С. и др. Реакции адаптивного иммунитета при черепно-мозговой травме (ЧМТ) у мужчин в экстремальных условиях Европейского Севера (Арктики) // Рос. нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2018. Т. X. № 2. С. 53–58.
Popovskaya E.V., Duberman B.L., Shchegoleva L.S. et al. Reactions of adaptive immunity in traumatic brain injury (TBI) in men in extreme conditions of the European North (Arctic) // Rossiyskiy neirokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2018. V. X. № 2. P. 53–58.
18. Топалян С.П., Лесникова С.В., Фадеев В.В. Послеродовые аутоиммунные тиреопатии // Клин. и эксперим. тиреодология. 2006. Т. 2. № 4. С. 31–37.
Topalyan S.P., Lesnikova S.V., Fadeev V.V. Postpartum autoimmune thyroid disorders // Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2006. V. 2. № 4. P. 31–37.
19. Маклакова Т.П., Аппельганс Т.В., Колбаско А.В. и др. Особенности гуморального иммунитета при аутоиммунном тиреодите у коренных жителей Горного Алтая // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. Т. 1. № 39. С. 65–67.

- Maklakova T.P., Appel'gans T.V., Kolbasko A.V. et al.* Features of humoral immunity in autoimmune thyroiditis in indigenous people of the Altai Mountains // *Byulleten VSNTS SO RAMN.* 2005. V. 1. № 39. P. 65–67.
20. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д. и др. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. М.; Тверь, 2006.
- Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Fanchenko N.D. et al.* Laboratory diagnosis of male infertility. Moscow; Tver, 2006.
21. Горенко И.Н. Частота регистрации повышенных уровней дофамина и взаимосвязи с половыми гормонами у мужчин Европейского Севера // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Сер. медико-биологические науки.* 2014. № 2. С. 21–29.
- Gorenko I.N.* The frequency of registration of elevated levels of dopamine and the relationship with sex hormones in men of the European North // *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federalnogo universiteta. Seriya mediko-biologicheskie nauki.* 2014. № 2. P. 21–29.
22. Ma Z.F., Skeaff S.A. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review // *Thyroid.* 2014. V. 24. Is. 8. P. 1195–1209.
23. Zimmermann M.B., Aeberli I., Andersson M. et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100–299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 98. Is. 3. P. 1271–1280.
24. Indrasena B.S. Use of thyroglobulin as a tumour marker // *World J. Biol. Chem.* 2017. № 8 (1). P. 81–85.
25. Исмаилов С.И., Рашитов М.М., Алимджанов Н.А. и др. Изучение значимости тиреоглобулина в крови в качестве биомаркера при оценке тяжести йододефицитных состояний в Узбекистане // *Клин. и эксперим. тиреологическая.* 2017. Т. 13. № 1. С. 20–25.
- Ismailov S.I., Rashitov M.M., Alimdzhanov N.A. et al.* Study of the significance of blood thyroglobulin as a biomarker in assessing the severity of iodine deficiency conditions in Uzbekistan // *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya.* 2017. V. 13. № 1. P. 20–25.
26. Andersen S., Kleinschmidt K., Hvingel B., Laurberg P. Thyroid hyperactivity with high thyroglobulin in serum despite sufficient iodine intake in chronic cold adaptation in an Arctic Inuit hunter population // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. V. 166. Is. 3. P. 433–440.
27. Netzel B.C., Grebe S.K., Carranza Leon B.G. et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. V. 100. Is. 8. P. E1074–E1083.
28. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity // *Endocrine.* 2012. V. 42. P. 252–265.
29. Cui D., Han G., Shang Y. et al. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2015. V. 444. P. 29–36.
30. Vickram A.S., Dhama K., Chakraborty S. et al. Role of antisperm antibodies in infertility, pregnancy, and potential for contraceptive and antifertility vaccine designs: research progress and pioneering vision // *Vaccines (Basel).* 2019. V. 7. № 3. P. 116.
31. Потуткин Д.С., Типисова Е.В., Девятова Е.Н. и др. Уровни аутоантител к антигенам щитовидной железы у населения Арктической зоны Российской Федерации при различном уровне дофамина в крови // *Клин. лабораторная диагностика.* 2020. Т. 65. № 3. С. 179–184.
- Potutkin D.S., Tipisova E.V., Devyatova E.N. et al.* Levels of autoantibodies to thyroid antigens in the population of the Arctic zone of the Russian Federation with different levels of dopamine in the blood // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2020. V. 65. № 3. P. 179–184.
32. Ахундова Д.К., Насруллаева Г.М. Роль специфических аутоантител в диагностике тиреоидита Хашимото // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2010. № 1 (20). С. 12–14.
- Akhundova D.K., Nasrullaeva G.M.* The role of specific autoantibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis // *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2010. № 1 (20). P. 12–14.
33. Горенко И.Н., Типисова Е.В., Попкова В.А., Елфимова А.Э. Соотношение гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, дофамина и цАМФ у жителей Европейского и Азиатского Севера // *Журнал медико-биологических исследований.* 2019. Т. 7. № 2. С. 140–150.
- Gorenko I.N., Tipisova E.V., Popkova V.A., Elfimova A.E.* The ratio of hormones of the pituitary-thyroid system, dopamine and cAMP in residents of the European and Asian North // *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy.* 2019. V. 7. № 2. P. 140–150.
34. Wang C., Niu Q., Lv H. et al. Elevated TPOAb is a strong predictor of autoimmune development in patients of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020. V. 13. P. 4369–4378.
35. Юрлова Л.Л., Одинцов С.В., Хаснулин П.В. и др. Гормональные и биохимические показатели крови у лиц вахтового труда в зависимости от стажа работы на северных газовых промыслах // *Бюл. СО РАМН.* 2006. № 1 (119). С. 85–89.
- Yurlova L.L., Odintsov S.V., Khasnulin P.V. et al.* Hormonal and biochemical blood parameters in shift workers depending on the length of service in the northern gas fields // *Byulleten SO RAMN.* 2006. № 1 (119). P. 85–89.
36. Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С. и др. Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике шейной лимфаденопатии у пациентов с высококодифференцированным раком щитовидной железы // *Эндокринная хирургия.* 2019. Т. 13. № 1. С. 17–25.
- Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S. et al.* Determination of thyroglobulin in washout from a puncture needle in the differential diagnosis of cervical lymphadenopathy in patients with highly differentiated

thyroid cancer // *Endokrinnaya khirurgiya*. 2019. V. 13. № 1. P. 17–25.

37. Angum F., Khan T., Kaler J. et al. The prevalence of autoimmune disorders in women: a narrative review // *Cureus*. 2020. V. 12. Is. 5. e8094.

38. Ramírez A.R., Castro M.A., Angulo C. et al. The presence and function of dopamine type 2 receptors in boar sperm: a possible role for dopamine in viability, capacitation, and modulation of sperm motility // *Biol. Reprod*. 2009. V. 80. Is. 4. P. 753–761.

39. Lu J.C., Huang Y.F., Lu N.Q. Antisperm immunity and infertility // *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2008. V. 4. Is. 1. P. 113–126.

40. Униговская М.В., Медведев Б.И., Теплова С.Н. Клинико-амнестическая характеристика пациенток с бесплодием с разными уровнями антиспермальных антител в крови // *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. Сер.: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2010. № 6 (182). С. 116–118.

Unigovskaya M.V., Medvedev B.I., Teplova S.N. Clinical and amnestic characteristics of infertile patients with different levels of antisperm antibodies in the blood // *Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura. 2010. № 6 (182). P. 116–118.

Поступила 18.04.2022

RELATIONSHIP AMONG THE LEVELS OF DOPAMINE, THYROID AND ANTISPERMAL ANTIBODIES IN POPULATIONS OF THE EUROPEAN AND ASIAN NORTH

Tipisova E.V., Alikina V.A., Molodovskaya I.N., Elfimova A.E., Zybischeva V.N.

Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Archangelsk

Autoantibodies to thyroglobulin (AntiTGs) and thyroperoxydase (AntiTPs) define in many ways the thyroid

activity, whereas antisperm antibodies (ASABs) control the reproductive system. Most of these antibodies belong to immunoglobulin class G; dopamine is able to control the processes of antibody production.

The aim was to demonstrate differences in contents of and relationship among dopamine, thyroid and thyroid and ASABs, thyroglobulin (TG) in male and female populations on the European and Asian North of the Russian Federation.

We investigated 336 essentially healthy males and females at the age of 22 to 44 and 45 to 59 years respectively. Blood serum was analyzed for autoantibodies and plasma - for dopamine. High frequency of dopamine above the upper norm margin was observed in males; dopamine concentration was undetectable in females. Increased dopamine and decreased AntiTG combined with increased TG and ASABs in the Asian North population may suggest that dopamine inhibits AbtoTG synthesis and, therefore, stimulates the thyroid activity. In females, deviations in typically increased antithyroid antibodies and typically decreased TG were more often and could be connected with a higher occurrence of undetectable levels of dopamine that inhibits the autoantibodies production and contributes in autoimmunization.

In addition to the dopamine and ASAB synergy effect on spermatozooids, negative correlations between their levels in the Asian and European North populations may also suggest an inhibitive effect of dopamine on ASAB.

The dopamine effect on the autoimmune effect could be a building block for preventing the risk of autoimmune pathology among people living in the extreme North environment.

Key words: dopaminergic system, antibodies to thyroperoxydase, antibodies to thyroglobulin, thyroglobulin, ASAB, Arctic.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 43–50.

УДК 613.6

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У СПЕЦИАЛИСТОВ АВИАЦИОННОГО ПЕРСОНАЛА ГОСУДАРСТВЕННОЙ АВИАЦИИ ПО ДАННЫМ ВРАЧЕБНО-ЛЕТНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Вовкодав В.С.

Главный центр военно-врачебной экспертизы Минобороны России, Москва

E-mail: vovkodav@inbox.ru

В статье рассматриваются особенности профессиональных рисков для летного состава (ЛС) государственной авиации.

В 2004–2009 гг. установлена малая связь с работой (летной деятельностью) по болезням системы кровообращения, в 2010–2015 гг. происходит усиление связи, возрастание относительного риска в системе кровообращения и болезням уха и сосцевидного отростка. В период наблюдения с 2016 по 2020 г. установлен высокий риск болезней мочеполовой системы; шанс возникновения этой группы заболеваний у ЛС составил 2,2, этиологическая доля – 50 %, что соответствовало высокой степени профессиональной обусловленности.

Действующая на протяжении многих лет система динамического контроля за состоянием здоровья ЛС показала свою состоятельность. Отмечен приоритет развития исследований в направлении улучшения условий труда ЛС, влияющих на его здоровье и работоспособность. Обсуждены вопросы дальнейшей информатизации системы контроля за состоянием здоровья специалистов авиационного профиля.

Ключевые слова: государственная авиация, специалисты авиационного профиля, профессиональный риск, показатели риска, заболеваемость, экспертиза.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 51–59.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-51-59

Одним из важных факторов охраны здоровья работающих в практической медицине является обеспечение безопасных и комфортных условий труда, базирующихся на гигиенических критериях оценки профессионального риска (ПР) вреда здоровью работников [1, 2]. Методология ПР является ключевой для эпидемиологического изучения неинфекционных заболеваний [3, 4].

Основным решением проблемы таких заболеваний в авиационной медицине является постоянный контроль за состоянием здоровья специалистов авиационного персонала (САП), их ежегодное медицинское освидетельствование в целях определения годности к профессиональной деятельности [5, 6].

В основе системы медицинского освидетельствования САП государственной авиации (ГА) в течение

многих лет сохраняется принцип преемственности всех составляющих ее этапов, с отбора поступающих кандидатов в военные учебные учреждения до окончания профессиональной деятельности. Такая система оправдала себя на протяжении многих лет и показала высокую эффективность с позиции сохранения здоровья и обеспечения должного уровня безопасности полетов [7, 8].

Учитывая тот факт, что ряд заболеваний у САП при возникновении осложнений угрожают внезапной потере работоспособности [6, 9], представляется актуальной задача по оценке количественных критериев степени профессиональной обусловленности нарушений здоровья у САП.

Когорта САП является однородной по возрасту и социальному статусу, легко поддается рандомизации в зависимости от стажа и вида деятельности при сохранении преемственности в объеме и полноте проводимых диагностических процедур и достаточно высоких требованиях к уровню здоровья в соответствии с Расписанием болезней [10]. Именно поэтому когортные (продольные) медицинские наблюдения за авиационным персоналом на протяжении длительного периода репрезентативны, позволяют сделать достаточно объективные выводы об информативности тех или иных признаков состояния здоровья во взаимосвязи с профессиональными факторами риска [11, 12].

В доказательной медицине важную роль играют количественные критерии степени профессиональной обусловленности нарушений здоровья в зависимости от относительного риска и этиологической доли. Оценка профессионального риска регламентируют 2 документа – Руководство Р 2.2.2006-05, содержащее критерии априорной гигиенической оценки риска по данным специальной оценки условий труда [13], и Руководство Р 2.2.1766-03, содержащее принципы и критерии апостериорной медико-биологической оценки риска по данным периодических медицинских осмотров [14].

Исходя из вышеизложенного, целью работы явилась оценка ПР нарушения здоровья, состояния и трендов хронической заболеваемости, особенностей ПР у САП.

Методика

Были сформированы 2 группы САП. В 1-ю группу (исследовательскую) вошли летчики, штурманы и другие члены экипажа (летный состав – ЛС), проходящие ежегодное амбулаторное или стационарное медицинское обследование врачебно-летной комиссией (ВЛК). Во 2-ю группу (контроля) были отнесены руководители полетами, помощники руководителей полетами, руководители ближних и дальних зон, офицеры боевого управления и другие специалисты из группы руководства полетами (ГРП), находящиеся под аналогичным медицинским наблюдением, но с менее жесткими медицинскими требованиями к здоровью.

Анализ и группировку выявленных болезней проводили в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1995) [15]. В качестве сравнения были приняты показатели заболеваемости ЛС и ГРП за различные временные промежутки с 2004 по 2020 г. и за рассматриваемый период в целом.

Интегральная оценка факторов производственной среды и трудового процесса большинства авиационных (летных и наземных) специальностей в соответствии с работой [13] по совокупности неблагоприятных факторов рабочей среды позволила оценить условия труда у них как вредные (класс 3) 1, 2, 3-й степени. Вредными производственными факторами, значения которых не отвечают гигиеническим нормам, явились физические факторы (шум, инфразвук, вибрация, ударные и динамические перегрузки) и напряженность трудового процесса. Это может приводить к формированию патологии опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и др. [16].

Обработка и анализ данных ВЛК проведены с расчетом относительного риска (RR), отношения шансов (OR) и их доверительных интервалов (95 % CI), а также этиологической доли (EF) с последующим определением степени их профессиональной обусловленности и вероятностной оценкой их характера по критериям [14].

Всего за 2004–2020 гг. было проанализировано более 150 тыс. заключений ВЛК. Среди обследованных были лица только мужского пола.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 видно, что хроническая патология за последние проанализированные годы (2016–2020) установлена у 75 % обследованного ЛС и у 71 % из лиц ГРП. В динамике, начиная с 2004 г., видно, что наблюдается рост выявляемости случаев заболеваний. Так, за период 2004–2009 гг. доля лиц с нарушениями в здоровье в среднем составляла 63 и 58 %, за 2010–2015 гг. – 69 и 60 % соответственно. То есть, прирост заболеваемости по всей

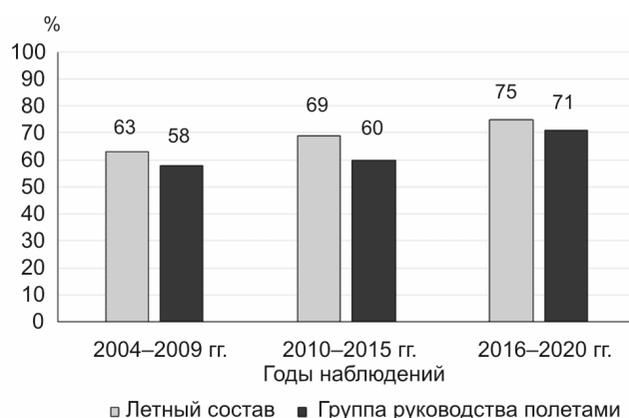


Рис. 1. Динамика состояния здоровья специалистов авиационного персонала по результатам медицинского освидетельствования ВЛК.

По оси ординат – доля лиц (%) с нарушениями здоровья

группе САП за 17 лет составил в среднем 11–13 %. Фактически можно констатировать, что на сегодняшний день только 4-я часть авиационного персонала не имеет отклонений в состоянии здоровья по результатам ВЛК. При сохранении отрицательной динамики снижения доли здорового контингента в процессе деятельности существенных различий между группами ЛС и ГРП по данному показателю не установлено. По всей видимости, выявленная закономерность является следствием общего снижения качества жизни САП государственной авиации, характерного и для других профессий [17].

В структуре заболеваний у ЛС (рис. 2) наиболее распространенными были болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (29 %), системы кровообращения (26 %), органов пищеварения (23 %), болезни глаза и его придаточного аппарата (9 %), болезни органов дыхания (3 %) и прочие (10 %), включая болезни мочеполовой системы и болезни уха и сосцевидного отростка (по 1-2 %). В сравниваемой ГРП болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани составили 26 %, системы кровообращения – 21 %, болезни органов пищеварения – 22 %, болезни глаза и его придаточного аппарата – 14 %, болезни органов дыхания – 4 % и прочие – 13 %.

Предварительная обработка заключений ВЛК показала, что у ЛС показатель доли заболеваний, отражающий уровень их распространенности в группе, был незначительно выше аналогичного показателя у ГРП по болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения (в сумме по 3 классам болезней – 78 и 69 % у ЛС и ГРП соответственно), т.е. по той социально значимой патологии, по которой преимущественно происходит дисквалификация и увольняемость САП.

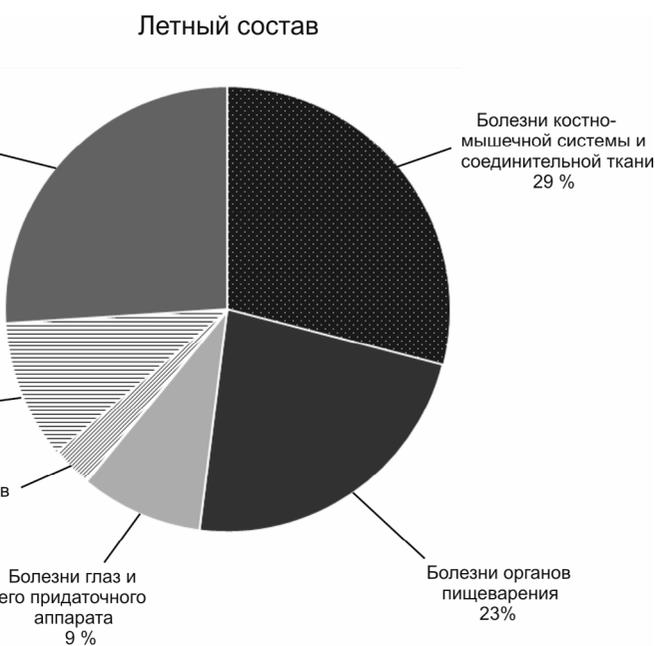
Анализ материалов с расчетом относительного риска (RR), отношения шансов (OR), этиологической доли (EF) и доверительных интервалов (95 % CI) показал (табл. 1), что в 2004–2009 гг. по уровню относительного риска и этиологической доли для болезней системы кровообращения, костно-мышечной системы, органов пищеварения и дыхания установлена достоверная малая степень профессиональной обусловленности нарушений здоровья с работой (см. табл. 1). Причем в представленном ряду наибольший относительный риск установлен по болезням системы кровообращения (RR = 1,4). Этиологическая доля составила 29 % и означает, что при устранении неблагоприятных факторов профессиональной деятельности заболеваемость по данному классу снизится на 29 %.

Также были выявлены значимые различия ($p \leq 0,05$) между уровнями относительного риска для болезней системы кровообращения и костно-мышечной системы в сравнении с болезнями органов пищеварения. Самый высокий шанс заболеть у ЛС установлен также по системе кровообращения (в 1,6 раза выше в сравнении с контрольной группой) и достоверно выше в сравнении с группами с болезнями пищеварительной системы и органов дыхания.

В 2010–2015 гг. произошло возрастание уровня относительного риска болезней системы кровообращения до 1,6 (табл. 2), что соответствовало средней степени связи с работой (летней деятельностью). Показатель достоверно превышал таковой для болезней органов пищеварения и костно-мышечной системы. Уровень шанса заболеть для ЛС по этому классу также возрос (на 18 %).

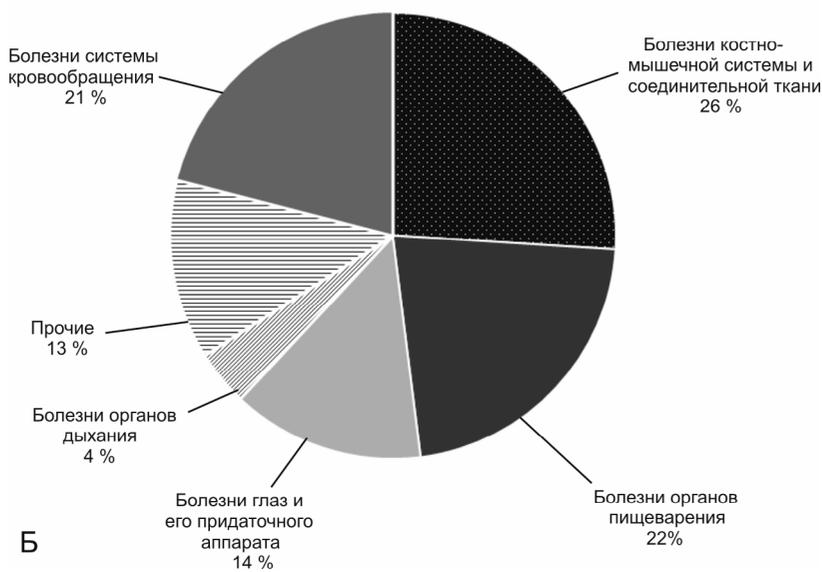
Обращает на себя внимание значительное возрастание (на 40 %) относительного риска для болезней уха и сосцевидного отростка – RR = 1,60 (1,00–2,70). Средняя связь с деятельностью, признак является статистически достоверным. Однако ввиду того что число случаев заболеваний было относительно невелико, достоверных отличий от других болезней не установлено, хотя сила связи была выше, чем у других классов болезней.

В сравнении с предыдущим сроком, так же как и по болезням системы кровообращения, увеличился



А

Группа руководства полетами



Б

Рис. 2. Структура (%) неинфекционной заболеваемости у специалистов авиационного персонала за 2004–2020 гг.

А – летный состав; Б – группа руководства полетами

уровень риска по болезням органов пищеварения (1,3 против 1,16).

В следующий период наблюдения (2016–2020) установлен высокий риск болезней мочеполовой системы (OR = 2,2), шанс возникновения этой группы заболеваний у ЛС составил 2,2, этиологическая доля – 50 %, что соответствовало высокой степени профессиональной обусловленности (табл. 3). При этом увеличился относительный риск для врожденных аномалий до 1,52, что совместно

Таблица 1

Показатели риска развития наиболее распространенных заболеваний у ЛС в 2004–2009 гг.

Класс заболеваний	RR (95 % CI) (относительный риск) OR (95 % CI) (отношение шансов)	Этиологическая доля (EF, %)	Степень связи с работой
Болезни системы кровообращения	1,4 (1,30–1,50)* 1,6 (1,40–1,70)**	29	Малая
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1,32 (1,26–1,38)* 1,48 (1,39–1,59)	23	Малая
Болезни органов пищеварения	1,16 (1,11–1,22) 1,2 (1,15–1,30)	14	Малая
Болезни органов дыхания	1,22 (1,03–1,41) 1,21 (1,03–1,44)	17	Малая

Примечание. * – достоверность различий к болезням органов пищеварения ($p < 0,05$); ** – достоверность различий с болезнями органов пищеварения и органов дыхания ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели риска развития наиболее распространенных заболеваний у ЛС в 2010–2015 гг.

Класс заболеваний	RR (95 % CI) (относительный риск) OR (95 % CI) (отношение шансов)	Этиологическая доля (EF, %)	Степень связи с работой
Болезни системы кровообращения	1,6 (1,50–1,70)* 1,9 (1,70–2,10)**	38	Средняя
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1,27 (1,20–1,34) 1,40 (1,30–1,60)	23	Малая
Болезни органов пищеварения	1,30 (1,20–1,40) 1,51 (1,38–1,66)	14	Малая
Болезни уха и сосцевидного отростка	1,60 (1,00–2,70) 1,60 (1,00–2,70)	38	Средняя

Примечание. *, ** – достоверность различий к болезням органов пищеварения и костно-мышечной системы ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели риска развития наиболее распространенных заболеваний у ЛС в 2016–2020 гг.

Класс заболеваний	RR (95 % CI) (относительный риск) OR (95 % CI) (отношение шансов)	Этиологическая доля (EF, %)	Степень связи с работой
Болезни системы кровообращения	1,14 (1,09–1,19) 1,24 (1,16–1,33)	12	Малая
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1,21 (1,17–1,26) 1,39 (1,30–1,49)	17	Малая
Болезни органов пищеварения	1,31 (1,24–1,39) 1,47 (1,35–1,60)	23	Малая
Болезни уха и сосцевидного отростка	1,14 (0,86–1,52) 1,14 (0,85–1,53)	9	Малая
Болезни мочеполовой системы	2,20 (1,70–2,70)* 2,20 (1,80–2,80)*	50	Высокая
Новообразования	1,37 (1,08–1,73) 1,38 (1,10–1,77)	28	Малая
Врожденные аномалии	1,52 (1,17–1,97) 1,50 (1,17–2,00)	33	Средняя

Примечание. * – достоверность различий к болезням системы кровообращения, органов пищеварения, костно-мышечной системы, уха и сосцевидного отростка ($p < 0,05$).

с этиологической долей соответствовало средней степени связи с характером деятельности ЛС. Последний факт можно объяснить возрастанием и расширением диагностических возможностей при обследовании (экспертизе) ЛС путем проведения прицельных медицинских мероприятий, что, по-видимому, и привело к росту показателей риска для аномалий, не препятствующих продолжению летной деятельности.

Если оценивать общие тенденции по неинфекционной заболеваемости по отдельным классам болезней, то можно констатировать, что за 17 лет наблюдения установлены разнонаправленные изменения в динамике рискометрических показателей по болезням системы кровообращения с явным уменьшением показателей к 2020 г., рост вероятности возникновения заболеваний органов пищеварения со стабилизацией показателей в 2010–2015 гг., рост величин относительного риска по классу болезней мочеполовой системы с максимумом в 2016–2020 гг. при стабильном уровне относительного риска по классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в пределах малой связи с профессиональной (летной) деятельностью.

Из патологии сердечно-сосудистой системы наиболее распространенными оказались болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением. В динамике происходит достоверное снижение относительного риска (рис. 3). Показатели относительного риска и этиологической доли этих болезней у ЛС указывают на среднюю и малую степень профессиональной обусловленности данной патологии.

Среди хронических заболеваний органов пищеварения чаще встречаются хронический гастрит и дуоденит (K29.3-29.7), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (K26, K27), дискинезия желчевыводящих путей (K82.9). Относительный риск возникновения гастрита и дуоденита оказался в 2016–2020 гг. средним – $RR = 1,64$ (1,5–1,8) и соответствовал средней степени профессиональной обусловленности.

Широко распространены среди ЛС заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани в виде вертеброгенной патологии шейного и поясничного отделов позвоночника. Относительный риск деформирующих дорсопатий также был средним у ЛС.

Ввиду высоких показателей риска заболеваний мочеполовой системы в 2016–2020 гг. был проведен анализ профессионального риска по болезням, входящим в этот класс. Наибольший удельный вес, как показали наблюдения, занимает заболевание «мочекаменная болезнь», причем показатель риска 3,4 (2,3–5,1) в совокупности с этиологической долей (71 %) соответствовал очень высокой связи данного заболевания с характером профессии летчика (рис. 4).

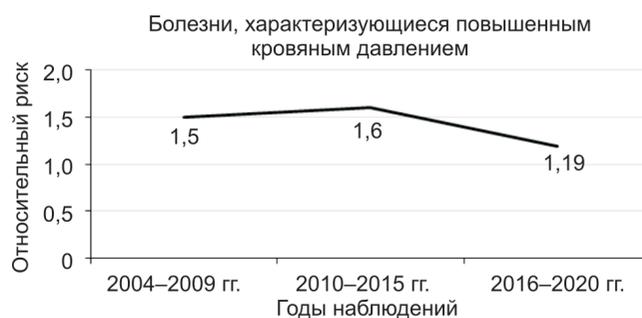


Рис. 3. Показатели относительного риска у ЛС по заболеванию «Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением»

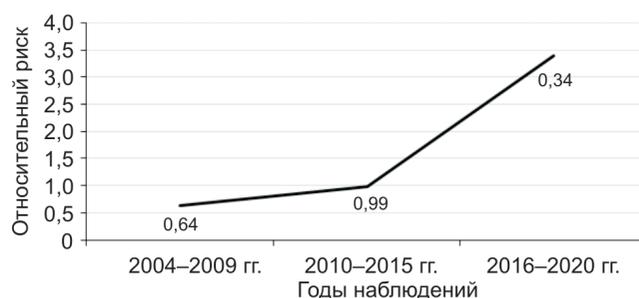


Рис. 4. Показатели относительного риска у ЛС по заболеванию «мочекаменная болезнь»

В этой связи нами были проанализированы величины профессионального риска для здоровья с учетом принадлежности ЛС к тому или иному роду авиации (оперативно-тактическая, транспортная, армейская, дальняя) (рис. 5). Установлено, что наиболее высокий риск возникновения мочекаменной болезни ($RR = 2,6$, $EF = 62\%$) выявлен у ЛС дальней авиации.

Известно, что продолжительные полеты дальней авиации сопряжены с гиподинамией, монотонией, утомлением и др. [18]. Опросы ЛС показали, что ввиду большой продолжительности полетов современных авиационных комплексов и определенных трудностей при осуществлении естественных отправок ЛС вынужден придерживаться определенных ограничений по водопотреблению и приему пищи как до, так и во время полета. Вследствие этого значительно уменьшается диурез, резко повышается вязкость мочи за счет увеличения концентрации в ней коллоидных компонентов и камнеобразующих веществ [19, 20], что увеличивает риск образования конкрементов.

Полученные данные о характере заболеваний мочеполовой системы у ЛС ДА актуализируют исследования в области эргономического проектирования кабины летательного аппарата (ЛА) с учетом имеющихся априорных оценок влияния их

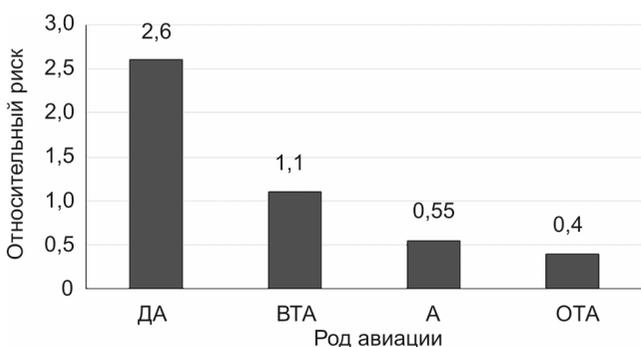


Рис. 5. Показатели относительного риска у ЛС различных родов авиации по заболеванию «мочекаменная болезнь». ДА – дальняя авиация; ВТА – военно-транспортная авиация; А – армейская авиация; ОТА – оперативно-тактическая авиация

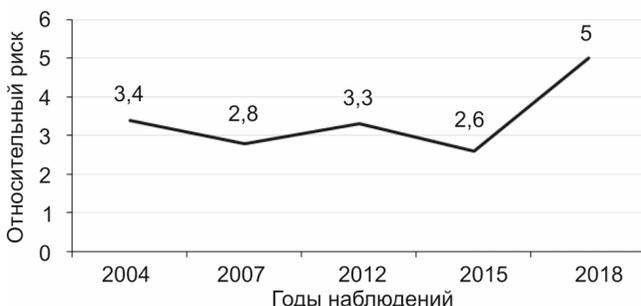


Рис. 6. Показатели относительного риска у ЛС по заболеванию «нейросенсорная тугоухость»

летно-технических характеристик на организм, анализа механизмов регуляции функционального состояния летчиков во время продолжительных полетов с целью разработки рекомендаций по организации режима труда и отдыха, улучшению условий труда ЛС [6, 21]. Эти проблемные вопросы являются компетенцией научно-производственных, исследовательских и образовательных организаций, работающих в области разработки и производства систем жизнеобеспечения для ЛС.

Представляют интерес результаты оценки уровня относительного риска у ЛС по заболеванию «нейросенсорная тугоухость». Как видно из рис. 6, несмотря на приемлемые показатели риска в целом по классу «Болезни уха и сосцевидного отростка», показатели риска по нейросенсорной тугоухости у ЛС превышают контрольные значения и находятся в области от «высокого риска» до «очень высокого риска». Обращают внимание высокие цифры в 2018 г. (5,0), хотя различия в сравнении с показателями предыдущих лет недостоверны, что, по-видимому, связано с относительно небольшим числом случаев данной патологии в рассматриваемом классе болезней.

Известно, что авиационный шум остается одним из самых важных факторов негативного влияния на здоровье ЛС [18, 22]. Проведенные ранее исследования позволяют утверждать, что акустический фактор на рабочих местах авиационных специалистов является главным фактором риска развития специфической (заболевания органа слуха) и общесоматической патологии, требующим проведения постоянного социально-гигиенического мониторинга и осуществления соответствующих профилактических медицинских и организационно-технических мероприятий [23, 24].

Полученные нами статистические данные по профессиональным рискам у ЛС достаточно трудно сопоставить с результатами исследований, изложенными в других публикациях [25, 26]. Вероятными причинами получения труднообъяснимых фактов в этих работах может быть сопоставление малочисленных групп, кардинально различающихся между собой по профессиональному стажу и условиям медицинского обследования.

Как нам представляется, эффективное использование концепции профессиональных факторов риска в качестве основы для профилактики развития заболеваний должно учитывать современные реалии жизни и деятельности ЛС, основная часть которого, в силу сложившихся обстоятельств, лишена приоритетных компонентов здорового образа жизни и возможностей кардинально изменить их. В данной ситуации гораздо эффективнее рассматривать вопросы профилактики через призму упреждающих мероприятий по сопровождению проектирования авиационной техники в интересах улучшения организации труда, технических средств деятельности и рабочих мест ЛС.

Автор работ [6, 27] полагает, что в изучении состояния здоровья ЛС существуют определенные трудности, связанные с установлением причинной связи заболеваемости ЛС с условиями и напряженностью труда, поэтому достоверных сведений об общей и профессиональной заболеваемости ЛС в нашей стране фактически не существует. Анализ научных публикаций свидетельствует о наличии немногочисленных источников, имеющих неполные сведения о профессионально-обусловленной заболеваемости САП в нашей стране [5]. В этой связи представленные выше результаты наблюдений за состоянием здоровья САП показательны и определяют направления дальнейших исследований.

На сегодня возникли новые, более сложные задачи по охране здоровья, созданию здоровьесберегающих технологий, разработке средств защиты от высокой интенсивности и длительности различных факторов на современных самолетах и вертолетах. По полученным клинко-экспериментальным данным новые условия труда увеличивают вероятность

профессионально-обусловленных болезней, потери сознания, дезориентации, возникновений особых психических состояний в виде дезинтеграции между генетическими и психическими формами адаптации [6, 16]. Поэтому возрастает роль информационных систем, разрабатываемых специально для проведения периодических медицинских осмотров ЛС [9, 16].

До настоящего времени в ГА не создана эффективная информационно-аналитическая система контроля за состоянием здоровья САП, построенная в едином методологическом и клиническом плане, которая обеспечивала бы полными, объективными, своевременными сведениями о числе ЛС, подверженных воздействию вредных факторов профессиональной среды, имеющих у них заболевания (общесоматических и профессиональных), характере течения болезненного расстройства, стойкости ремиссии, инвалидизации, эффективности проводимых реабилитационных мероприятий. В этой связи необходим отдельный ведомственный регистр о состоянии здоровья САП.

Для целей авиационной медицины информационные технологии, объединяющие возможности компьютера и Интернета, – это современный инструмент прогнозирования и каузации [4, 28]. В этой связи перспективным является создание регистра ЛС, работающего в неблагоприятных условиях, как основы для управления профессиональными рисками. Медицинская проблема наиболее значимых заболеваний у ЛС традиционно решается путем проведения скрининга в форме амбулаторных и стационарных медицинских осмотров ВЛК с последующей экспертизой профессиональной пригодности.

Выводы

1. Проведена комплексная оценка состояния здоровья ЛС по данным ВЛК на протяжении 17 лет (2004–2020). Анализ данных ВЛК выявил у ЛС высокую распространенность хронической общей соматической патологии (до 75 %). Среди ЛС наиболее высоким оказался относительный риск нейросенсорной тугоухости (RR – 5,0 в 2018 г.), мочекаменной болезни (RR – 3,4 в 2016–2022 гг.).

2. Заболевания органов кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани для ЛС имеют среднюю степень профессиональной обусловленности в связи с летной работой.

3. Основой профилактики основных профессионально-обусловленных заболеваний у ЛС должна стать оптимизация деятельности через проведение комплекса инженерно-психологических и эргономических мероприятий в процессе создания и эксплуатации авиационной техники.

Список литературы

1. Global strategy on occupational health for all. The way to health at work. WHO/OCH/95.1. Geneva, 1995.
2. *Alli B.O.* Fundamental principles of occupational health and safety. Geneva, 2001.
3. *Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Еремин А.Л.* Основы информационной гигиены: концепции и проблемы инноваций // Гигиена и санитария. 2014. № 4. С. 5–9.
4. *Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I., Eremin A.L.* Fundamentals of information hygiene: concepts and problems of innovation // *Gigiena i sanitariya*. 2014. № 4. P. 5–9.
4. *Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Денисов Э.И.* Оценка профессиональных рисков для здоровья в системе доказательной медицины // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2016. № 1. С. 14–20.
5. *Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I.* Assessment of occupational health risks in the system of evidence-based medicine // *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya*. 2016. № 1. P. 14–20.
5. *Пономаренко К.В., Вовкодав В.С.* Принцип индивидуальной оценки в системе врачебно-летней экспертизы // *Авиапанорама*. 2008. № 4. С. 32–35.
6. *Ponomarenko K.V., Vovkodav V.S.* The principle of individual assessment in the system of medical flight examination // *Aviapanorama*. 2008. № 4. P. 32–35.
6. *Пономаренко В.А.* Авиационная медицина – надежный защитник летного труда. М., 2016.
7. *Ponomarenko V.A.* Aviation medicine is a reliable defender of flight labor. Moscow, 2016.
7. *Клепиков А.Н., Чурилов Ю.К., Тимошук В.Е.* Основные положения донологической диагностики заболеваний в системе врачебно-летней экспертизы // Материалы IV Междунар. конгр. «Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий: работоспособность, здоровье, реабилитация и экспертиза профессиональной пригодности». М., 2004. С. 80–81.
8. *Klepikov A.N., Churilov Yu.K., Tymoshchuk V.E.* The main provisions of the prenosological diagnosis of diseases in the system of medical flight examination // *Materials of the IVth International Congress «Medical and environmental problems of persons of extreme professions: working capacity, health, rehabilitation and examination of professional suitability»*. Moscow, 2004. P. 80–81.
8. *Разумов А.Н., Пономаренко В.А.* Теория и практика восстановительной медицины. М., 2015.
9. *Razumov A.N., Ponomarenko V.A.* Theory and practice of restorative medicine. Moscow, 2015.
9. *Власов В.В.* Концепция факторов риска и врачебно-летняя экспертиза // *Авиакосм. и экол. мед.* 1995. Т. 29. № 5. С. 4–9.
10. *Vlasov V.V.* The concept of risk factors and medical flight expertise // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 1995. V. 29. № 5. P. 4–9.
10. Об утверждении Положения о медицинском освидетельствовании летного состава авиации Вооруженных

сил Российской Федерации. Приказ МО РФ от 09.10.1999 г. № 455. М., 1999.

On the approval of the Regulations on the Medical examination of the aircrew of the Armed Forces of the Russian Federation. Order of the Ministry of Defense of the Russian Federation dated 09.10.1999 № 455. Moscow, 1999.

11. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М., 1988.

Vlasov V.V. The effectiveness of diagnostic studies. Moscow, 1988.

12. Власов В.В. Реакция организма на внешние воздействия: общие закономерности развития и методические проблемы исследования. Иркутск, 1994.

Vlasov V.V. The body's reaction to external influences: general patterns of development and methodological problems of research. Irkutsk, 1994.

13. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05. М., 2005.

Guidelines for the hygienic assessment of the factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions. Р 2.2.2006-05. Moscow, 2005.

14. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Руководство Р 2.2.1766-03. М., 2004.

Guidelines for assessing occupational health risks for employees. Organizational and methodological foundations, principles and evaluation criteria. Manual Р 2.2.1766-03. Moscow, 2004.

15. Международная статистическая классификация болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1995).

International Statistical Classification of Diseases of the 10th revision (WHO, 1995).

16. Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Физиология труда и надежность деятельности человека. М., 2008.

Ushakov I.B., Kukushkin Yu.A., Bogomolov A.V. Physiology of labor and reliability of human activity. Moscow, 2008.

17. Костенко Н.А. Условия труда и профессиональная заболеваемость в некоторых видах экономической деятельности Российской Федерации в 2004–2013 гг. // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 4. С. 40–44.

Kostenko N.A. Working conditions and occupational morbidity in some types of economic activity of the Russian Federation in 2004–2013 // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2015. № 4. Р. 40–44.

18. Авиационная медицина (Руководство) / Н.М Рудный, П.В. Васильев, С.А. Гозулов, ред. М., 1986.

Aviation medicine (Manual) / N.M. Rudny, P.V. Vasiliev, S.A. Gozulov, eds. Moscow, 1986.

19. Голубчиков В.А., Авдейчук Ю.И. Проблема мочекаменной болезни у летного состава и космонавтов // Диагностика, лечение и экспертиза больных уролитиазом: Матер. науч.-практ. конф. М., 1995. С. 43–52.

Golubchikov V.A., Avdeychuk Yu.I. The problem of urolithiasis in flight personnel and cosmonauts // Diagnostics, treatment and examination of patients with urolithiasis: Mater. of scientific and practical conf. Moscow, 1995. Р. 43–52.

20. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб., 2000.

Tiktinsky O.L., Alexandrov V.P. Urolithiasis. St. Petersburg, 2000.

21. Нестерович Т.Б., Меденков А.А., Гозулов А.С. Вклад Зараковского в развитие авиационной и инженерной психологии и становление авиационной медицины // Человеческий фактор: проблемы психологии и эргономики. 2017. № 3/2. С. 23–26.

Nesterovich T.B., Medenkov A.A., Gozulov A.S. Zarakovsky's contribution to the development of aviation and engineering psychology and the formation of aviation medicine // Chelovecheskiy faktor: problemy psikhologii i ergonomiki. 2017. № 3/2. Р. 23–26.

22. Измеров Н.Ф., Суворов Г.А., Прокопенко Л.В. Человек и шум. М., 2001.

Izmerov N.F., Suvorov G.A., Prokopenko L.V. Man and noise. Moscow, 2001.

23. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И. Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство. М., 2003.

Izmerov N.F., Denisov E.I. Occupational health risk of employees: Manual. Moscow, 2003.

24. Солдатов С.К., Зинкин В.Н., Богомолов А.В. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты авиационной медицинской акустики. М., 2019.

Soldatov S.K., Zinkin V.N., Bogomolov A.V. et al. Fundamental and applied aspects of aviation medical acoustics. Moscow, 2019.

25. Зинкин В.Н., Богомолов А.В., Драган С.П., Ахметзянов И.М. Анализ рисков здоровью, обусловленных сочетанным действием шума и инфразвука // Проблемы анализа риска. 2011. Т. 8. № 4. С. 48–58.

Zinkin V.N., Bogomolov A.V., Dragan S.P., Akhmetzyanov I.M. Analysis of health risks caused by the combined effect of noise and infrasound // Problemy analizov riska. 2011. V. 8. № 4. Р. 48–58.

26. Шешегов П.М. Профессиональные риски у авиационных специалистов Военно-воздушных сил // Проблема безопасности полетов. 2016. № 2. С. 3–25.

Sheshegov P.M. Professional risks among aviation specialists of the Air Force // Problemy bezopasnosti poletov. 2016. № 2. Р. 3–25.

27. Пономаренко В.А. Категория здоровья как теоретическая проблема в авиакосмической медицине // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1990. Т. 24. № 3. С. 17–23.

Ponomarenko V.A. Category of health as a theoretical problem in aerospace medicine // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1990. V. 24. № 3. Р. 17–23.

28. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М., 2001.

Vlasov V.V. Introduction to evidence-based medicine. Moscow, 2001.

Поступила 01.09.2022

MARKERS OF THE OCCUPATIONAL HEALTH RISKS TO FLIGHT PERSONNEL OF THE STATE-OWNED AIRLINERS ACCORDING TO THE DATA OF PILOTS MEDICAL CERTIFICATION

Vovkodav V.S.

The Main Center of Military Medical Examination of the Ministry of Defense of Russia, Moscow

The paper discusses the occupational risks for flight crews of the state-owned airliners.

In the period of 2004–2009, prevalence of the cardiovascular diseases was low and increased in

2010–2015, as well as relative risks of the cardiovascular, ear and mastoid diseases. The period of 2016–2020 was marked by a high risk of urogenital diseases, as the probability of these diseases made up 2.2 and the etiological percent amounted to 50 %.

The system of flight personnel health monitoring has been time-proved. The author points out the areas of research to be focused on in order to improve the crew work environment and calls for introduction of the informatics technology in the crew health monitoring system.

Key words: state-owned airliners, flight personnel, occupational risk, risk factors, morbidity, medical certification.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 51–59.

УДК 613.693

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕВУШЕК-КУРСАНТОВ ЛЕТНОГО УЧИЛИЩА

Моисеев Ю.Б., Ковальчук И.А., Рыбникова М.Н., Ремизов Ю.И.

Центральный научно-исследовательский институт Военно-воздушных сил Министерства обороны Российской Федерации, Москва

E-mail: ybmn@rambler.ru

Исследования с участием девушек-курсантов 1–4-го курсов проводились на базе Краснодарского высшего военного авиационного училища летчиков им. Героя Советского Союза А.К. Серова с целью оценить соответствие антропометрических показателей существующим размерам летного защитного снаряжения.

Установлено, что антропометрические характеристики значительной части девушек-курсантов меньше минимальных диапазонов, в соответствии с которыми разрабатывались образцы существующего защитного снаряжения летного состава, что не позволяет выбрать необходимые размеры соответствующих изделий. Доля таких девушек колеблется от 11 % (применительно к противоперегрузочному костюму) до 100 % (кислородные маски). Показано, что изученная группа курсантов принципиально не отличается от девушек нашей страны такой же возрастной категории, что позволяет сделать заключение о несоответствии существующих ростовок защитного снаряжения антропометрическим характеристикам потенциальным кандидаткам на летное обучение.

Для обеспечения девушек-курсантов и в дальнейшем летчиц необходимо разработать новые, уменьшенные размеры летного снаряжения, которые бы учитывали существующие реалии, а также особенности женской фигуры.

Ключевые слова: летный состав, защитное снаряжение, антропометрия, девушки-курсанты.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 60–65.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-60-65

Летная профессия сопряжена с воздействием на организм человека неблагоприятных физических факторов полета, таких, как гипоксия, сниженное атмосферное давление, высокие и низкие температуры, пилотажные перегрузки и т.д. [1]. Для защиты летчика от их влияния используется специальное защитное снаряжение. Вместе с тем чтобы оно выполняло свои задачи, необходимо правильно выбрать соответствующий антропометрическим характеристикам человека размер [2]. Антропометрические характеристики современного летного состава отличаются высокой вариабельностью, и для обеспечения всех членов экипажей

летательных аппаратов снаряжение выпускается нескольких размеров (от 3 до 12, в зависимости от типа). Подбор нужного образца выполняется на основе результатов измерения размеров тела. Для каждого типа снаряжения существуют специальные таблицы с указанием соответствующих диапазонов величин антропометрических признаков, которые используются для выбора размера, способного удовлетворить конкретного летчика.

Существующие варианты снаряжения создавались для летчиков-мужчин. Однако с 2017 г. в России осуществляется регулярный набор девушек для подготовки в качестве военных летчиков. В то же время известно, что в среднем антропометрические показатели женщин заметно отличаются от показателей, присущих мужчинам [3].

Цель работы – изучение размерных характеристик девушек-курсантов применительно к возможности выбора существующих образцов штатного защитного снаряжения летного состава.

Методика

Исследования с участием девушек-курсантов 1–4-го курсов проводились на базе Краснодарского высшего военного авиационного училища летчиков им. Героя Советского Союза А.К. Серова в 2021 г. Выполнены 2 программы измерений. Первая, включавшая 57 человек (возраст 18–24 года, в среднем 20,8 года) и выполненная в ходе углубленного медицинского обследования, была направлена на изучение тотальных размеров тела, таких, как рост стоя, обхват груди III, обхват талии и масса тела. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост стоя, м})^2$ [4]. Полученные результаты сравнивались с антропометрическими характеристиками современных российских девушек-студенток [5].

Вторая программа измерений, включавшая 41 девушку-курсанта (возраст 20–24 года, в среднем 21,3 года), была сформирована с учетом требований, предъявляемых методическими документами к выбору и подгонке защитного снаряжения, а также для

индивидуального заказа высотно-компенсирующего костюма [2]. Перечень характеристик, вошедших в программу измерений, включал: рост стоя, рост сидя, длину плечевого ската, руки I и II, рукава, предплечья, шага, бедра швейную, стопы, обхваты груди I, III и IV, обхваты шеи по основанию, туловища вертикальный, талии, таза на уровне ягодич, бедра верхний и нижний, голени средний и нижний, предплечья, кисти верхний и запястья, диаметр головы продольный и поперечный, высоту лица морфологическую.

Измерения проводились по стандартным общепринятым методикам [2, 4]. Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. В дальнейшем проводилось сопоставление этих данных с характеристиками штатного защитного снаряжения,

применяемого в авиации Вооруженных сил России, а также антропометрическими характеристиками современных российских девушек [5].

Все измерения соответствовали стандартной методике выбора и подгонки летного снаряжения и ежегодного углубленного медицинского обследования, что не требовало специального одобрения Комитета по биоэтике.

Результаты и обсуждение

Полученные в результате измерений и расчетов данные представлены в табл. 1. Вариабельность большей части показателей подчиняется закону нормального распределения (в табл. 1 выделены серой заливкой).

Таблица 1

Антропометрические характеристики девушек-курсанток летного училища

№	Антропометрические характеристики	Статистические показатели				
		X	Me	σ	1-й квартиль	3-й квартиль
1	Рост стоя	167,4	167,0	0,73	163,0	170,0
2	Рост сидя	85,9	86,0		83,0	92,0
3	Длина плечевого ската	13,1	13,0	0,13	12,5	14,0
4	Длина руки I	70,1	70,5	0,48	68,0	72,0
5	Длина руки II	73,7	74,0	0,41	72,0	75,0
6	Длина предплечья	59,8	60,0	0,39	58,0	61,5
7	Длина ноги (шага)	72,3	72,0	0,59	70,0	75,0
8	Длина бедра швейная	34,1	34,5	0,41	33,0	35,0
9	Длина стопы	23,9	23,5		23,0	24,5
10	Обхват туловища вертикальный	152,1	150,0	0,99	23,0	27,5
11	Обхват груди I	86,3	86,0		83,0	100,5
12	Обхват груди III	88,0	87,5		84,0	102,0
13	Обхват груди IV	74,3	74,0		72,0	87,0
14	Обхват талии	68,1	67,5	0,85	64,5	72
15	Обхват таза на уровне ягодич	96,2	95,0	0,95	93,0	100,0
16	Обхват бедра верхний	56,7	57,0	0,67	54,0	59,0
17	Обхват бедра нижний	39,9	40,0	0,47	38,0	42,0
18	Обхват голени средний	35,8	35,5	0,41	34,0	37,5
20	Обхват голени нижний	22,4	22,5	0,25	21,5	23,0
21	Обхват предплечья	25,8	26,0	0,36	24,0	27,0
22	Обхват запястья	14,6	14,5	0,13	14,0	15,0
23	Обхват кисти верхний	18,3	18,5		17,5	21,5
24	Обхват шеи по основанию (вороту)	32,6	33,0	0,28	31,5	34,0
25	Диаметр головы поперечный (наибольший)	14,2	14,2		13,8	16,1
26	Диаметр головы продольный	18,6	18,5	0,09	18,2	19,0
27	Высота лица морфологическая	10,4	10,5	0,09	10,0	11,5
28	Масса тела	60,4	60,3		57,0	76,0
29	Индекс массы тела, ед.	21,31	21,49		20,31	22,7

Примечание. X – средняя величина; Me – медиана; σ – среднее квадратическое отклонение.

Сопоставление полученных материалов с существующими размерами защитного снаряжения показало, что значительная часть девушек-курсантов не могла подобрать себе необходимый размер из-за того, что их антропометрические показатели меньше минимальных диапазонов, в соответствии с которыми разрабатывались образцы (табл. 2, 3). В столбцах табл. 2 и 3 приведено абсолютное и в скобках относительное (в % к числу обследованных) количество курсантов, чьи размерные характеристики не соответствовали требованиям. В каждой строке, характеризующей тот или иной тип защитного снаряжения, выделенная полужирным шрифтом цифра показывает наибольшее значение несоответствия. Поскольку для правильного функционирования снаряжения необходимо, чтобы выполнялись все требования, эта наибольшая величина одновременно показывает, какая доля девушек не сможет полноценно воспользоваться снаряжением.

Как видно из табл. 2 и 3, подобрать себе образцы снаряжения не смогут от 11 % (ППК-3) до 85 % (ВКК и МСК) девушек-курсантов. В таблицах отдельно не приведены материалы, касающиеся водозащитных (ВЗК-3М, МК-4) и теплозащитных вентилирующих комбинезонов, которые являются элементами высотного морского спасательного комплекта ВМСК-4 (ВМСК-4–15). Требования по выбору размеров этих комбинезонов определяются их соответствием тому или иному размеру ВКК-6М. Поэтому недостатки, присущие ВКК, распространяются и на это снаряжение.

Особое место принадлежит кислородным маскам типа К-34. Нормативные таблицы, предназначенные для выбора минимального, второго размера таких масок не дают строго определенной величины нижнего значения признака «Высота лица морфологическая». Вместо этого говорится о том, что такой размер предназначен для летчиков, у кого данный показатель «до 118 мм». Однако, по экспертному мнению разработчиков КМ-34, нижний предел показателя, который еще может обеспечить подгонку маски и герметичность, не превышает 114 мм. Если принять эту величину в качестве граничной, то практически ни одна девушка-курсант нужный размер маски подобрать не сможет.

Выявленное несоответствие существующих в настоящее время размеров защитного снаряжения антропометрическим характеристикам девушек-курсантов обусловлено тем, что это снаряжение было разработано для летчиков-мужчин, а важные в технологии его производства соответствующие показатели девушек-курсантов и летчиков-мужчин достоверно различаются ($p < 0,001$) (рис. 1, 2) [6].

Отмеченные недостатки представляют серьезную опасность для летной практики. Так, например, отсутствие плотного прилегания обтюлятора кислородной маски к лицу приведет к отсутствию

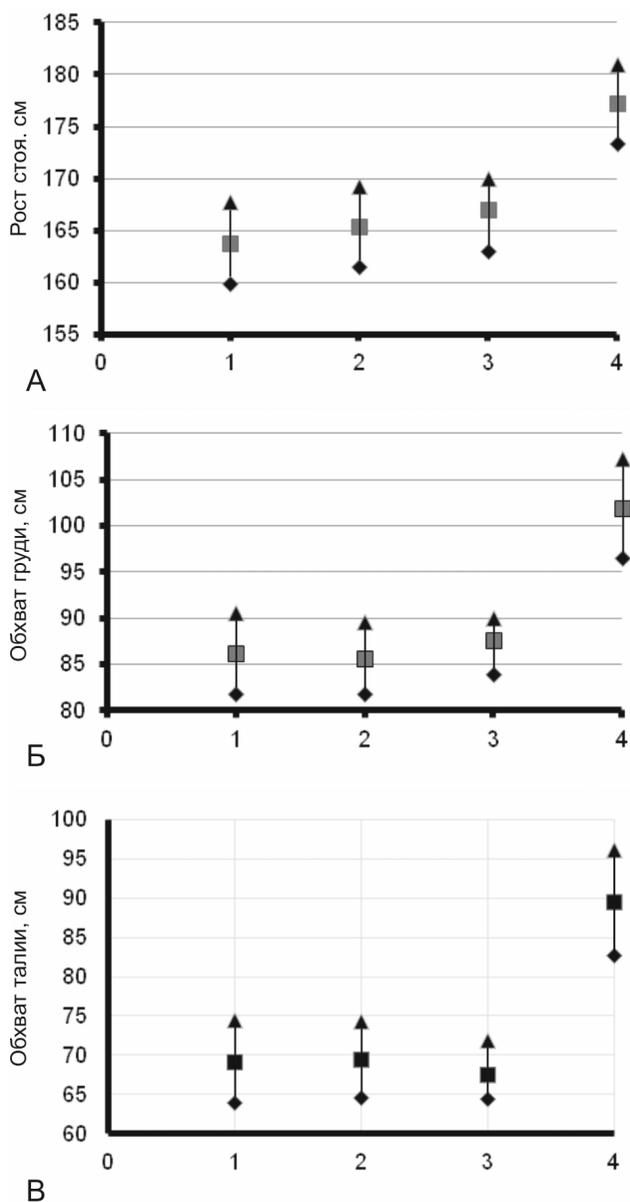


Рис. 1. Величины линейных размеров девушек из Тирасполя (1 [5]), Москвы и Московской области (2 [5]), девушек-курсантов (3) и летчиков-мужчин (4 [6]).

А – рост стоя; Б – обхват груди III; В – обхват талии. Треугольники – величины 3-го квартиля; квадраты – медианы; ромбы – 1-го квартиля; вертикальные линии соответствуют квартильному размаху

герметичности и нарушению кислородного обеспечения, что вызовет гипоксию. Зазор между телом и противоперегрузочным или высотно-компенсирующим костюмом при наполнении камер воздухом в случае возникновения пилотажных перегрузок или разгерметизации кабины самолета не обеспечит необходимого давления на тело и эффективность защиты резко понизится.

Сопоставление антропометрических характеристик девушек-курсантов и студенток современной

Таблица 2

Доля девушек-курсантов с антропометрическими характеристиками, меньшими минимальных размеров образцов защитных летных комплектов и костюмов

№	Тип снаряжения	Ведущие размеры для выбора снаряжения									
		Длина		Обхват							
		рукава	шага	груди	запястья	тали	туловища	шеи			
1	Вентилирующий костюм ВК-3			I	III	8 (19,5 %)					
2	Водозащитный комбинезон: резиновая манжетка резиновая шторка						39 (95,1 %)				20 (48,8 %)
3	Высотн-компенсирующие костюмы ВКК-6М и ВКК-15	35 (85,4 %)	2 (5,9 %)	12 (29,3 %)						24 (58,5 %)	
4	Морской спасательный комплект МСК-3М и МСК-5	35 (85,4 %)	2 (5,9 %)	12 (29,3 %)						24 (58,5 %)	
5	Противоперегрузочный костюм ППК-3		2 (5,9 %)						11 (26,8 %)		

Таблица 3

Доля девушек-курсантов с антропометрическими характеристиками, меньшими минимальных размеров отдельных образцов летного защитного снаряжения

№	Тип снаряжения	Ведущие размеры для выбора снаряжения			
		Длина стопы	Диаметр головы		Обхват кисти
			продольный	поперечный	
1	Защитный шлем ЗШ-7		1 (2,4 %)	25 (61 %)	
2	Компенсирующие перчатки				38 (92,7 %)
3	Обувь, компенсирующие носки, теплозащитные чулки	27 (65,9 %)			

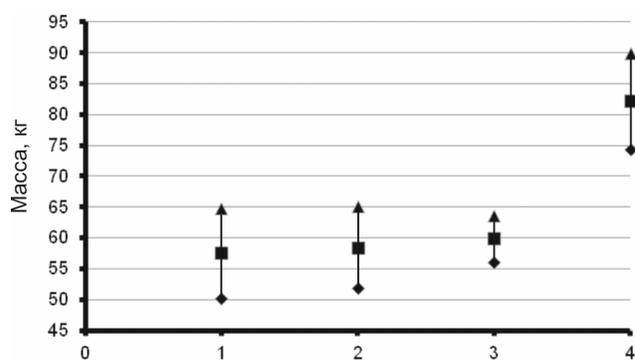


Рис. 2. Масса тела девушек из Тирасполя (1 [5]), Москвы и Московской области (2 [5]), девушек-курсантов (3) и летчиков-мужчин (4 [6]).

Треугольники – величины 3-го квартиля; квадраты – медианы; ромбы – 1-го квартиля; вертикальные линии соответствуют квартильному размаху

России показывает, что основные тотальные размеры, характеризующие в целом строение тела, у этих контингентов статистически достоверно отличаются. Величина большинства размеров выше у курсантов (рост стоя, обхват груди, масса тела), однако абсолютные значения этих различий невелики (см. рис. 1, 2) и с точки зрения выбора защитного снаряжения несущественны. Так, средние величины роста отличаются менее чем на 2 % (2–3 см), обхвата груди – на 1,5–2 % (менее 2 см), обхвата талии – на 2,5–3 % (около 2 см), массы тела – на 3–5 % (менее 3 кг). Характер вариабельности также сходен (см. рис. 1, 2). Полученные результаты позволяют считать, что изученная группа курсантов принципиально не отличается от девушек нашей страны такой же возрастной категории. Косвенным дополнительным подтверждением такого заключения служит близость ИМТ. Средние величины этого показателя у студенток из Тирасполя составляют 21,42 единицы, из Москвы и Московской области – 21,38 единицы, у девушек-курсантов – 21,31 единицы.

Результаты сравнения, по нашему мнению, свидетельствуют, что выводы относительно несоответствия существующих ростовок защитного снаряжения антропометрическим характеристикам девушек касаются не только нынешних девушек-курсантов, но и потенциальных кандидаток на летное обучение, если в качестве критерия отбора будут использоваться антропометрические показатели. Практическим выводом из нашего исследования является необходимость разработки новых, уменьшенных размеров летного снаряжения, которые учитывали бы существующие реалии, а также особенности женской фигуры.

Выводы

1. Антропометрические характеристики значительной части девушек-курсантов летного училища меньше минимальных диапазонов, в соответствии с которыми разрабатывались образцы существующего защитного снаряжения летного состава, что не позволяет выбрать необходимые размеры соответствующих изделий. Доля таких девушек колеблется от 11 % (применительно к противоперегрузочному костюму) до 100 % (кислородные маски).

2. Тотальные размеры тела девушек-курсантов и современных российских девушек-студенток достаточно близки, что позволяет заключить об общем характере установленной тенденции размеров тела для женской популяции данного возрастного интервала.

3. Для обеспечения девушек-курсантов и в дальнейшем летниц необходимо разработать новые, уменьшенные размеры летного снаряжения, которые учитывали бы существующие реалии, а также особенности женской фигуры.

Список литературы

1. Ступаков Г.П., Ушаков И.Б. *Авиационная антропология*. Воронеж, 1999.
Stupakov G.P., Ushakov I.B. Aviation anthropology. Voronezh, 1999.
2. Дворников М.В., Меденков А.А., Степанов В.К. *Выбор и подгонка защитного снаряжения. Обучение дыханию под избыточным давлением*. М., 2001.
Dvornikov M.V., Medenkov A.A., Stepanov V.K. Selection and fitting of protective equipment. Pressure breathing training. Moscow, 2001.
3. Хрисантова Е.Н., Первозчиков И.В. *Антропология: Учебник*. М., 1991.
Khrisantova E.N., Perevozchikov I.V. Anthropology: Textbook. Moscow, 1991.
4. Негашева М.А. *Основы антропометрии: Учеб. пособие*. М., 2017.
Negasheva M.A. Basics of anthropometry: Tutorial. Moscow, 2017.
5. Негашева М.А., Зимина С.Н., Синева И.М., Юдина А.М. Особенности морфофункциональной адаптации студенческой молодежи, проживающей в разных городах // *Вестник Московского университета. Сер. 23. Антропология*. 2018. № 3. С. 41–54.
Negasheva M.A., Zimina S.N., Sineva I.M., Yudina A.M. Features of morphological and functional adaptation of student youth living in different cities // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23. Antropologiya. 2018. № 3. P. 41–54.
6. Моисеев Ю.Б., Страхов А.Ю., Игнатович С.Н. К вопросу об антропометрических характеристиках современных летчиков // *Воен.-мед. журнал*. 2018. Т. 339. № 5. С. 66–68.

Moiseev Yu.B., Strakhov A.Yu., Ignatovitch S.N. On the issue of anthropometric characteristics of modern pilots // *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2018. V. 339. № 5. P. 66–68.

Поступила 05.09.2022

ANTHROPOMETRIC PROFILE OF FEMALE STUDENTS OF A FLIGHT SCHOOL

Moiseev Yu.B., Kovalchuk I.A., Rybnikova M.N., Remizov Yu.I.

Central Research Institute of Air Force of Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow

Investigation with participation of the first- to fourth-year female students of the flight school in Krasnodar had the

purpose to ascertain that sizes of the present pilot gear fit modern types of the female body.

It was found out that sizes of many female students are below minimal ranges of the pilot gear fit. The quantity of these female students varies from 11 % (anti-g suits) to 100 % (O₂ masks). The group of female students was actually representative of the women of the same age in this country. We conclude that the existing misses' sizes do not fit the anthropometric parameters of female candidates for flight training.

To sum up, there is need to revise the size ranges of the flight gear with consideration of modern types of the female body.

Key words: flight personnel, protective equipment, anthropometry, female students.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 60–65.

УДК 611.08:599.3/8+615.216.85

ВЕСТИБУЛОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

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

E-mail: vvy@lsn.ru

В экспериментах на крысах установлено, что 2 новых производных никотиновой кислоты ЛХТ 6-20 и ЛХТ 7-20 в дозе 50 мг/кг оказывают вестибулопротекторное действие: они повышают потребление пищи животными после вращения по отношению к контролю в 1,3 и 1,9 раза соответственно. При этом наиболее эффективное соединение ЛХТ 7-20 по выраженности действия превосходило как препарат сравнения мексикор (действующее вещество – этилметилгидроксипиридина сукцинат) в аналогичной дозе в 1,4 раза, так и первое испытанное вещество – ЛХТ 6-20 – в 1,5 раза.

Ключевые слова: новые производные никотиновой кислоты, вестибулопротекторное действие, крысы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 66–69.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-66-69

Человечество в XXI в. обладает несомненными огромными достижениями в различных областях медицины, но болезнь движения (БД), или укачивание, продолжает оставаться одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в современном обществе, возникая при различных способах передвижения (из-за механических воздействий во время активных или пассивных перемещений в пространстве), оптокинетиических раздражениях и др. [1, 2]. Широкое ее распространение обусловлено как интенсивным развитием мореплавания и авиации, освоением космического пространства, так и появлением новых видов наземного транспорта, в частности скоростных и беспилотных, и др. [3, 4]. Детальное исследование в отношении БД в морских условиях провели S. Besnard et al. [5] у пассажиров во время транспортировки из Хобарта в Тасмании на французские полярные станции в Антарктиде. Они установили, что легкая или умеренная форма развивается у 39 %, а тяжелая (у них наблюдалась рвота) – у 16 %; основные факторы риска: большая чувствительность, ожидание болезни, более молодой возраст и более высокий уровень тревоги. Интересно, что даже у моряков военно-морского флота также возникает морская болезнь: легкие симптомы были у 79 %, средней тяжести – у 19 %, а тяжелые – у 2 % [6]. В то же время при

использовании обычных наземных транспортных средств (автомшины, автобусы и др.) среди взрослых укачиваются 26 %, у детей в возрасте до 12 лет – 58 %, а в возрасте от 12 до 20 лет – 47 %; имеются сообщения о страдании даже грудных детей; примерно 40–50 % космонавтов и около 70 % астронавтов страдают в той или иной степени космической формой БД [1, 7]. Как известно, космическая форма БД непредвиденно возникает у практически здоровых людей разных этнических групп, готовых к ней [8]. По мнению экспертов Национального управления по авионавтике и исследованию космического пространства США, развитие космической формы БД у человека представляет серьезный риск во время экспедиции на Марс. Поэтому профилактика и лечение БД – одна из важнейших проблем авиакосмической и морской медицины, а также для путешественников.

Во всем мире осуществляют многочисленные попытки усовершенствования фармакологического метода борьбы с БД как наиболее применимого; но арсенал эффективных противоукачивающих средств, используемых у человека, довольно беден [9, 10]. Следует подчеркнуть, что названные лекарственные препараты имеют недостаточную выраженность и продолжительность действия и вызывают разнообразные побочные эффекты, что существенно снижает работоспособность человека-оператора. В связи с вышеизложенным изыскание новых эффективных средств профилактики и лечения БД, а также изучение их механизма действия на разных уровнях центральной нервной системы является своевременным и актуальным.

С целью поиска новых фармакологических веществ с противоукачивающими свойствами наше внимание привлекли новые производные никотиновой кислоты.

Как известно, сама никотиновая кислота, или ниацин (вместе с никотинамидом относится к витамину РР или В₃), – соединение пиридинового ряда, входящее в состав простетической группы ферментов, которые являются переносчиками водорода (никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотин-амидадениндинуклеотидфосфат) 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. [11, 12]. К числу идентифицированных ферментов, для которых НАД является субстратом, относятся важные генетические и эпигенетические регуляторы, такие, как поли(аденозиндифосфат рибоза)полимеразы и семейство сиртуиновых белковых деацилаз [13].

В качестве лекарственного средства она широко применяется с середины XX в., оказывая противовоспалительное, гиполипидемическое, антиатерогенное, нейропротекторное, сосудорасширяющее действие, улучшая микроциркуляцию, повышая фибринолитическую активность крови и уменьшая агрегацию тромбоцитов, стимулируя высвобождение гистамина из депо и активацию системы кининов, а также обладая дезинтоксикационными, противовоспалительными, антиоксидантными, гепатопротекторными и другими свойствами [12].

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 других, в первую очередь побочных, эффектов [14]. Особо необходимо подчеркнуть, 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.) [15].

Однако, несмотря на все достоинства, она так и не нашла широкого применения в клинической медицине. В первую очередь это обусловлено необходимостью применять никотиновую кислоту для достижения выраженного гиполипидемического эффекта в очень высоких дозах, что сильно ограничено из-за часто плохой переносимости больными [16]. Основная причина плохой переносимости никотиновой кислоты – гиперемия кожных покровов, развитие «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.). Это обусловлено активным высвобождением простагландинов (простаглицлин и простаглицлины E₂ и D₂). Кроме того, 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 др. Наиболее грозное побочное явление – развитие печеночной недостаточности [17].

Следует подчеркнуть, что различные производные никотиновой кислоты обладают в эксперименте широким спектром фармакологической активности. Однако их противоукачивающие свойства у животных совсем не изучены.

Цель исследования – изучение вестибулопротекторного действия 2 новых производных никотиновой кислоты у крыс.

Методика

Моделирование БД у 37 белых нелинейных крыс-самцов массой 200–220 г производили в течение 90 мин на установке, позволяющей вращать животных в двух перпендикулярных плоскостях с частотой 0,33 Гц. Выраженность БД у крыс на фоне действия новых производных никотиновой кислоты оценивали по количеству потребляемой ими пищи за 2 ч после вращения. Более подробно методика описана ранее в работе [18].

В работе использовали новые производные никотиновой кислоты ЛХТ 6-20 и ЛХТ 7-20, синтезированные и любезно предоставленные докт. хим. наук, профессором С.Я. Скачиловой (АО «ВНЦ БАВ», Россия). В качестве препарата сравнения применяли мексикор (действующим началом которого является этилметилгидроксипиридина сукцинат; ООО «ЭкоФармИнвест», Россия), который был ранее детально изучен в нашей лаборатории [19].

Новые соединения и мексикор вводили однократно внутривентриально за 60 мин до начала вращения. Животным контрольной группы вводили 0,9%-ный раствор натрия хлорида (NaCl).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программы BioStat Pro, используя для определения значимости различий непараметрический критерий Уилкоксона – Манна – Уитни.

Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 427 от 27.06.2016 г.).

Результаты и обсуждение

Было установлено, что вращение более чем в 2 раза уменьшало потребление пищи крысами: данный показатель в контрольной группе снижался до 46 ± 3 % относительно фона, принятого за 100 % (таблица).

Новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 6-20 в дозе 50 мг/кг проявляло отчетливые противоукачивающие свойства, значимо ($p < 0,05$) повышая потребление пищи по отношению к контролю в 1,3 раза (см. табл.). Другое новое вещество – ЛХТ 7-20 – в аналогичной дозе действовало значительно

Вестибулопротекторное действие новых производных никотиновой кислоты ЛХТ 6-20 и ЛХТ 7-20, а также препарата сравнения мексикора, которое оценивали по потреблению пищи крысами (М ± m)

Вещество (доза, мг/кг)	Число крыс	Потребление пищи (в % по отношению к фону) после вращения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	15	46 ± 3
ЛХТ 6-20 (50)	7	59 ± 5*
ЛХТ 7-20 (50)	8	86±7***.oo.#
Мексикор (50)	7	63 ± 6*

Примечание. Потребление пищи до вращения (фон) принято за 100 %. Различия статистически значимы по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$; oo – $p < 0,01$ – значимость различий по сравнению с группой животных, получавших ЛХТ 6-20; # – $p < 0,05$ – значимость различий по сравнению с группой животных, получавших мексикор (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни).

более выражено, значимо ($p < 0,001$) увеличивая указанный показатель в 1,9 раза.

Необходимо отметить, что новое соединение ЛХТ 7-20 по выраженности вестибулопротекторного действия значимо ($p < 0,01$) превосходило другое испытанное вещество – ЛХТ 6-20 в 1,5 раза.

Препарат сравнения мексикор (50 мг/кг) также давал заметный противоукачивающий эффект: значимо ($p < 0,05$) повышал потребление пищи животными в 1,4 раза (см. табл.).

По выраженности вестибулопротекторного действия ЛХТ 7-20 значимо ($p < 0,05$) превосходил мексикор в 1,4 раза, а ЛХТ 6-20 не уступал ему.

Полученные нами результаты косвенным образом подтверждаются данными литературы. Так, например, продемонстрировано, что мексидол (действующее вещество – этилметилгидроксипиридина сукцинат), почти 25 лет широко и успешно применяющийся в различных областях отечественной медицины [20], был также эффективен у человека и животных (кошки и крысы) за счет воздействия на ГАМКА-бензодиазепин-рецепторный комплекс большей части нейронов медиального вестибулярного ядра, являющегося центральным звеном вестибуловегетативных рефлексов [18].

Таким образом, можно заключить, что 2 новых производных никотиновой кислоты ЛХТ 6-20 и ЛХТ 7-20 – обладают у крыс вестибулопротекторными свойствами. При этом наиболее эффективным соединением оказалось ЛХТ 7-20, которое по выраженности вестибулопротекторного действия превосходит как мексикор, так и второе исследованное вещество – ЛХТ 6-20.

Выводы

У крыс 2 новых производных никотиновой кислоты – ЛХТ 6-20 и ЛХТ 7-20 в дозе 50 мг/кг – оказывают вестибулопротекторное действие. При этом наиболее эффективное соединение ЛХТ 7-20 по

выраженности действия превосходит как препарат сравнения мексикор в аналогичной дозе в 1,4 раза, так и ЛХТ 6-20 в 1,5 раза.

Работа выполнена в рамках базовой темы РАН № 65.2.

Список литературы

1. Корнилова Л.Н., Наумов И.А., Глухих Д.О. и др. Вестибулярная функция и космическая болезнь движения // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 80–93.
Kornilova L.N., Naumov I.A., Glukhikh D.O. et al. Vestibular function and space motion sickness // Fiziologiya cheloveka. 2017. V. 43. № 5. P. 80–93.
2. Soyuyuce O.G., Dikmen P.Y., Korkut N. The effect of migraine and motion sickness on symptoms evoked by the caloric vestibular test // J. Vestib. Res. 2021. Sep 29. DOI: 10.3233/VES-210046.
3. Григорьев А.И., Островский М.А., Потапов А.Н. Вклад ученых Российской академии наук в становление и развитие космической физиологии // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 1. С. 5–12.
Grigoryev A.I., Potapov A.N., Ostrovsky M.A. Contribution of researchers of the Russian academy of sciences to the origin and development of space physiology // Fiziologiya cheloveka. 2020. V. 46. № 1. С. 5–12.
4. Bretl K.N., Clark T.K. Improved feasibility of astronaut short-radius artificial gravity through a 50-day incremental, personalized, vestibular acclimation protocol // NPJ Microgravity. 2020. № 6. P. 22.
5. Besnard S., Bois J., Hitier M. et al. Motion sickness lessons from the Southern ocean // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2021. V. 92. № 9. P. 720–727.
6. Gupta A.K., Kumar B.V., Rajguru R., Parate K.D. Assessment of sea sickness in naval personnel: incidence and management // Indian J. Occup. Environ. Med. 2021. V. 25. № 2. P. 119–124.
7. Russomano T., da Rosa M., Dos Santos M.A. Space motion sickness: A common neurovestibular dysfunction

in microgravity // *Neurol. India*. 2019. № 67 (Suppl.). P. S214–S218.

8. Neilson B.N., Craig C.M., Altman G.C. et al. Can the biophilia hypothesis be applied to long-duration human space flight? A mini-review // *Front. Psychol.* 2021. V. 12. e703766.

9. Шашков В.С., Яснецов В.В., Шашков А.В. и др. Фармакологическая профилактика вестибуло-вегетативного синдрома (болезнь движения) в модельных исследованиях // *Авиакосм. и экол. мед.* 2000. Т. 34. № 4. С. 9–13.

Shashkov V.S., Yasnetsov V.V., Shashkov A.V. et al. Pharmacological prophylaxis of vestibulo-autonomous syndrome (motion sickness) in model investigations // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2000. V. 34. № 4. P. 9–13.

10. Khan Q., Shah S.N.H., Arshad M.S. et al. Formulation and optimization of dimenhydrinate emulgels for topical delivery using response surface methodology // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2021. V. 34. № 1 (Suppl.). P. 245–255.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Tuteja S. Activation of HCAR2 by niacin: benefits beyond lipid lowering // *Pharmacogenomics*. 2019. V. 20. № 16. P. 1143–1150.

15. Giri B., Belanger K., Seamon M. et al. Niacin ameliorates neuro-inflammation in Parkinson's disease via GPR109A // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 18. e4559.

16. 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.

17. 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.

18. Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В. ГАМК-ергический компонент в действии вестибулопротекторов на уровне гиппокампа крыс // *Авиакосм. и экол. мед.* 2018. Т. 52. № 6. С. 70–75.

Yasnetsov V.V., Kasanova S.K., Yasnetsov Vik.V. GABA-ergic component in the action of vestibuloprotectors on the level of rat's hippocampus // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018. V. 52. № 6. P. 70–75.

19. Яснецов В.В., Карсанова С.К., Иванов Ю.В. и др. Исследование противогипоксического и антиамнестического действия мексикора у животных // *Авиакосм. и экол. мед.* 2009. Т. 43. № 6. С. 31–36.

Yasnetsov V.V., Karsanova S.K., Ivanov Yu.V. et al. Evaluation of antihypoxic and antiamnestic effects of mexicor in animals // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2009. V. 43. № 6. P. 31–36.

20. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19 // *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18. № 2. С. 97–102.

Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19 // *Infektsionnye bolezni*. 2020. V. 18. № 2. P. 97–102.

Поступила 25.02.2022

VESTIBULOPROTECTIVE ACTION OF NEW NICOTINIC ACID DERIVATIVES

Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V.

Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences, Moscow

Experiments with rats showed that two new nicotinic acid derivatives LKhT 6-20 and LKhT 7-20 at a dose of 50 mg/kg produce a vestibuloprotective effect involving an increased food intake after rotation in 1.3 and 1.9 times respectively, when compared to the control group. Effectiveness of LKhT 7-20 exceeded reference drug mexicor (ethylmethylhydroxypyridine succinate, equal dose) in 1.4 times, and previously tested LKhT 6-20 in 1.5 times.

Key words: new nicotinic acid derivatives, vestibuloprotective effect, rats.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 66–69.

УДК 629.78:579.22

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СВЕРХУСТОЙЧИВОСТИ ШТАММА *BACILLUS PUMILUS* 25 К АНТИБИОТИКАМ И ОКИСЛИТЕЛЬНОМУ СТРЕССУ

Осипова П.Д.¹, Карпов Д.С.², Домашин А.И.¹, Поляков Н.Б.^{3,4}, Соловьев А.И.³,
Зубашева М.В.³, Жуховицкий В.Г.^{3,5}, Поддубко С.В.¹

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

²Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины,

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика

Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

⁴Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, Москва

⁵Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

E-mail: osipova.pamila@yandex.ru

Спорообразующие бактерии являются резидентами Международной космической станции (МКС) и могут выступать в роли потенциальных биодеструкторов конструкционных материалов, что влечет за собой нарушения в работе различного оборудования. Эти бактерии проявляют повышенную устойчивость к действию различных стрессовых факторов. Молекулярные механизмы устойчивости таких бактериальных штаммов к стрессовым воздействиям мало изучены. В рамках санитарно-микробиологического мониторинга среды обитания на МКС обнаружен и выделен штамм *Bacillus pumilus* 25. Исследование проведено с целью определения устойчивости штамма *B. pumilus* 25 к окислительным агентам, антибиотикам, а также анализа экспрессии генов, ассоциированных с клеточным ответом на повреждения ДНК, и уровня продукции сероводорода.

Идентификацию штамма проводили с помощью секвенирования 16S рНК и MALDI-TOF-анализа. Устойчивость штамма к стрессовым воздействиям и антибиотикам определяли с использованием стандартных микробиологических методов. Уровень содержания мРНК-генов определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *B. pumilus* 25 проявляет повышенную устойчивость к окислительному стрессу и большинству из проверенных антибиотиков. Такая устойчивость, по-видимому, связана с высокой экспрессией генов оперона *ku-ligD*, а также повышенной продукцией сероводорода.

Ключевые слова: *Bacillus pumilus* 25, Международная космическая станция, окислительный стресс, сероводород.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 70–78.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-70-78

На орбитальных космических станциях создаются и поддерживаются искусственные условия

жизнедеятельности, адекватные потребностям человека. В то же время эти условия достаточно жесткие для жизнедеятельности микроорганизмов. Так, на орбите Международной космической станции (МКС) повышен уровень ионизирующего излучения, нарушающий целостность генетической информации и вызывающий мутации [1]. Повышенный радиационный фон действует не только напрямую, но и опосредованно, индуцируя радиолиз воды, сопровождаемый образованием активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вызывают окислительный стресс. Другим фактором, вызывающим окислительный стресс, служит микрогравитация. Благодаря мероприятиям по поддержке чистоты станции наблюдается недостаток питательных веществ для населяющих ее микробов. Кроме того, внутренние поверхности интерьера и оборудования станции периодически подвергаются обработке антимикробными и спороцидными реагентами [2].

Несмотря на действие этих факторов, губительных для большинства видов прокариот, микробы все же заселяют внутренние объемы космической станции [3, 4], хотя их видовое разнообразие значительно снижено. Среди бактерий, населяющих станцию, обнаруживаются и потенциально патогенные штаммы [5], которые могут представлять угрозу здоровью космонавтов. В рамках мероприятий по оценке санитарно-микробиологического состояния среды обитания членов экипажа МКС проводится оценка видового состава микробиома станции [4]. В ходе многолетних исследований как в России, так и за рубежом установлено, что обнаруживаемые внутри МКС бактериальные штаммы обладают повышенной по сравнению с земными штаммами устойчивостью к действию различных стрессовых факторов. Так, ранее нами описаны штаммы *Bacillus subtilis* 20, *Bacillus licheniformis* 24, сверхустойчивые

к действию ДНК-повреждающих факторов и окислительных агентов [6, 7]. Известны факты повышения устойчивости к антибиотикам и вирулентности у бактерий в условиях МКС по сравнению с наземными контролями [8], что, несомненно, заслуживает глубокого внимания и изучения с целью поиска эффективных средств борьбы с потенциально патогенными штаммами. В настоящее время молекулярные механизмы сверхустойчивости к антибиотикам и стрессовым условиям у бактериальных штаммов, выделенных на МКС, остаются во многом неясными. Проведенные нами ранее исследования указывают на связь сверхустойчивости штаммов МКС к различным стрессовым условиям со сверхэкспрессией генов соответствующих молекулярных защитных систем.

В ходе 25-й экспедиции в российском сегменте МКС выделен штамм *B. pumilus* 25 [9]. Цель работы – определение устойчивости штамма *B. pumilus* 25 к окислительным агентам, антибиотикам, а также анализ экспрессии генов, ассоциированных с клеточным ответом на повреждения ДНК, и уровня продукции сероводорода.

Методика

Штаммы. *B. pumilus* В-11121 получен из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (В-11121). *B. pumilus* 25 выделен из внутренних объемов МКС в ходе 25-й экспедиции. Штаммы растили на жидкой или агаризованной среде LB при 37 °С. В жидкой среде бактерии культивировали при встряхивании (200 об/мин).

MALDI-TOF-анализ бактериальных штаммов. Клетки, достигшие логарифмической фазы роста, собирали центрифугированием при 3000 x g, промывали водой и инактивировали ресуспендированием в 75%-ном этаноле. Клетки осаждали центрифугированием, после чего проводили экстракцию белков и пептидов. Осадок клеток ресуспендировали в 300 мкл деионизированной воды. К суспензии добавляли 900 мкл 96%-ного этанола. Полученную смесь тщательно перемешивали и осаждали центрифугированием при 19480 x g в течение 2 мин. Супернатант количественно отбирали и осадок подсушивали на воздухе. К высушенному осадку добавляли 40 мкл 70%-ной муравьиной кислоты и равный объем ацетонитрила. Полученную смесь центрифугировали при 19480 x g в течение 2 мин. Супернатант, содержащий белковый экстракт, использовали в масс-спектрометрическом анализе.

На 386-луночную стальную мишень (Bruker Daltonics, Германия) наносили 1 мкл супернатанта и высушивали при комнатной температуре. На поверхность высушенного экстракта наносили 1 мкл раствора матрицы: насыщенный раствор α -циано-4-гидроксикоричной кислоты (Sigma Aldrich,

США), содержащий 50 % ацетонитрила и 2,5 % трифторуксусной кислоты (Panreac, США), – который также высушивали при комнатной температуре.

Масс-спектрометрический анализ проводили на приборе UltrafleXtreme (Bruker Daltonics), оснащенном Nd:Yag-лазером (355 нм) в линейном режиме. Детектировали положительно заряженные ионы в диапазоне от 2000 до 20 000 Th при следующих настройках ионного источника: напряжение на IS1 20 кВ, на IS2 19 кВ, на линзах (параметр Lens) 4,5 кВ, напряжение питания детектора 2885 В, коэффициент усиления 12,6.

Полученные спектры обрабатывали с помощью программного комплекса MALDI biotyper Compass Explorer 4.1 (Bruker Daltonics) с использованием стандартного метода препроцессинга данных (Biotyper Preprocessing Standard Method). Обработанные спектры образцов сравнивали с референсной базой характеристических спектральных профилей, включающей 8817 записей. Результаты поиска характеристического профиля выражали как логарифм значений. Значения ниже 1,699 соответствовали ненадежному определению рода, значения 1,700–1,999 – надежному определению рода и, возможно, вида, значения 2,000–2,299 – надежному определению рода и с высокой вероятностью вида значения 2,300–3,000 – надежной идентификации вида.

Дендрограммы строили с помощью программы MALDI biotyper Compass Explorer 4.1 (Bruker Daltonics), используя стандартный метод (Biotyper MSP Dendrogram Creation Standard Method).

Выделение геномной ДНК. Клетки, выращенные до стационарной фазы в 5 мл среды LB, осаждали центрифугированием при 3000 x g, надосадочную жидкость отбирали. Клетки лизировали путем встряхивания со стеклянными шариками в буфере лизиса, 1/10 объема 10 % SDS, 1/40 объема изоамилового спирта. Смесь нагревали 5 мин при 65 °С, затем охлаждали 5 мин во льду. Фазы разделяли центрифугированием при 21000 x g в течение 5 мин при комнатной температуре, нуклеиновые кислоты осаждали из водной фазы, добавляя 1/10 объема 3 М ацетата натрия и 3 объема 96%-ного этилового спирта, при -20 °С в течение 1 ч. Нуклеиновые кислоты осаждали центрифугированием при 21 000 x g в течение 10 мин при 4 °С на центрифуге 5804R (Eppendorf, Германия). Осадок ресуспендировали в буфере TE (10 мМ Трис-НСl pH 8.0, 1 мМ EDTA) и обрабатывали РНКазой А (Thermo Scientific, США) в соответствии с рекомендациями производителя. ДНК осаждали при 21 000 x g при 4 °С и ресуспендировали в 10 мМ буфере Трис-НСl (pH 8.0).

Секвенирование рибосомной ДНК. ДНК выделяли из клеток, выращенных до стационарной фазы, как описано выше, и использовали в качестве матрицы для амплификации внутреннего транскрибируемого спейсера 16S–23S. В реакции использовали

Олигонуклеотиды, использованные в работе

Название олигонуклеотида	Нуклеотидная последовательность 5'→3'	Назначение	Источник
L516SF	TCGCTAGTAATCGCGGATCAGC	Идентификация штаммов <i>Bacillus</i>	[6]
L523SR	GCATATCGGTGTTAGTCCCGTCC		
rpsJ-ex-RT-F	GAAACGGCAAAACGTTCTGG	Референсный ген в RT-PCR	[6]
rpsJ-ex-RT-R	GTGTTGGGTTCAATGTCTCG		
BpKu-ex-RT-F	GCGATCGTTAGGTGCTATG	Определение относительного уровня мРНК-гена <i>ku</i>	Данная работа
BpKu-ex-RT-R	CCTCTTGCGGGATATTTGGT		
BpligD-ex-RT-F	AGCGGTGGTAAAGGACTGC	Определение относительного уровня мРНК-гена <i>ligD</i>	Данная работа
BpligD-ex-RT-R	GCTCAGGTGCTTGTTCACAT		

Примечание. * – значение E описывает число совпадений с искомой последовательностью, которые можно «случайно» увидеть при поиске в данной базе данных.

праймеры L516SF и L523SR (табл. 1) и условия, описанные в работе [6]. ПЦР-продукт очищали с использованием набора PCR Clean Up (Thermo Scientific). Реакцию секвенирования ПЦР-фрагментов проводили с праймером L516SF и набором реагентов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом анализаторе ДНК Applied Biosystems 3730.

Определение оптической плотности культур бактерий и кинетики роста в среде LB с различными значениями pH. Начальную оптическую плотность культур определяли на приборе NanoDrop1000 (Thermo Scientific). Среды со щелочными значениями pH готовили из среды LB, добавляя 1 М NaOH; среды с кислыми значениями pH готовили, добавляя в среду LB 1 М HCl. Кинетику роста бактериальных культур определяли с использованием прибора Bioscreen C (Oy Growth Curves Ab Ltd, Финляндия). Стартовая плотность культур бактерий составляла $OD_{600} = 0,01$. В приборе Bioscreen C культуры растили в 96-луночной планшете в 150 мкл среды LB в течение 16 ч при встряхивании при 200 об/мин. Оптическую плотность культуры в каждой лунке измеряли каждый час.

Тест на устойчивость клеток к стрессу. Культуры клеток, достигшие стационарной фазы роста, разводили до $OD_{600} = 1$, готовили серии 10-кратных разведений в питательной среде LB. По 4 мкл каждого из разведений наносили на поверхность твердой питательной среды, давали высохнуть и инкубировали в течение ночи при 37 °С. В опыте в агар добавляли стрессовый агент, в контроле стрессовых агентов не добавляли. В качестве стрессовых агентов использовали соединения, вызывающие окислительный стресс: перекись водорода, гидропероксид кумола и гидропероксид трет-бутила. И в контроле, и в опыте подсчитывали количество колоний в самых высоких разведениях. Выживаемость

штамма рассчитывали как соотношение количества колоний в опыте и контроле.

Тест на устойчивость к антибиотикам. На диски фильтровальной бумаги диаметром 4 мм наносили 5 мкл раствора антибиотика в концентрации 10 мг/мл. Использовали следующие антибиотики: ампициллин и фосфомицин, блокирующие синтез клеточной стенки; канамицин и хлорамфеникол, ингибирующие синтез белка; зеоцин и налидиксовую кислоту, вызывающие двухцепочечные разрывы в ДНК. На чашку Петри высевали газон клеток штамма, на поверхность которого помещали смоченный антибиотиком диск фильтровальной бумаги, и инкубировали при 37 °С в течение 16-20 ч.

Определение продукции сероводорода. Штаммы выращивали на среде LB в течение 16 ч в пробирках, под крышками которых прикрепляли полоску фильтровальной бумаги, смоченной 2%-ным раствором ацетата свинца. Уровень продукции сероводорода штаммами оценивали по интенсивности почернения фильтровальной бумаги из-за образования осадка сульфида свинца.

Определение уровней мРНК-генов методом ПЦР в реальном времени. Суммарную РНК выделяли из культур штаммов, выращенных до средней логарифмической фазы ($OD_{600} = 0,5$), как описано в работе [6]. Количество выделенной РНК оценивали спектрофотометрически с помощью спектрофлуориметра Nanodrop 1000. Синтез кДНК проводили с использованием обратной транскриптазы RevertAid H-minus (Thermo Scientific) по протоколу, рекомендованному производителем, с использованием рассеянной затравки. Относительное содержание мРНК исследуемых генов определяли путем проведения ПЦР в реальном времени с флуоресцентным красителем Eva Green («Синтол», Россия) на приборе LightCycler-480-II (Roche Life Science, США) в соответствии с рекомендациями производителя. В

реакциях в качестве праймеров использовали олигонуклеотиды, последовательности которых представлены в табл. 1. Референсным геном служил *rpsJ*. Расчеты проводили, как описано в работе [6], с использованием программного обеспечения, предоставляемого с прибором, и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Повторная идентификация штамма *B. pumilus* 25 перед экспериментальной характеристикой провели повторную идентификацию штамма *B. pumilus* 25, чтобы проверить данные первичной идентификации, выполненные путем биохимического и микробиологического анализа. На 1-м этапе использовали участок локуса рибосомных РНК, содержащий фрагменты 16S и 23S РНК, а также спейсер между ними, который амплифицировали с помощью праймеров L516SF и L523SR (см. табл. 1) с геномной ДНК штаммов *B. pumilus* 25 и *B. pumilus* B-11121 (используемый в качестве референсного штамма) и затем секвенировали. Полученные последовательности сначала сравнили между собой, используя

программу EMBOSS-Stretcher (http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_stretcher/). Согласно полученным данным (рис. 1) последовательности участка рибосомных РНК у обоих штаммов идентичны на 99,5 %, что свидетельствует об их очень близком сходстве.

Далее выполнили поиск последовательностей, похожих на участок рибосомного локуса *B. pumilus* 25, с использованием BLAST в базе данных последовательностей NCBI. Наиболее близкие штаммы, указаны в табл. 2.

Согласно полученным данным (см. табл. 2), последовательность участка рибосомной РНК соответствует последовательностям как штаммов из вида *B. pumilus*, так и очень близкого вида *B. safensis*. Ранее было показано, что из-за очень высокой консервативности локуса рибосомных генов некоторые виды рода *Bacillus* очень сложно разделить только на основании последовательности рибосомных генов [10]. Существует несколько очень близких видов, относящихся к группе *B. pumilus*, у которых последовательность 16S РНК похожа на 99,5 %. К этой группе относится также и *B. safensis*. Следует учитывать, что штамм выделен из среды

<i>B. pumilus</i> B-11121	1	CTTGTACACACCGCCCGTCACACCACGAGAGTTTGAACACCCGAAAGTCG	50
<i>B. pumilus</i> 25	1	CTTGTACACACCGCCCGTCACACCACGAGAGTTTGAACACCCGAAAGTCG	50
<i>B. pumilus</i> B-11121	51	GTGAGGTAACCTTTATGGAGCCAGCCGCCGAAGGTGGGGCAGATGATTGG	100
<i>B. pumilus</i> 25	51	GTGAGGTAACCTTTATGGAGCCAGCCGCCGAAGGTGGGGCAGATGATTGG	100
<i>B. pumilus</i> B-11121	101	GGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCT	150
<i>B. pumilus</i> 25	101	GGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCT	150
<i>B. pumilus</i> B-11121	151	CCTTTCTAAGGATATATGGAGCAGCGTGTCTTTCGTCCTGTTAGTTTT	200
<i>B. pumilus</i> 25	151	CCTTTCTAAGGATATATGGAGCAGCGTGTCTTTCGTCCTGTTAGTTTT	200
<i>B. pumilus</i> B-11121	201	GAAGGATCATTCTTCAAGACATGTCTCTAGCGAGACAGGATTGTTCTTT	250
<i>B. pumilus</i> 25	201	GAAGGATCATTCTTCAAAACATGTCTCTAGCGAGACAGGATTGTTCTTT	250
<i>B. pumilus</i> B-11121	251	GAAAAC TAGATAACAATAAGTAATACATTACATTGAATGCAATGCAAAG	300
<i>B. pumilus</i> 25	251	GAAAAC TAGATAACAATAAGTAATACATTACATTGAATGCAATGCAAAG	300
<i>B. pumilus</i> B-11121	301	TTCATCACACATAGTGATTCTTTCTAAAGTAAGAAATGGTTAAGTTAGAA	350
<i>B. pumilus</i> 25	301	TTCATCACACATAGTGATTCTTTCTAAAGTAAGAAATGGTTAAGTTAGAA	350
<i>B. pumilus</i> B-11121	351	AGGGCGCACGGTGGATGCC TTGGCACTAGGAGCCGATGAAGGACGGGACT	400
<i>B. pumilus</i> 25	351	AGGGCGCACGGTGGATGCC TTGGCACTAGGAGCCGATGAAGGACGGGACT	400
<i>B. pumilus</i> B-11121	401	AACACCGATATGC	413
<i>B. pumilus</i> 25	401	AACACCGATATGC	413

Рис. 1. Выравнивание секвенированных участков рДНК штаммов *B. pumilus*. Выравнивание нуклеотидных последовательностей выполнено с помощью программы EMBOSS-Stretcher с параметрами по умолчанию.

Точками указаны нуклеотиды, по которым рДНК *B. pumilus* 25 отличается от *B. pumilus* B-11121

Результат поиска сходных последовательностей в базе данных NCBI с помощью BLAST

Штамм	Максимальный счет	Значение E*	Степень идентичности	Идентификатор NCBI
<i>Bacillus safensis</i> PgKB20	852	0,0	100,00 %	CP043404.1
<i>Bacillus pumilus</i> ZB201701	852	0,0	100,00 %	CP029464.1
<i>Bacillus safensis</i> KCTC 12796BP	852	0,0	100,00 %	CP018197.1
<i>Bacillus pumilus</i> PDSLzg-1	852	0,0	100,00 %	CP016784.1
<i>Bacillus pumilus</i> SH-B9	852	0,0	100,00 %	CP011007.1
<i>Bacillus</i> sp. WP8	852	0,0	100,00 %	CP010075.1
<i>Bacillus safensis</i> AHB2	852	0,0	100,00 %	CP097373.1
<i>Bacillus safensis</i> ZK-1	852	0,0	100,00 %	CP095759.1
<i>Bacillus safensis</i> H31R-08	852	0,0	100,00 %	CP090354.1
<i>Bacillus safensis</i> Bcs96	852	0,0	100,00 %	CP084677.1
<i>Bacillus pumilus</i> AR03	852	0,0	100,00 %	CP084711.1
<i>Bacillus pumilus</i> EB130	852	0,0	100,00 %	CP081199.1

Примечание. * – значение E описывает число совпадений с искомой последовательностью, которые можно «случайно» увидеть при поиске в данной базе данных.

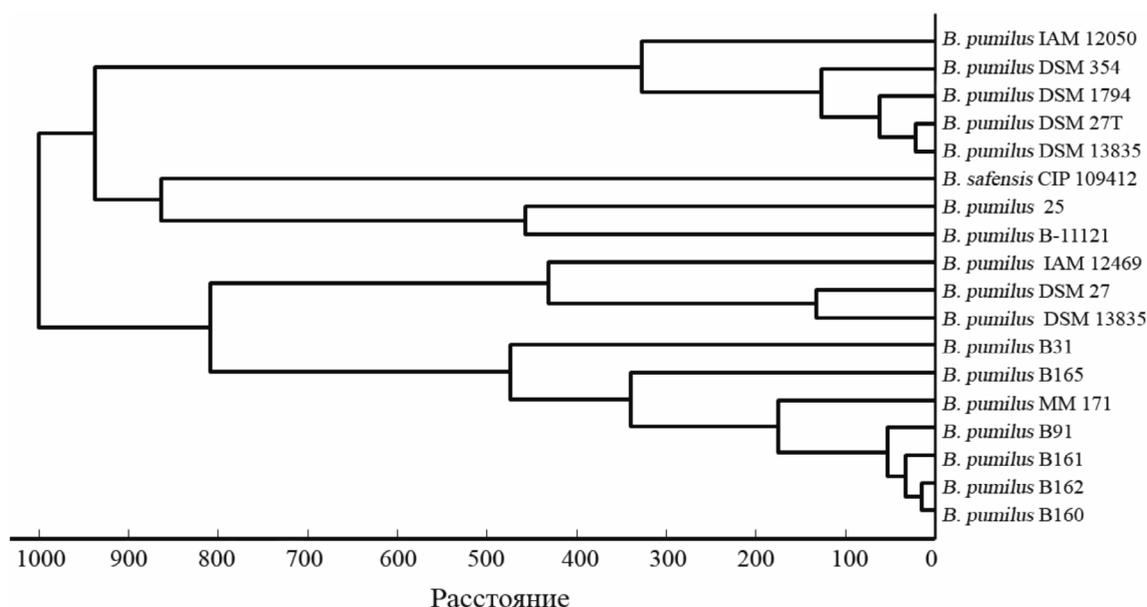


Рис. 2. Дендрограмма сходства штаммов *B. pumilus* на основе анализа MALDI-TOF-спектров. Кластеризация выполнена на основе референсных спектров (MSP) базы данных MALDI Biotyper 4.1 и спектров исследуемых штаммов

МКС с повышенным радиационным фоном, поэтому можно ожидать наличия множества мутаций в его геноме, включая и рибосомные гены. Очевидно, что лишь по последовательности генов рибосомного локуса очень сложно отличить штаммы. Более точным методом идентификации штаммов группы *B. pumilus* может служить MALDI-TOF [11]. На 2-м этапе идентификации штамма применяли MALDI-TOF. Используя полученные спектры исследуемых

штаммов и спектры референсных штаммов из базы данных MALDI Biotyper 4.1, составили дендрограмму сходства штаммов (рис. 2). Согласно полученным данным, штамм *B. pumilus* 25 ближе всего к штамму *B. pumilus* B-11121, что хорошо согласуется с данными сравнения последовательности рибосомного локуса, и оба штамма находятся внутри штаммов *B. pumilus*. Отметим, что внутри этой группы обнаруживается также и штамм *B. safensis* CIP 109412.

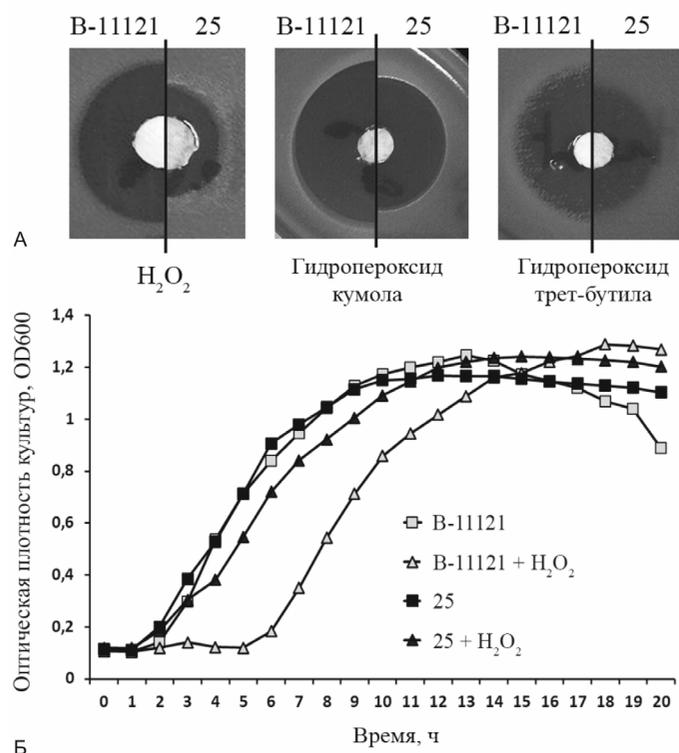


Рис. 3. Сверхустойчивость штамма *B. pumilus* 25 к соединениям, вызывающим окислительный стресс.

А – тест на устойчивость к окислительным агентам с помощью определения зоны задержки роста. На диски наносили по 5 мкл концентрированные растворы окислительных агентов перекиси водорода (35 %), гидропероксида кумола (100 %) или гидропероксида трет-бутила (100 %). Представлены характерные совмещенные фотографии зон ингибирования роста штаммов *B. pumilus* B-11121 (B-11121) и *B. pumilus* 25 (25). Б – кинетика роста бактериальных культур в стандартной среде LB в отсутствие и в присутствии 50 мкМ перекиси водорода.

Не исключено, что существуют штаммы *B. safensis*, которые очень сложно отличить от *B. pumilus*, используя MALDI-TOF. Тем не менее полученные данные указывают на то, что исследуемый штамм, скорее всего относится к виду *B. pumilus*.

Штамм *B. pumilus* 25 обладает повышенной устойчивостью к окислительным агентам

Ранее были описаны штаммы вида *Bacillus pumilus*, сверхустойчивые к ультрафиолетовому излучению и окислительному стрессу, которые были обнаружены как в регулярно стерилизуемых помещениях, где осуществляется сборка космических аппаратов [12], так и на самой МКС [2]. Особой устойчивостью к окислительному стрессу отличается штамм *B. pumilus* SAFR-032. Нами также определена устойчивость штамма *B. pumilus* к нескольким окислительным агентам, с использованием штамма *B. pumilus* B-11121 в качестве референсного.

Согласно полученным данным (рис. 3, А), установлено, что штамм *B. pumilus* 25 формирует зоны задержки роста значительно меньшего диаметра по сравнению с референсным штаммом. Эти данные говорят о том, что *B. pumilus* 25 проявляет гиперустойчивость к перекиси водорода и гидропероксиду кумола и повышенную устойчивость к гидропероксиду трет-бутила, что выражается в снижении диаметра задержки роста по сравнению со штаммом сравнения *B. pumilus* B-11121. Данные эксперимента по определению размера зоны задержки роста хорошо согласуются с результатами определения кинетики роста исследуемых штаммов в присутствии перекиси водорода (см. рис. 3, Б). Перекись водорода незначительно задерживает рост *B. pumilus* 25, в то время как задержка в росте у штамма *B. pumilus* B-11121 в присутствии перекиси водорода явно заметна и переход к логарифмической фазе роста начинается лишь спустя 6 ч от начала инкубации.

Штамм *B. pumilus* 25 обладает повышенной устойчивостью к антибиотикам

Поскольку сверхустойчивость к окислительному стрессу ассоциирована с устойчивостью к антибиотикам, то проведен сравнительный анализ устойчивости штаммов *B. pumilus* к различным группам антибиотиков. Согласно данным о диаметре зон задержки роста (рис. 4), штамм *B. pumilus* 25 сверхустойчив к ампициллину, фосфомицину, хлорамфениколу и зеоцину. Наблюдается слегка повышенная устойчивость к налидиксовой кислоте и повышенная чувствительность к канамицину.

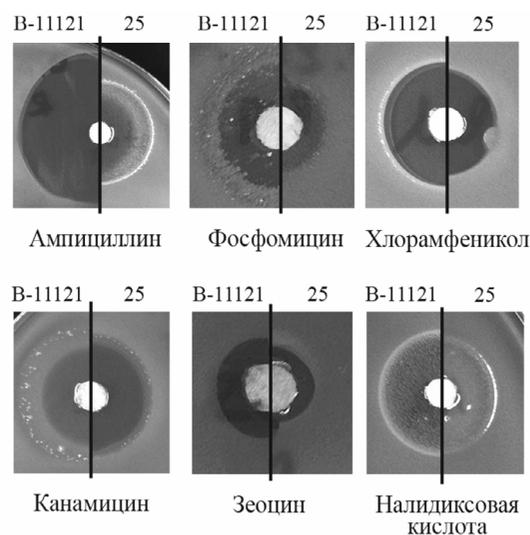


Рис. 4. Устойчивость штаммов *B. pumilus* к действию антибиотиков.

B-11121 – штамм; 25 – штамм *B. pumilus* 25. Представлены характерные совмещенные фотографии зон ингибирования роста штаммов *B. pumilus* B-11121

Повышенная экспрессия генов оперона *ku-ligD* у штамма *B. pumilus* 25

Среди использованных в тесте антибиотиков следует отметить налидиксовую кислоту и зеоцин. Налидиксовая кислота относится к группе хинолонов, она связывается с ДНК-гиразой и ДНК-топоизомеразой IV, подавляя их ДНК-лигазные активности и тем самым индуцируя двухцепочечные разрывы ДНК и фрагментацию хромосом [12]. Зеоцин принадлежит к семейству блеомицинов и вызывает двухцепочечные разрывы ДНК за счет индукции свободных радикалов, атакующих дезоксирибозу в сахарофосфатном остове ДНК. Логично предположить, что сверхустойчивость к указанным антибиотикам может быть связана с повышенной активностью систем репарации ДНК, оперирующих с двухцепочечными разрывами. Действительно, ранее нами было показано, что в штамме *B. subtilis* 20, проявляющем сверхустойчивость к ДНК-повреждающим факторам, наблюдается повышенная экспрессия оперона генов системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК по механизму соединения негомологичных концов (НГЕJ-путь). Чтобы проверить, повышена ли активность этой системы и у штамма *B. pumilus* 25, оценили уровни экспрессии ее ключевых генов *ku* и *ligD* с помощью ПЦР в реальном времени. Согласно полученным данным (рис. 5, А), у штамма *B. pumilus* 25 в среднем в 9–11 раз повышена экспрессия исследуемых генов, что говорит о повышенной активности исследуемой системы репарации ДНК.

Повышенная продукция сероводорода у штамма *B. pumilus* 25

Одним из факторов защиты бактерий от окислительного стресса, а также действия антибиотиков служит сероводород [13]. Согласно результатам экспериментов по оценке продукции сероводорода (см. рис. 5, Б), штамм *B. pumilus* 25 действительно продуцирует его больше, чем «земной» (или референсный) штамм, что хорошо согласуется со сверхустойчивостью *B. pumilus* 25 к окислительному стрессу и антибиотикам.

В ходе сравнительного анализа геномов *B. pumilus* SAFR-032 и близкого к нему типового штамма *B. pumilus* ATCC7061T обнаружены кандидатные гены, которые могут вносить вклад в сверхустойчивость *B. pumilus* SAFR-032 к различным стрессовым условиям, включая гены репарации ДНК и другие гены, с неизвестной функцией. Однако отсутствуют дальнейшие экспериментальные подтверждения участия обнаруженных генов в обеспечении стрессоустойчивости штамма. Исследования транскриптомов штаммов *E. coli*, выработавших сверхустойчивость к гентамицину в условиях космического полета, связаны со сверхэкспрессией генов, связанных с ответом на окислительный стресс [8]. В

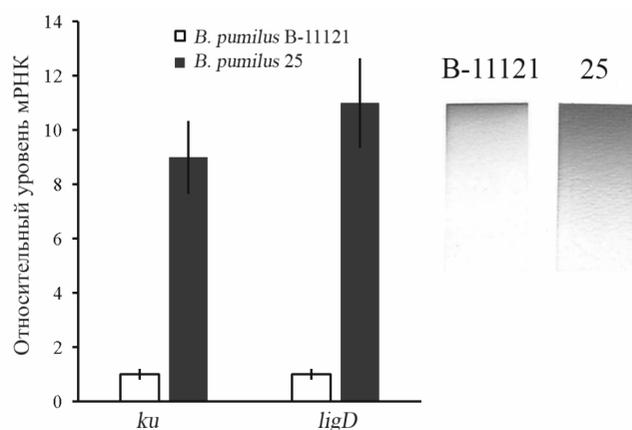


Рис. 5. Оценка продукции сероводорода: А – уровень мРНК генов *ku* и *ligD* у штаммов *B. pumilus*. Данные представлены в виде среднего от 3 независимых экспериментов. Референсным геном служил *rpsJ*. Разброс данных представлен стандартным отклонением; Б – уровень продукции сероводорода штаммами *B. pumilus*. Представлены характерные фотографии фильтровальной бумаги, смоченной раствором ацетата свинца, после 16-часовой выдержки в пробирке с жидкими культурами штаммов *B. pumilus* B-11121 (B-11121) и *B. pumilus* 25 (25)

более ранних работах показано, что один из механизмов антибактериального действия антибиотиков связан с генерацией окислительного стресса [14]. С этой точки зрения понятна корреляция между повышенной устойчивостью к окислительному стрессу и к антибиотикам у штаммов, выделенных на МКС, которые наблюдаются как в наших экспериментах [7], так и в экспериментах других авторов [8].

Разумно предположить, что устойчивость к антибиотикам может быть следствием адаптации бактерий к окислительному стрессу на МКС. В ходе этой адаптации у бактерии может быть повышена продукция ферментов антиоксидантной защиты, например, каталазы и супероксиддисмутаз. Сверхэкспрессия генов этих ферментов у штаммов, выделенных на МКС, была показана нами ранее [6, 7].

Помимо ферментативных систем антиоксидантной защиты, наблюдается активация и неферментативных систем, к которым относится сероводород [15]. Сероводород способен непосредственно взаимодействовать с активными формами кислорода, нейтрализуя их, а также стимулировать активность других антиоксидантных систем, например биосинтеза глутатиона. Помимо штамма *B. pumilus* 25, нами показана сверхпродукция сероводорода и другого штамма МКС *B. subtilis* 20 [6]. В работах других авторов показано, что сверхпродукция внутриклеточного сероводорода может быть вызвана сверхэкспрессией генов, кодирующих ферменты биосинтеза серосодержащих аминокислот цистеина и метионина, например 3-меркаптопируватсульфотрансферазы [15].

Следует отметить, что у патогенных бактерий сероводород, а также глутатион могут стимулировать вирулентность [16], что вместе с известным фактом ослабления иммунной системы космонавтов в условиях МКС [17] вызывает обоснованную озабоченность негативным влиянием микробиоты орбитальных станций на здоровье космонавтов.

Помимо активных форм кислорода, другим фактором, к которому бактериям необходимо приспособиться на МКС, является повышенный радиационный фон, угрожающий целостности генетического материала. Клетки располагают несколькими системами репарации ДНК, обеспечивающих выявление и исправление повреждений в ДНК [18]. Наиболее серьезными повреждениями являются двухцепочечные разрывы ДНК, которые могут привести к потере крупных участков генома и последующей смерти клетки. В репарации двухцепочечных разрывов ДНК у бактерий, и у бацилл в частности, участвуют 3 основных молекулярных механизма: путь гомологичной рекомбинации, путь соединения концов с микрогомологией и NHEJ-путь. Ранее нами показано, что сверхустойчивость к ДНК-повреждающим факторам у *B. subtilis* 20 ассоциирована со сверхэкспрессией компонентов NHEJ-пути, кодируемых опероном *ku-ligD* [6]. Согласно современным представлениям о функционировании NHEJ-пути у прокариот, гомодимер белков Ku связывается с концами двухцепочечных разрывов ДНК и привлекает мультифункциональный фермент LigD, который, обладая активностями ДНК-полимеразы, экзонуклеазы и ДНК-лигазы, обеспечивает дальнейшие этапы репарации двухцепочечного разрыва ДНК. Понятно, что повышенная продукция компонентов этой системы позволяет клетке быстрее выявлять и исправлять повреждения ДНК.

Поскольку повышенная экспрессия оперона *ku-ligD* нами обнаружена в 2 разных штаммах, это наталкивает на мысль о том, что сверхэкспрессия этого оперона может быть одним из общих механизмов адаптации бацилл к существованию в условиях МКС. В литературе высказывается идея, того, что прокариотические системы репарации ДНК могут быть эффективной мишенью антибиотиков нового поколения [19]. Подобные антибиотики могут помочь в борьбе с лекарственно-устойчивыми формами бактерий не только на Земле, но и на пилотируемых космических аппаратах и будущих космических станциях.

Выводы

1. Определена сверхустойчивость штамма *B. pumilus* 25, обнаруженного на МКС, как к окислительным соединениям, так и к ряду антибиотиков.

2. Повышенная устойчивость *B. pumilus* 25 к окислительному стрессу ассоциирована со сверхпродукцией сероводорода.

3. Повышенная устойчивость *B. pumilus* 25 к антибиотикам, повреждающим ДНК, ассоциирована со сверхэкспрессией оперона *ku-ligD* системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК по NHEJ-пути.

Часть работы выполнена в ИМБП РАН в рамках диссертационной работы П.Д. Осиповой.

Часть работы выполнена на оборудовании ЦКП «Геном» ИМБП РАН (http://www.eimb.ru/RUSSIAN_NEW/INSTITUTE/ccu_genome_c.php).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (контракт в системе электронный бюджет № 075-10-2021-113, ID проекта: RF---193021X0001).

В представленной работе не использовали животных в качестве объектов исследования.

Список литературы

1. Horneck G., Klaus D.M., Mancinelli R.L. Space microbiology // *Microbiol. and Mol. Biol. Rev.*: MMBR. 2010. V. 74. № 1. P. 121–156.
2. Gioia J., Yerrapragada S., Qin X. et al. Paradoxical DNA repair and peroxide resistance gene conservation in *Bacillus pumilus* SAFR-032 // *PloS one*. 2007. V. 2. № 9. e928.
3. Novikova N.D., Polikarpov N.A., Poddubko S.V., Deshevaya E.A. Proceedings of the 31st International Conference on Environmental Systems. Orlando, FL, USA, 2001. P. #2001-2001-2310.
4. Пирсон Д.Л., Мак Джиннис М.Р., Викторов А.Н. Микробиологическая обсемененность. Обитаемость космических летательных аппаратов. М., 1994. Т. 2. С. 127–152.
Pirson D.L., Mak Dzhinnis M.R., Viktorov A.N. Microbiological contamination. Habitability of spacecrafts. Moscow, 1994. V. 2. P. 127-152.
5. Checinska Sielaff A., Singh N.K., Allen J.E. et al. Draft genome sequences of biosafety level 2 opportunistic pathogens isolated from the environmental surfaces of the International Space Station // *Genome Announc.* 2016. V. 4. № 6. e01263-16.
6. Карпов Д.С., Домашин А.И., Котлов М.И. и др. Биотехнологический потенциал штамма *Bacillus subtilis* 20 // *Молекулярная биология*. 2020. Т. 54. С. 137–145.
Karpov D.S., Domashin A.I., Kotlov M.I. et al. Biotechnological potential of the *Bacillus subtilis* 20 strain // *Molekulyarnaya biologiya*. 2020. V. 54. P. 119–127
7. Карпов Д.С., Осипова П.Д., Домашин А.И. и др. Сверхустойчивость штамма *Bacillus licheniformis* 24 к окислительному стрессу ассоциирована со сверхэкспрессией генов ферментативной антиоксидантной системы // *Молекулярная биология*. 2020. V. 54. С. 858–871.
Karpov D.S., Karpov V.L., Osipova P.G. et al. Hyper-resistance of the *Bacillus licheniformis* 24 strain to oxidative stress is associated with overexpression of enzymatic antioxidant system genes // *Molekulyarnaya biologiya*. 2020. V. 54. P. 757–768.

8. Aunins T.R., Erickson K.E., Prasad N. et al. Spaceflight modifies *Escherichia coli* gene expression in response to antibiotic exposure and reveals role of oxidative stress response // Front. in Microbiol. 2018. V. 9. P. 310.

9. Новикова Н.Д., Поликарпов Н.А., Дешева Е.А. и др. Результаты исследований в эксперименте по длительному экспонированию микроорганизмов в условиях открытого космоса // Авиакосм. и экол. мед. 2007. V. 41. P. 14–20.

Novikova N.D., Polikarpov N.A., Deshevaya E.A. et al. Results of the experiment with extended exposure of microorganisms in open space // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2007. V. 41. P. 14–20.

10. Bourque S.N., Valero J.R., Lavoie M.C., Levesque R.C. Comparative analysis of the 16S to 23S ribosomal intergenic spacer sequences of *Bacillus thuringiensis* strains and subspecies and of closely related species // Applied and Environ. Microbiol. 1995. V. 61. № 4. P. 1623–1626.

11. Starostin K.V., Demidov E.A., Bryanskaya A.V. et al. Identification of *Bacillus* strains by MALDI TOF MS using geometric approach // Sci. Rep. 2015. V. 5. e16989.

12. Drlica K., Hiasa H., Kerns R. et al. Quinolones: action and resistance updated // Curr. Top Med. Chem. 2009. V. 9. № 11. P. 981–998.

13. Shatalin K., Shatalina E., Mironov A., Nudler E. H2S: a universal defense against antibiotics in bacteria // Sci. 2011. V. 334. № 6058. P. 986–990.

14. Vaishampayan A., Grohmann E. Antimicrobials functioning through ROS-mediated mechanisms: current insights // Microorganisms. 2021. V. 10. № 1. P. 61.

15. Mironov A., Seregina T., Nagornyykh M. et al. Mechanism of H2S-mediated protection against oxidative stress in *Escherichia coli* // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2017. V. 114. № 23. P. 6022–6027.

16. Ku J.W.K., Gan Y.H. New roles for glutathione: modulators of bacterial virulence and pathogenesis // Redox Biol. 2021. V. 44. №. e102012.

17. Рыкова М.П. Иммунная система у российских космонавтов после орбитальных полетов // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 5. С. 126–136.

Rykova M.P. The immune system of Russian cosmonauts after orbital flights // Fiziologiya cheloveka. 2013. V. 39. № 5. P. 126–136.

18. Lenhart J.S., Schroeder J.W., Walsh B.W., Simmons L.A. DNA repair and genome maintenance in *Bacillus subtilis* // Microbiol. and Mol. Biol. Rev.: MMBR. 2012. V. 76. № 3. P. 530–564.

19. Khanam T., Ramachandran R. Exploiting bacterial DNA repair systems as drug targets: a review of the current scenario with focus on Mycobacteria // J. of the Indian Institute of Sci. 2014. V. 94. № 1. P. 151–168.

MOLECULAR MECHANISMS OF *BACILLUS PUMILUS* 25 SUPER RESISTANCE TO ANTIBIOTICS AND OXIDATIVE STRESS

Osipova P.D.¹, Karpov D.S.², Domashin A.I.¹, Polyakov N.B.^{3,4}, Soloviev A.I.³, Zubasheva M.V.³, Zhukhovitsky V.G.^{3,5}, Poddubko S.V.¹

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

²Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow

³Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology of Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow

⁴Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry of Russian Academy of Sciences, Moscow

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow

Spore-forming bacteria are residents on the International space station (ISS) and can act as potential biodestructors of structural materials with a consequent disturbance of equipment operation. These bacteria demonstrate high resistance to many stress factors. Molecular mechanisms of this resistance are poorly understood. Sanitary/hygienic monitoring resulted in detection and isolation of strain Bacillus pumilus 25. The investigation was aimed to test B. pumilus 25 resistance to oxidative agents, antibiotics, and to analyze expression of genes associated with the cell response to DNA damage and hydrogen sulfide production.

The strain was identified by sequencing 16S RNA and MALDI-TOF analysis. Resistance to stresses and antibiotics was tested with the use of standard microbiological methods. Level of mRNA genes was determined with the real-time polymerase chain reaction.

Our results evidence for heightened B. pumilus 25 resistance to the oxidative stress and majority of the antibiotics used in the investigation. This resistance seems to be associated with high expression of the ku-ligD operon genes, and elevated production of hydrogen sulfide.

Key words: *Bacillus pumilus* 25, International space station, oxidative stress, hydrogen sulfide.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 70–78.

Поступила 30.08.2022

УДК 57.084.1

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАПРАВЛЕННОГО ОСВЕЩЕНИЯ СИНИМИ СВЕТОДИОДАМИ НА РОСТ ГЛАВНЫХ КОРНЕЙ ПРОРОСТКОВ *ARABIDOPSIS THALIANA* ПРИ МЕДЛЕННОМ ВРАЩЕНИИ НА 2D-КЛИНОСТАТЕ

Беляк А.М.¹, Шилович А.А.², Кривобок А.С.¹, Никитин В.Б.¹, Бибикина Т.Н.^{1,3}

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

²Институт биологии гена РАН, Москва

³Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

E-mail: bibikova@mail.bio.msu.ru

*Представлены результаты экспериментов по горизонтальному и вертикальному клиностатированию 5-дневных проростков *Arabidopsis thaliana* в течение 48 ч при 2 типах освещения: либо белым светом (4000 К), либо боковым по отношению к оси растения синим светом (450 нм). Опыты проводили в разработанном клиноста-те, позволяющем устанавливать чашки Петри с ювенильными растениями *Arabidopsis thaliana* в процессе их вегетации в горизонтальной плоскости и вращать ее вокруг горизонтальной оси вращения с угловой скоростью 1 об/мин. Регистрировалась динамика угла изгиба главного корня (ГК) по мере его удлинения в процессе клиностатирования.*

*Показано, что при освещении белым светом вертикальное клиностатирование вызывало в среднем большее отклонение ГК от продольной оси растения, нежели при горизонтальном клиностатировании. При подготовке наземного контроля к запланированным летным экспериментам с проростками *Arabidopsis thaliana* следует проводить значительный объем экспериментов с учетом конкретного спектрального состава и направления светового потока, а также ориентации растений, реализованных в летной научной аппаратуре. При освещении синим светом разницы между углами отклонения ГК при разном расположении растений в клиноста-те не было отмечено, но ГК у более 75 % исследованных растений отклонялись в противоположную сторону от источника синего света.*

Направленное освещение синими светодиодами в условиях 2D-клиностатирования может служить средством ориентации корневой системы за счет отрицательного фототропизма.

Ключевые слова: гравичувствительность, гравирецепция, гравитропизм, клиностат.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2022. Т. 56. № 6. С. 79–87.

DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-6-79-87

Исследования высших растений в космосе преследуют 2 основные цели: совершенствование звена высших растений биорегенеративных систем жизнеобеспечения и получение новых фундаментальных

знаний в области биологии растений. Во время дол-госрочных пилотируемых миссий по освоению кос-мического пространства остро встает вопрос созда-ния таких систем жизнеобеспечения, которые могли бы обеспечивать поддержание комфортной среды обитания экипажа при минимальной эквивалентной массе оборудования [1, 2]. В условиях измененного по сравнению с наземным притяжения реакции гра-витропизма у растений неизбежно будут изменять-ся, что, в свою очередь, может вызвать потребность в модификации технологических режимов в косми-ческих оранжереях. Этим объясняется актуальность исследований тропических реакций растений при моделировании невесомости на Земле.

На Земле неизменным сигналом, влияющим на ориентацию всех органов растений, является на-правление вектора гравитации. Корни растений проявляют положительный ортогравитропизм, что способствует их росту в глубь почвенного покрова. В условиях космического полета при отсутствии гра-диента направляющего стимула корни растений не могут ориентировать направление своего роста с по-мощью гравитационного вектора, поэтому без при-нудительной ориентации наблюдается хаотичное развитие корневой системы [3]. Это вызывает слож-ности при разработке методов корневого питания в космических оранжереях. Чтобы этого избежать, не-обходимо использовать другие стимулы, определя-ющие рост и развитие корневой системы растений. Одним из таких стимулов является направление и состав светового потока. Корни большинства сель-скохозяйственных растений имеют тенденцию расти в сторону, противоположную от источника синего света [4]. Для оптимального закрепления растений в корнеобитаемой среде на борту пилотируемых космических аппаратов и орбитальных станций воз-можно подобрать световые условия, которые будут искусственно задавать направление роста корней растений в космических оранжереях.

В корнях растений восприятие гравитации происходит в основном в корневом чехлике, где

располагаются специализированные клетки – ста-тоциты – с органеллами, оседающими в нижней части клетки – амилопластами. В гравитационном поле амилопласты оседают на оказавшуюся внизу сторону клеток, запуская путь трансдукции биофизического сигнала в биохимический, который приводит к дифференциальному латеральному распределению транспортеров ауксина с последующим латеральным транспортом ауксина. Этот процесс приводит к накоплению ауксина на нижней стороне ГК и подавлению роста клеток в зоне растяжения, тогда как низкие уровни ауксина в верхней части ГК стимулируют удлинение клеток, за счет чего реализуется направленный рост ГК.

В корнях экспрессируется ряд известных растительных световых рецепторов, включая фитохромы, криптохромы, фототропины и УФ-рецепторы. Однако было показано, что направленный рост корней в направлении от источника света, или отрицательный фототропизм, определяется только рецептором синего света – фототропином. При освещении синим светом молекулы фототропина на освещенной стороне фосфорилируются больше, чем на теневой, что приводит к изгибу корня в сторону от источника света [5]. Согласно авторам работы [6], фототропический изгиб корня также определяется неравномерным распределением ауксина, опосредованное асимметричным распределением белков PIN2 при активации фототропина 1 (PHOT1). Существует альтернативная точка зрения, согласно которой фототропный изгиб корня предшествует установлению асимметричного распределения ауксина, и этот изгиб приводит к гравитационному увеличению концентрации ауксина на освещенной стороне корня [7].

Поскольку исследования на борту космических станций очень дороги и труднодоступны, большинство экспериментов по изучению гравитационных и фототропических реакций растений проводятся на Земле, в условиях, имитирующих отсутствие земной гравитации. Исследователи используют различные приспособления, позволяющие постоянно менять направление силы тяжести и, таким образом, исключить ее направленное действие на объект исследования. В клиностабах имитация невесомости достигается путем усреднения вектора силы тяжести за время каждого цикла вращения вокруг горизонтальной оси. При правильно выбранной скорости клиностабилизации седиментация статолитов преобразуется в квазикруговые траектории внутри статолитов за счет непрерывного вращения всего растения, в результате чего статолиты внутри клеток практически не контактируют с мембранами [8].

С помощью электронной микроскопии было показано, что при медленном клиностабилизации распределение статолитов в статолитах схоже с таковым у растений, выращенных в условиях реальной

микрогравитации [8]. Можно выделить 2 типа вращения при клиностабилизации, в зависимости от ориентации образца по отношению к горизонтальной оси вращения:

- вертикальное клиностабилизация, при котором продольная ось роста растения перпендикулярна оси вращения;
- горизонтальное клиностабилизация, при котором продольная ось роста растения параллельна оси вращения.

Было показано, что рост корня зависит не только от скорости, но и от направления клиностабилизации, поэтому ростовые особенности, выявленные на горизонтальном клиностабле, всегда надо сравнивать с таковыми, полученным на вертикальном клиностабле [9]. На основании анализа данных литературы существует 2 противоположных мнения касательно вопроса, какой режим клиностабилизации более адекватно моделирует условия микрогравитации в наземных опытах [9, 10]. Нами было отмечено, что нет единого мнения или основанного на фактических данных методического руководства по использованию клиностаблов с точки зрения скорости, ориентации чашек Петри, содержащих образцы, и длительности вращения. Наша гипотеза заключалась в том, что именно различность условий клиностабилизации может приводить к таким противоречивым результатам, поэтому в нашей работе особое внимание было уделено разработке методики проведения эксперимента.

Цель – исследование влияния бокового синего света на рост ГК *Arabidopsis thaliana* в процессе горизонтального и вертикального клиностабилизации при вращении со скоростью 1 об/мин.

Методика

Объектом исследования являлось растение *Arabidopsis thaliana* L. wt (экотип Colombia 0). Перед проведением посадочных работ семена стерилизовали 2 мин в растворе 75%-ного этанола с помощью 0,1%-ного детергента Тритон X100, после чего 3 раза промывали стерильной дистиллированной водой. Растения высаживали стерильной деревянной палочкой на стерильную среду Мурашиге – Скуга кратностью 0,5, с добавлением 1%-ной сахарозы, отвержденную 0,8%-ной геллановой камедью марки Phytigel в круглые ($d = 90$ мм) чашки Петри по 30 шт. в шахматном порядке с целью минимального воздействия скученности. После посадки семян чашку Петри оборачивали по краю парафиновой лентой Parafilm и стратифицировали при температуре около 4–6 °С в течение 2–7 сут. После стратификации чашки Петри с семенами устанавливали в климатическую камеру, где их закрепляли в вертикальном положении на подставке. Растения развивались в течение 5 сут при температурном



Рис. 1. Методика проведения эксперимента: А – установка контрольных вариантов, где чашки Петри закрепляли в вертикальном положении на 3 подставках. Тип освещения на всех подставках включался соответственно освещению на клиностае: либо включался только белый светодиод, находящийся над поверхностью чашки Петри на расстоянии 5 см (фронтальный), либо включался только синий светодиод, расположенный с торца чашки Петри (боковой); Б – 2D-клиностат с автономной системой освещения, где на панели для закрепления чашек Петри (с 2 сторон) с помощью специальных фиксаторов (6 пазов, по 3 на каждую сторону панели) устанавливали проростки в чашках Петри либо перпендикулярно оси вращения клиноста (вертикальное клиностамирование), либо параллельно оси вращения клиноста (горизонтальное клиностамирование). Растения клиностамировались при 2 типах освещения: либо включался только белый светодиод, находящийся над поверхностью чашки Петри на расстоянии 5 см, либо включался только синий светодиод, расположенный с торца чашки Петри

режиме 20–24 °С, с круглосуточным освещением белыми светодиодами (4000 К; ~ 65–75 мкмоль/м²с), при этом свет проходил через боковые стенки чашки Петри и попадал на верхушки проростков. Проростки росли вдоль поверхности агаризованной среды при воздействии гравитации. В обоих вариантах на клиностае поверхность агаризованной среды была параллельна оси вращения, а вектор гравитации – перпендикулярен. Клиностат, используемый в экспериментах, имел крепежные детали для 6 чашек Петри. Ось вращения клиноста была параллельна горизонтали, что проверялось с помощью точного уровня (ошибка не более 0,5 угла градуса). Скорость вращения проростков была выбрана равной 1 об/мин, согласно рекомендациям работы [10], из условия снижения влияния на корни центростремительного ускорения до пренебрежимо малых величин (порядка 10-5g, где g – ускорение свободного падения на Земле). Равномерность вращения обеспечивалась прецизионным двигателем переменного тока с редуктором фирмы Dayton 3M095 производства США.

Перед клиностамированием чашки Петри подвергались сканированию на фоне миллиметровой бумаги с помощью офисного сканера Plustek OpticBook 4800. После сканирования перед установкой в клиностат чашки Петри с растениями содержались в тех же условиях, что и при культивировании, в течение 40 мин. Затем чашки Петри с растениями переносили в клиностат и устанавливали в горизонтальной плоскости в 2 вариантах ориентации продольной оси проростков *Arabidopsis thaliana* относительно горизонтальной оси вращения клиноста (рис. 1). Растения клиностамировались вертикально и горизонтально в течение 48 ч при 2 типах освещения: либо белым светом (4000 К; ~ 30–35 мкмоль/м²с), находящимся над поверхностью чашки Петри на расстоянии 5 см, которое мы будем называть фронтальным, либо боковым по отношению к оси растений синим светом (450 нм; ~ 5–10 мкмоль/м²с) от светодиода, расположенного с торца чашки Петри. После клиностамирования чашки Петри с растениями снова сканировались. Фронтальное белое освещение было выбрано в качестве контрольного, так

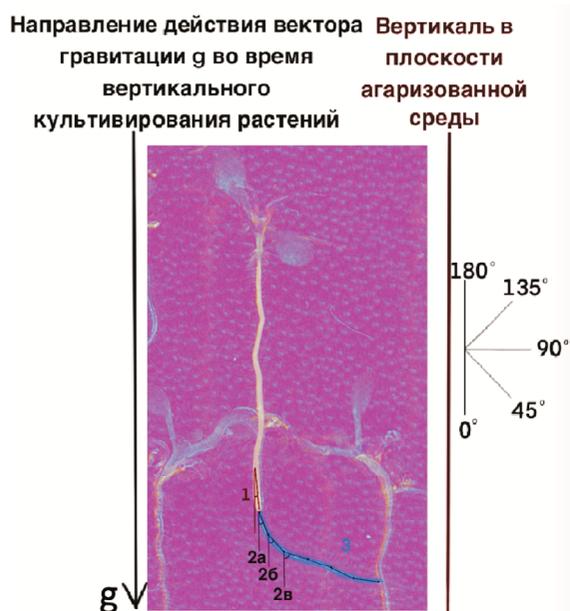


Рис. 2. Измеряемые показатели у ГК: 1 – модуль угла отклонения ГК от продольной оси растения до клиностаტიрования, градус; 2 – угол отклонения ГК от продольной оси растения за время клиностаტიрования: угол измеряется через каждые 0,5 мм вдоль ГК (2а, 2б, 2в и т.д.), градус; 3 – длина прироста ГК за время клиностаტიрования, мм

как, поскольку белый свет не находился в плоскости поверхности агаризованной среды, ГК не мог проявлять фототропические реакции. В некоторых исследованиях в качестве контроля применяются темновые условия, однако при нашей длительности эксперимента долгое отсутствие света затормозило бы рост растений.

Исследовалась динамика угла изгиба ГК по мере его удлинения в процессе клиностаტიрования. Для этого проводили измерение модуля угла отклонения ГК от продольной оси растения, которая была параллельна оси вращения клиностата (при горизонтальном клиностаტიровании) и перпендикулярна оси вращения клиностата (для вертикального клиностаტიрования). Динамика отклонения ГК регистрировалась путем последовательных измерений угла между продольной осью растения до клиностаტიрования и направлением на предыдущее положение апекса через каждые 0,5 мм прироста длины ГК. Поскольку у проростков старше 5 сут скорость роста ГК сохраняется приблизительно постоянной [11], можно считать, что удлинение корня было пропорционально времени вращения растения на клиностате.

Полученные изображения растений в чашках Петри до и после клиностаტიрования накладывали друг на друга в программном приложении Procreate. Затем на данных наложениях с помощью компьютерной программы ImageJ измерялись общая длина ГК и модуль угла отклонения ГК перед

клиностаტიрованием и после него, а также длина прироста ГК за время клиностаტიрования (рис. 2). Полученные данные выгружались в приложение Excel, где кодировались для статистической обработки. Статистический анализ осуществлялся в пакете программ Statistica путем дискриминантного и дисперсионного анализа при 5%-ном уровне значимости. Значения измеряемых величин были представлены в форме $S \pm 1,96 \cdot ME$, где S – среднее значение, а ME – стандартное отклонение [12]. Графики зависимости размаха выборки углов отклонения ГК, которые они принимали за время клиностаტიрования, от угла кончика ГК до клиностаტიрования были построены с использованием пакета ggplot2 языка R, для вычисления размаха в каждый момент времени из максимального значения угла отклонения корня вычитался минимальный.

Результаты и обсуждение

На Земле основным фактором, определяющим направление роста корней, является гравитационный вектор, действующий через гравитропизм. В условиях реальной микрогравитации при отсутствии гравитропического стимула ориентирующим может стать любой другой фактор окружающей среды, относительно градиента которого растение может направлять свой рост. Некоторые авторы показывают, что растения, выращенные в темноте в условиях микрогравитации (т.е. в космических полетах) или в условиях моделируемой микрогравитации (т.е. на клиностатах), могут демонстрировать спонтанные искривления или изменения направления роста, называемые автоморфозом или автоморфогенезом. Кроме того, в экспериментах, осуществленных еще на космическом орбитальном комплексе «Мир», в приборе «Биогравистат-1» в невесомости при проращивании семян *Arabidopsis thaliana*, был отмечен прямолинейный рост гипокотилей и корней в случайном направлении [13].

В наших экспериментах показано, что клиностаტიрование с освещением 5-суточных проростков *Arabidopsis thaliana* белым светом приводит к искривлению ГК от первоначального направления, при этом тип клиностаტიрования оказывает существенное влияние на характер роста (рис. 3, А–Е). Оценка зависимости размаха выборки (ось Y) от угла отклонения ГК до клиностаტიрования (ось X) показала, что значение размаха показаний, как при горизонтальном, так и при вертикальном клиностаტიровании оказывается большим, чем в контроле (см. рис. 3, А–В). Сравнение динамики углов отклонения ГК от продольной оси растений в полярных координатах в процессе роста при клиностаტიровании растений (см. рис. 3, Г–Е) указывает на более равномерное распределение направлений роста ГК, чем под воздействием однонаправленного

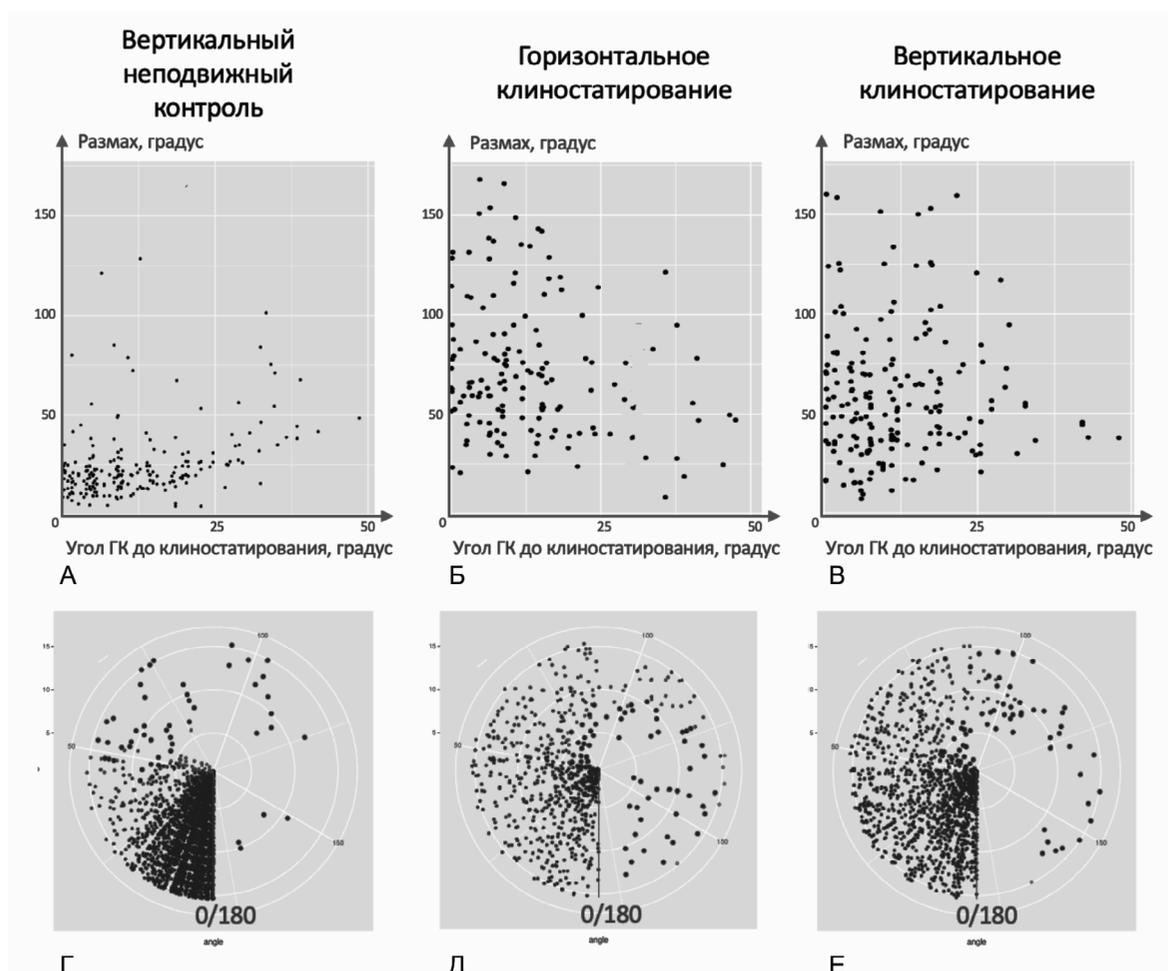


Рис. 3. Результаты эксперимента 48-часового клиностатирования с фронтальным белым светом: А–В – зависимость размаха выборки углов отклонения ГК от продольной оси вращения, которые они принимали за время клиностатирования (ось Y), от угла отклонения ГК до клиностатирования (ось X); Г–Е – зависимость угла отклонения ГК от продольной оси растений в процессе его роста в полярных координатах: по осям расположены углы отклонения ГК; радиус окружности – длина корня

вектора силы тяжести в контроле. При этом более равномерное распределение направлений роста ГК в плоскости было отмечено в случае горизонтального клиностатирования проростков. Этот результат частично противоречит данным, полученным в работах [10, 14], что могло быть вызвано слишком коротким периодом клиностатирования растений в обеих указанных работах (не более 24 ч).

Сравнение совокупной выборки углов отклонения ГК от продольной оси вращения, которые ГК принимали за время клиностатирования (рис. 4), показало, что горизонтальное и вертикальное клиностатирование корней *Arabidopsis thaliana* приводит к различным показателям в динамике роста растений. Показано, что при освещении белым светом вертикальное клиностатирование вызывало в среднем большее отклонение ГК от продольной оси проростков, нежели при горизонтальном клиностатировании. За время вращения у ГК при

вертикальном клиностатировании корень отклонялся примерно на 20° больше, чем при горизонтальном клиностатировании.

Отметим, что частично искривление корня может быть связано с поверхностно-зависимым феноменом, называемым перекосом корня. Это явление включает в себя гравитационные и осязательные стимулы, приводящие к наклонному положению корней, когда они растут вдоль почти вертикальной поверхности [15]. Более того, перекося корней может вызывать значительные различия в кривизне и направлении корней из-за спирального роста, который может иметь направление по часовой стрелке или против часовой стрелки. В наземных условиях спиральный рост корня в значительной степени бывает замаскирован гравитропическим изгибом [15]. В наших экспериментах была выявлена асимметрия поворота в противоположные стороны как в контроле, так и при клиностатировании (табл. 1).

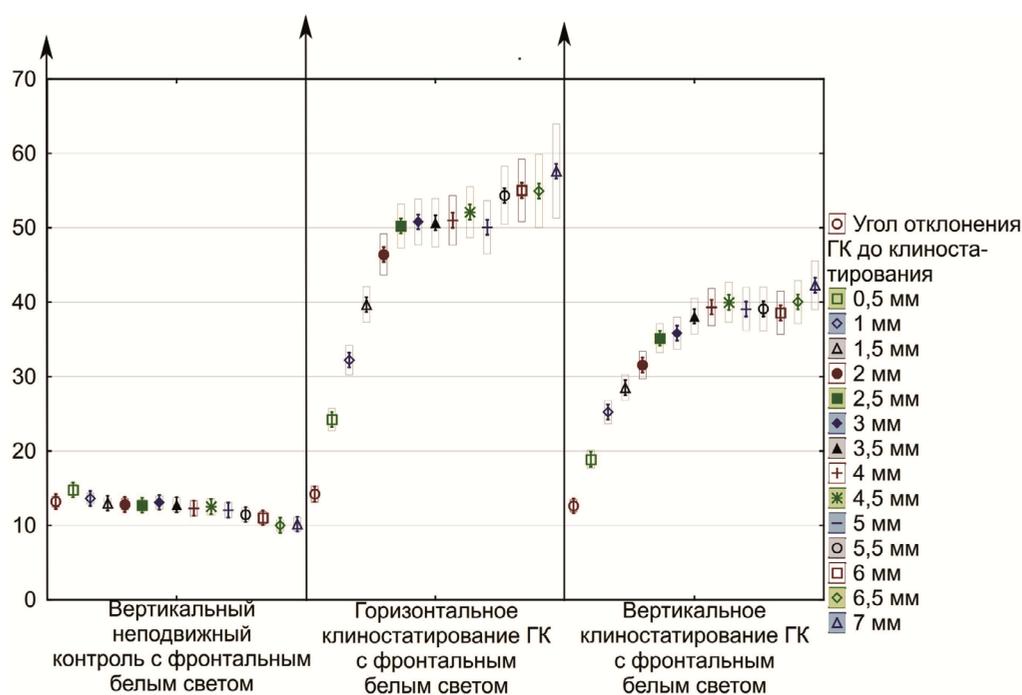


Рис. 4. Результаты эксперимента 48-часового клиностатирования с фронтальным белым светом: α – величина модуля угла отклонения ГК от продольной оси растения за время клиностатирования для каждого 0,5-мм прироста длины ГК. Здесь и на рис. 5: значения измеряемых величин даются в форме Mean \pm SE, где Mean – среднее значение, SE – стандартная ошибка

Таблица 1

Предпочтительное направление роста главных корней в результате экспериментов 48-часового клиностатирования с фронтальным белым освещением, в %

Направление роста	Фронтальное белое освещение		
	Контроль	Горизонтальное клиностатирование	Вертикальное клиностатирование
Поворот налево	22,6	68,5	66,7
Поворот направо	42,7	19,5	24,6
Отсутствие реакции*	34,6	12,1	8,8

Примечание. Здесь и в табл. 2:* – отсутствие реакции считалось при угле отклонения ГК от продольной оси растения ± 5 %.

Известно, что и главные, и боковые корни *Arabidopsis thaliana* проявляют отрицательный фототропизм к синему и положительный фототропизм к красному свету [16]. В исследовании [17] сообщается, что корни *Brassica oleracea*, выращенные при унилатеральном белом или синем свете, показали отрицательную фототропную реакцию независимо от условий гравитации со средним углом отклонения ГК 41°, а также в аналогичных условиях для корней *Arabidopsis thaliana* этот угол составил 44°. Авторы считают, что, поскольку векторы света и гравитации в их опытах были взаимно-перпендикулярны, а средний угол роста корня был промежуточным (44°), это свидетельствует о примерно равной силе

обоих тропизмов. Однако с этим трудно согласиться, поскольку плотность потока фотонов от синих светодиодов в их опытах лишь 10 мкмоль/(м²с), а от белых светодиодов 50 мкмоль/(м²с). Между тем известно, что для нейтрализации гравитропического изгиба осевых органов растений при их горизонтальном отклонении обычно требуется гораздо большая плотность бокового потока фотонов.

В результате наших экспериментов при обоих типах клиностатирования 5-дневных проростков *Arabidopsis thaliana* с боковым синим светом угол отклонения ГК от продольной оси растения составлял около 80° (рис. 5). При этом не было обнаружено достоверных отличий в средних значениях

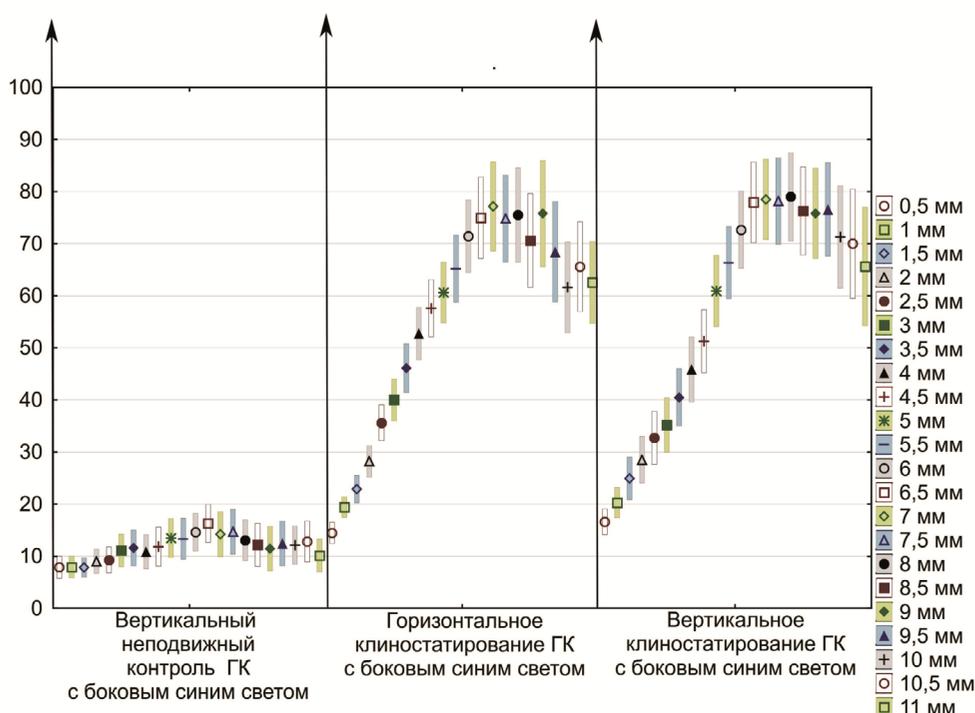


Рис. 5. Результаты эксперимента 48-часового клиностатирования с боковым синим светом: α – величина модуля угла отклонения ГК от продольной оси растения за время клиностатирования для каждого 0,5-мм прироста длины ГК

совокупной выборки углов отклонения ГК от продольной оси растения. Если при освещении белым светом корни не проявляли предпочтения к направлению изгиба, то среди корней, подвергшихся освещению латеральным синим светом, более 75 % ГК поворачивались в сторону, противоположную источнику синего света (см. табл. 1), т.е. проявляли отрицательный фототропизм.

Однако, если оценивать угол отклонения ГК относительно оси вращения клиностага при боковом синем освещении, наблюдались существенные отличия с результатами клиностатирования при верхнем белом освещении. Этот результат показывает, что в условиях клиностатирования при боковом синем освещении фототропические реакции корня играют существенную роль в направлении его роста. Таким образом, направленное освещение синими светодиодами в условиях 2D-клиностатирования может служить, по-видимому, средством ориентации корневой системы за счет отрицательного фототропизма.

Было также обнаружено, что фототропные реакции изгиба ГК у *Arabidopsis thaliana* при освещении боковым синим светом в условиях микрогравитации могут быть различными у отдельных растений [18]. В наших экспериментах у ряда растений отсутствовал изгиб ГК или даже наблюдался положительный фототропизм по отношению к синему свету, при этом процент растений, с аномальными реакциями был выше у клиностатированных растений, чем у контрольных (табл. 2).

В целом на основании полученных нами результатов можно отметить, что способ расположения растений относительно оси вращения 2D-клиностага оказывал существенное воздействие на распределение направлений роста на плоскости и динамику угла отклонения ГК в процессе роста. Главной проблемой применения клиностагов и других наземных средств для моделирования микрогравитации является то, что пока не сформировано единого мнения или методического руководства по их использованию с точки зрения ориентации чашек Петри, содержащих образцы, а также скорости, и длительности их вращения, поэтому в нашем исследовании мы уделили особое внимание методике проведения эксперимента. Вследствие этого при подготовке наземного контроля к запланированным летным экспериментам с проростками *Arabidopsis thaliana* следует проводить значительный объем экспериментов с учетом конкретного спектрального состава и направления светового потока, а также ориентации растений, реализованных в летной научной аппаратуре. Возможность проведения экспериментов с растениями не только в условиях космического полета, но и при наземном клиностатировании имеет большое значение для ускорения и удешевления процесса исследования фундаментальных физиологических процессов при реализации тропизмов растений.

Предпочтительное направление роста главных корней в результате экспериментов 48-часового клиностатирования с боковым синим освещением, в %

Направление роста	Боковое синее освещение		
	Контроль	Горизонтальное клиностатирование	Вертикальное клиностатирование
Отрицательный фототропизм – искривление роста ГК от света	72,7	86,8	78,1
Положительный фототропизм – искривление роста ГК к свету	18,2	5,3	12,5
Отсутствие реакции*	9,1	7,9	9,4

Выводы

1. Горизонтальное клиностатирование проростков *Arabidopsis thaliana* вызывает более равномерное распределение направлений роста ГК.

2. При вертикальном клиностатировании проростков *Arabidopsis thaliana* с белым освещением средние углы отклонения ГК от продольной оси растения были достоверно больше, чем при горизонтальном клиностатировании: около 60 и 40° соответственно.

3. При освещении проростков *Arabidopsis thaliana* боковым синим светом у более 75 % исследованных растений ГК проявляли отрицательный фототропизм, при этом угол отклонения ГК от продольной оси растения при обоих типах клиностатирования составлял около 80°. Этот результат показывает, что в условиях клиностатирования фототропические реакции корня играют ключевую роль в определении направления его роста.

Работа выполнена в рамках базовой тематики РАН по разделу 64.2.

Список литературы

1. Fu Y. et al. How to establish a bioregenerative life support system for long-term crewed missions to the Moon or Mars // *Astrobiol.* 2016. V. 16. № 12. P. 925–936. DOI: 10.1089/ast.2016.1477.

2. Чучкин В.Г., Костецкий А.В., Головин В.Н. и др. Оценка целесообразности включения звена высших растений в замкнутые системы жизнеобеспечения // Проблемы создания биолого-технических систем жизнеобеспечения человека. 1975. С. 5–12.

Chuchkin V.G., Kostetskiy A.V., Golovin V.N. et al. Assessment of the feasibility of including a link of higher plants in closed life support systems // *Problems of creation of biological and technical systems of human life support.* 1975. P. 5–12.

3. Беркович Ю.А., Кривобок Н.М., Смолянина С.О., Ерохин А.Н. Космические оранжереи: настоящее и будущее. М., 2005.

Berkovich Yu.A., Krivobok N.M., Smolyanina S.O., Erokhin A.N. Space greenhouses: the present and the future. Moscow, 2005.

4. Baldwin K.L., Strohm A.K., Masson P.H. Gravity sensing and signal transduction in vascular plant primary roots // *Am. J. of Botany.* Jan. 2013. V. 100. № 1. P. 126–142. DOI: 10.3732/ajb.1200318.

5. Van Gelderen K., Kang C., Paalman R. et al. Far-red light detection in the shoot regulates lateral root development through the HY5 transcription factor // *The Plant Cell.* Jan. 2018. V. 30. № 1. P. 101–116. DOI: 10.1105/tpc.17.00771.

6. Geisler M., Wang B., Zhu J. Auxin transport during root gravitropism: transporters and techniques // *Plant Biol.* Jan. 2014. V. 16. P. 50–57. DOI: 10.1111/plb.12030.

7. Kimura T. et al. Asymmetric auxin distribution is not required to establish root phototropism in *Arabidopsis* // *Plant and Cell Physiol.* Apr. 2018. V. 59. № 4. P. 828–840. DOI: 10.1093/pcp/pcy018.

8. Perbal G., Lefranc A., Jeune B., Driss-Ecole D. Mechanotransduction in root gravity sensing cells // *Physiologia Plantarum.* Feb. 2004. V. 120. № 2. P. 303–311. DOI: 10.1111/j.0031-9317.2004.0233.x.

9. Меркис А.И. Геотропическая реакция растений. 1973.

Merkis A.I. Geotropic reaction of plants. 1973.

10. Villacampa A., Sora L., Herranz R. et al. Analysis of graviresponse and biological effects of vertical and horizontal clinorotation in *Arabidopsis thaliana* root tip // *Plants.* Apr. 2021. V. 10. № 4. DOI: 10.3390/plants10040734.

11. Sabatini S. et al. An auxin-dependent distal organizer of pattern and polarity in the *Arabidopsis* root // *Cell.* Nov. 1999. V. 99. № 5. P. 463–472. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81535-4.

12. Беляк А.М., Бибилова Т.Н., Кривобок А.С., Никитин В.Б. Валидация двумерного клиностата, моделирующего условия невесомости для корневой системы *Arabidopsis thaliana* // XLVI Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П. Королёва

и других выдающихся отечественных ученых – пионеров освоения космического пространства. 2022. С. 240–247.

Belyak A.M., Bibikova T.N., Krivobok A.S., Nikitin V.B. Validation of a two-dimensional clinostat modeling simulated weightless environment for the Arabidopsis thaliana root system // XLV Academic space conference, dedicated to the memory of academician S.P. Korolev and other outstanding national scientists – pioneers of space exploration. 2022. P. 240–247.

13. Нечитайло Г.С., Машинский А.Л., Панова С.А. Биологические исследования на орбитальных станциях «Салют». М., 1984.

Nechitaylo G.S., Mashinsky A.L., Panova S.A. Biological research at the Salyut orbital stations. Moscow, 1984.

14. Lorenzi G., Perbal G. Root growth and statocyte polarity in lentil seedling roots grown in microgravity or on a slowly rotating clinostat // Physiologia Plantarum. Apr. 1990. V. 78. № 4. P. 532–537. DOI: 10.1111/j.1399-3054.1990.tb05238.x.

15. Oliva M., Dunand C. Waving and skewing: how gravity and the surface of growth media affect root development in Arabidopsis // New Phytologist. Oct. 2007. V. 176. № 1. P. 37–43. DOI: 10.1111/j.1469-8137.2007.02184.x.

16. Muthert L.W.F., Izzo L.G., van Zanten M., Aronne G. Root tropisms: investigations on earth and in space to unravel plant growth direction // Front. in Plant Sci. Feb. 2020. V. 10. DOI: 10.3389/fpls.2019.01807.

17. Izzo L.G. et al. Interaction of gravitropism and phototropism in roots of Brassica oleracea // Environ. and Experim. Botany. Jan. 2022. V. 193. e104700. DOI: 10.1016/j.envexpbot.2021.104700.

18. Vandenbrink J.P., Herranz R., Medina F.J. et al. A novel blue-light phototropic response is revealed in roots of Arabidopsis thaliana in microgravity // Planta. Dec. 2016. V. 244. № 6. P. 1201–1215. DOI: 10.1007/s00425-016-2581-8.

Поступила 30.06.2022

DETERMINATION OF THE EFFECT OF DIRECTED LIGHTING BY BLUE LIGHT-EMITTING DIODES ON GROWTH OF TAP ROOTS OF ARABIDOPSIS THALIANA SEEDLINGS DURING SLOW 2D-CLINOSTAT ROTATION

Belyak A.M.¹, Shilovich A.A.², Krivobok A.S.¹, Nikitin V.B.¹, Bibikova T.N.^{1,3}

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

²Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow

³Lomonosov Moscow State University

The paper presents the results of experiments with 48-hour horizontal and vertical clinostatting of 5-day old Arabidopsis thaliana seedlings in 2 types of lighting, i.e. white light (4000 cd) and lateral blue light (450 nm). The experiments were performed in a clinostat designed to install Petri dishes with juvenile Arabidopsis thaliana in the horizontal and rotate it about the horizontal axis at a speed of 1 rev/min. Angular bend of the main root (MR) was measured as it elongated.

It was demonstrated that, on the average, vertical clinostatting in white light caused a more significant MR departure from the apical-basis axis than the horizontal clinostatting. The proposed space experiments with Arabidopsis seedlings and laboratory controls will require extensive preliminary studies of the effects of specific light spectra and directions, and crop orientation. In blue light, there was no difference in the MR departure due to the seedlings placement in the clinostat; however, more than 75 % of the seedlings tended to bend away from the light source.

Directed blue lighting in a 2D-clinostat can be an approach to root system orientation based on the negative phototropism.

Key words: gravity response, gravireception, gravitropism, clinostat.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2022. V. 56. № 6. P. 79–87.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». 2022. Т. 56. №№ 1–6

Обзоры

Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н., Озеров Д.С., Пахомова А.А., Лашуков П.В. Токсикологические проблемы влияния лунной пыли на биологические объекты, № 5 (29)

Бубеев Ю.А., Усов В.М., Поляков А.В., Михайлюк М.В. Имитационное моделирование с помощью виртуального окружения режимов управления летающими аппаратами на лунной станции для изучения операторской деятельности в изоляционных экспериментах, № 5 (14)

Гавришин А.И., Иванов И.В. Факторы потенциальной опасности микроэлементного состава реголита для здоровья будущих колонистов на Луне, № 1 (14)

Гайнуллина Д.К., Швецова А.А., Тарасова О.С. Механизмы влияния ацидоза на тонус кровеносных сосудов, № 5 (38)

Гущин В.И., Рюмин О.О., Карпова О.И., Розанов И.А., Швед Д.М., Юсупова А.К. Перспективы психологической поддержки в межпланетных экспедициях, № 5 (5)

Ильин Л.А., Васин М.В., Ушаков И.Б. Переносимость препарата Б-190 (индралина), влияние на элементы профессиональной деятельности летчиков и их устойчивость к экстремальным факторам полета, № 4 (27)

Капустина Е.А., Титов Е.А., Новиков М.А. Генотоксичность металлосодержащих наночастиц, № 1 (26)

Константинова Н.А. Загрязнение вод как фактор экологической медицины, № 6 (16)

Митрикас В.Г. Эффективные дозы российских участников основных экспедиций на МКС, № 4 (21)

Немировская Т.Л., Шарло К.А. Регуляция кальциевого обмена в скелетных мышцах при их функциональной разгрузке, № 1 (5)

Самойленко Т.В., Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Атякшин Д.А. Гладкая мышечная ткань – перспективная мишень трансляционных исследований в космической биомедицине, № 6 (5)

Шафиркин А.В., Васин А.Л., Татаркин С.В. 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, № 4 (5)

Яснецов Вик.В., Каурова Д.Е. Применение в экстремальных условиях лекарственных средств на основе никотиновой кислоты и ее производных, № 4 (35)

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Альхаддур А., Машкина Е.В. Влияние фитохимических экстрактов на экспрессию генов *NFE2L2*, *JUN*, *SOD1* в клетках человека, № 3 (40)

Баранов В.М., Катунцев В.П., Тарасенков Г.Г., Худякова Е.П., Седелкова В.А., Алферова И.В., Шушунова Т.Г. Изучение активности центрального дыхательного механизма в условиях длительного космического полета, № 3 (5)

Белова С.П., Зарипова К.А., Шарло К.А., Шенкман Б.С., Немировская Т.Л. Роль АМФ-активируемой протеинкиназы в регуляции кальций-зависимого и убиквитин-протеасомного сигнальных путей при функциональной разгрузке мышц, № 5 (65)

Белова С.П., Тыганов С.А., Шенкман Б.С. Изменения механических свойств и миозинового фенотипа постуральной и локомоторной мышц после 21-суточного ограничения подвижности, № 4 (70)

Беляк А.М., Шилович А.А., Кривобок А.С., Никитин В.Б., Бибилова Т.Н. Оценка влияния направленного освещения синими светодиодами на рост главных корней проростков *Arabidopsis thaliana* при медленном вращении на 2D клиноstate, № 6 (79)

Беркович Ю.А., Шалопанова О.А., Буряк А.А. Оптимизация системы освещения растений, обеспечивающей стабилизацию концентрации кислорода в газовой среде в модели БТСЖО с экипажем, № 5 (102)

Бубеев Ю.А., Усов В.М., Крючков Б.И., Обознов А.А., Михайлюк М.В., Желонкин В.И. Виртуальное прототипирование «слепой посадки» аппаратов вертолетного типа для изучения принятия космонавтами решения о посадке лунного модуля в ручном режиме, № 1 (32)

Бурмистров В.И., Иванов И.В., Маткевич Е.И., Праскурничий Е.А. Оценка значимости факторов аварийности беспилотных летательных аппаратов – выбор направлений анализа, № 2 (73)

Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Бетц К.В. Эпидемиологическое исследование по анализу смертности пилотов воздушных судов гражданской авиации в Российской Федерации, № 4 (83)

Бычкова Т.М., Никитенко О.В., Утина Д.М., Иванов А.А. Влияние длительного фракционированного γ -облучения на продолжительность жизни мышей, № 4 (77)

Вильчинская Н.А., Рожков С.В., Комарова М.Ю., Дмитриева Р.И., Шенкман Б.С. Влияние моделируемой гравитационной разгрузки на состояние сателлитных клеток камбаловидной мышцы, № (2) 20

Власова Д.Д., Садова А.А., Галина В.С., Германов Н.С., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Кутько О.В., Шульгина С.М., Орлова К.Д., Шмаров В.А., Лысенко Е.А., Пономарёв С.А. Влияние 21-суточной «сухой» иммерсии на экспрессию генов врожденного иммунитета, ассоциированных с сигнальными путями Toll-подобных рецепторов, № (2) 11

Вовкодав В.С. Показатели профессионального риска нарушения здоровья у специалистов авиационного персонала государственной авиации по данным врачебно-лётной экспертизы, № 6 (51)

Голубкова М.А., Огнева И.В. Влияние моделируемой микрогравитации на содержание мРНК генов, кодирующих цитоскелетные белки, и ацетилирование гистонов в яичниках *Drosophila melanogaster*, № 1 (68)

Гущин В.И., Суполкина Н.С., Швед Д.М., Юсупова А.К., Чекалина А.И., Котов О.В. Применение контент-анализа для исследования общения космонавтов со специалистами ЦУП при различном уровне полетной нагрузки, № 3 (12)

Дешевая Е.А., Гусаров М.В., Тверской В.А. Морфология и антимикробные свойства композиций поливинилбутирала и этиленпропиленового каучука с ароматическими спиртами, № 3 (54)

Зацепилин А.В., Хоменко М.Н., Филатов В.Н., Чистов С.Д., Симухин В.В., Кисляков Ю.Ю. Психфизиологические особенности выполнения полетов в режиме сверхманевренности, № 2 (39)

Иванов И.В., Миланин А.А., Желтый О.П., Стась Ю.В. Эмоционально-стрессовая медико-психологическая коррекция с гипервентиляционной нагрузкой: оценка клинических эффектов и показаний к проведению у летного состава и комбатантов, № 2 (54)

Ильин В.К., Комиссарова Д.В., Афонин Б.В., Усанова Н.А., Морозова Ю.А., Муравьева В.В., Байрамова Г.Р., Припутневич Т.В. Влияние приема пробиотиков в составе напитка брожения на микрофлору кишечника, слизистые оболочки и состояние желудочно-кишечного тракта человека, № 3 (47)

Ильин В.К., Комиссарова Д.В., Усанова Н.А., Морозова Ю.А., Старкова Л.В., Хижняк С.В. Исследования микрофлоры профессиональных испытателей и волонтеров в длительных гермокамерных экспериментах, № 1 (62)

Ильин В.К., Старкова Л.В. Особенности микробного статуса водолазов-глубоководников, № 6 (37)

Ильин Е.А., Ларина И.М., Носовский А.М. Состояние адренокортикальной и симпато-адреналовой систем, а также субстратов энергетического обмена в крови у человека при годовом пребывании в условиях гипобарической гипоксии, гипокинезии и изоляции, № 1 (47)

Иорданишвили А.К. Парафункции жевательных мышц у летного состава: встречаемость и патогенез (клинико-экспериментальное исследование), № 5 (96)

Климарев С.И., Синяк Ю.Е., Канатова Г.В. Исследование стерилизующего воздействия СВЧ-энергии на конденсат атмосферной влаги, № 3 (61)

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. Влияние 21-суточной антиортостатической гипокинезии на систему гемостаза здорового человека, № 4 (59)

Кудрявцева Н.С., Сорокин А.Е. Предварительный многокритериальный анализ структуры физико-химической системы жизнеобеспечения космического аппарата для полета в дальний космос, № 4 (95)

Кузьменко Н.В., Рубанова Н.С., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Адаптивные способности сердечно-сосудистой системы нормотензивных крыс разного возраста при колебаниях температуры воздуха и атмосферного давления, № 3 (25)

Курданова М.Х., Бесланев И.А., Курданова М.Х., Батырбекова Л.М., Курданов Х.А. Взаимосвязи показателей биоэлектрической активности головного мозга, вегетативной регуляции ритма сердца и гемодинамики у больных артериальной гипертензией жителей среднегорья, № 3 (33)

Лебедева-Георгиевская К.Б., Перевезенцев А.А., Кузнецова О.С., Кудрин В.С., Митрофанова О.В., Масанова А.А., Штемберг А.С. Молекулярные, нейрофизиологические и интегративные эффекты комбинированного воздействия антиортостатического вывешивания и ионизирующих излучений у крыс, № 2 (30)

Лишневский А.Э., Иванова О.А., Иноземцев К.О., 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 радиационных нагрузок и коэффициента качества ионизирующего космического излучения в служебном модуле МКС с использованием научной аппаратуры «Тритель», № 4 (89)

Лучицкая Е.С., Фунтова И.И. Возможности оценки силовых и энергетических характеристик сердечной мышцы в условиях невесомости методом баллистокардиографии, № 5 (60)

Малютин Е.В., Сиксин В.В., Щеголев И.Ю. Исследование полимерных материалов, модифицированных карбидом бора В4С, для радиационной защиты, № 1 (86)

Моисеев Ю.Б., Ковальчук И.А., Рыбникова М.Н., Ремизов Ю.И. Антропометрические характеристики девушек-курсантов летного училища, № 6 (60)

Николаев В.П. Режим подъема водолазов на поверхность после длительного погружения на гелиокислородной смеси на глубину 500 м, № 3 (19)

Осипова П.Д., Карпов Д.С., Домашин А.И., Поляков Н.Б., Соловьев А.И., Зубашева М.В., Жуховицкий В.Г., Поддубко С.В. Молекулярные механизмы сверхустойчивости штамма *Bacillus pumilus* 25 к антибиотикам и окислительному стрессу, № 6 (70)

Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Каширина Д.Н., Чеботок А.Н., Кононихин А.С., Бржозовский А.Г., Ларина И.М., Ильин Е.А., Орлов О.И. Характеристика белкового состава крови здорового человека во время годичного пребывания на антарктической станции «Восток», № 6 (31)

Писаренко Ю.Э., Чулаевский А.О., Рыбникова М.Н. Современный подход к совершенствованию системы профессионального психологического отбора военных летчиков-испытателей, № 2 (46)

Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Потенциал к дифференцировке мезенхимальных стромальных клеток при репликативном старении, № 4 (64)

Рожков С.В., Шарло К.А., Шенкман Б.С., Мирзоев Т.М. Вклад mTORC1 и GSK-3 в регуляцию биогенеза рибосом в постуральной мышце крысы в условиях моделируемой микрогравитации, № 4 (44)

Розанов И.А., Кузнецова П.Г., Савинкина А.О., Швед Д.М., Рюмин О.О., Томиловская Е.С., Гуцин В.И. Психологическая поддержка на основе виртуальной реальности в эксперименте с трехсуточной «сухой» иммерсией, № 1 (55)

Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Капустина В.В., Попова Е.В., Кутник И.В. Особенности образования микробных сообществ пробиотическими лактобактериями *Lactobacillus plantarum* 8ра-3 на различных носителях в условиях космического полета, № 5 (85)

Рюмин О.О., Войтенко А.М. Организаторские профессионально важные качества командира экипажа межпланетной экспедиции: структура, оценка, развитие, № 2 (5)

Савин С.Н., Войтулевич Л.В., Гришин А.П., Киреев К.С. Анализ результатов медицинского отбора кандидатов в космонавты 2019–2020 гг., № 5 (46)

Скедина М.А., Ковалева А.А., Потапов М.Г. Возможность применения комплексного метода экспресс-оценки функционального состояния центральной нервной системы у космонавтов, № 5 (51)

Солдатов С.К., Драган С.П., Богомолов А.В., Пирожков М.В., Скрябин С.Ю., Городенко О.В., Синельников И.А. Гигиенические аспекты шума, генерируемого аэродромным оборудованием, № 2 (85)

Сухотерин А.Ф., Пашенко П.С., Шаповалов П.А. Структурные преобразования в дорсальном вагусном комплексе после острого и хронического воздействия гравитационных перегрузок, № 5 (77)

Счастливец Д.В., Котровская Т.И., Колотева М.И., Глебова Т.М. Динамика биопотенциалов головного мозга у добровольцев при моделировании перегрузок на центрифуге короткого радиуса в направлении «голова-таз» (+G_z), № 4 (53)

Типисова Е.В., Аликина В.А., Молодовская И.Н., Елфимова А.Э., Зябишева В.Н. Соотношение уровней дофамина, тиреоидных и антиспермальных антител у жителей Европейского и Азиатского Севера, № 6 (43)

Филатов В.Н., Шишов А.А., Дворников М.В., Шишкин А.Н., Рыжов Д.И., Никифоров Д.А. Барокамерные подъемы как метод психофизиологической подготовки лиц опасных профессий, выполняющих задачи в условиях выраженных степеней гипоксии, № 2 (64)

Харин С.А., Дешева Е.А., Фиалкина С.В., Гуридов А.А., Полянская А.Б., Дымова А.А., Осипова П.Д., Поддубко С.В. Исследование чувствительности «земных» и «космических» штаммов *Bacillus licheniformis* к экстремальным факторам космического полета, № 1 (76)

Шошина И.И., Котова Д.А., Зеленская И.С., Ляпунов С.И., Ляпунов И.С., Бекренева М.П., Томиловская Е.С. Контрастная чувствительность и микродвижения глаз в модельном эксперименте по изучению влияния изменений гравитации на зрительное восприятие, № 6 (23)

Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Вестибулопротекторное действие новых производных никотиновой кислоты, № 6 (66)

Методики

Бубеев Ю.А., Потапов А.В., Иванов А.В. Методические особенности применения инертного газа ксенона с целью коррекции стрессорных расстройств у лиц опасных профессий, № 3 (66)

Иванов А.В., Квасовец С.В., Бубеев Ю.А. Комплексное нейрокognитивное тестирование в телемониторинге функционального состояния, № 3 (71)

Матюшев Т.В., Дворников М.В., Рыженков С.П., Максимова И.Д., Рыбина А.С., Малышев А.Д., Носков Р.Г. Теоретическая оценка переносимости декомпрессии человеком в разгерметизированной гермокабине, № 2 (90)

Хроника и информация

Баранов В.М., Белаковский М.С. К 100-летию со дня рождения Генина Абрама Моисеевича, № 2 (98)

Галичий В.А., Степанова С.И. К.Э. Циолковский и А.Л. Чижевский – пионеры и энтузиасты космобиологических исследований, № 1 (107)

Орлов О.И., Баранов В.М. К 75-летию Марка Самуиловича Белаковского, № 1 (117)

Орлов О.И., Белаковский М.С., Левинских М.А., Куссмауль А.Р., Лекай Л.Л., Волошин О.В., Сахарова А.Б. Опыт просветительской деятельности и популяризации достижений отечественной космической биологии и медицины в ГНЦ РФ – ИМБП РАН, № 1 (93)

Памяти Стрельцова Владимира Владимировича – одного из основоположников авиационной медицины, № 2 (103)

Правила для авторов, № 1 (121)

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Apáthy I., № 4 (89)
 Csoke A., № 4 (89)
 Deme S., № 4 (89)
 Hirn A., № 4 (89)
 Pazmandi T., № 4 (89)
 Szanto P., № 4 (89)
 Zabori B., № 4 (89)
 Аликина В.А., № 6 (43)
 Алферова И.В., № 3 (5)
 Альхаддур А., № 3 (40)
 Антакова Л.Н., № 6 (5)
 Антропова Е.Н., № 2 (11)
 Атякшин Д.А., № 6 (5)
 Афонин Б.В., № 3 (47)
 Байрамова Г.Р., № 3 (47)
 Баранов В.М., № 1 (117), № 2 (98), № 3 (5)
 Баранцева М.Ю., № 5 (29)
 Батырбекова Л.М., № 3 (33)
 Бекренева М.П., № 6 (23)
 Белаковский М.С., № 1 (93), № 2 (98)
 Белова С.П., № 4 (70), № 5 (65)
 Беляк А.М., № 6 (79)
 Беркович Ю.А., № 5 (102)
 Беспланеев И.А., № 3 (33)
 Бетц К.В., № 4 (83)
 Бибикова Т.Н., № 6 (79)
 Богомоллов А.В., № 2 (85)
 Бржозовский А.Г., № 6 (31)
 Бубеев Ю.А., № 1 (32), № 3 (66), № 3 (71), № 5 (14)
 Буравкова Л.Б., № 4 (64)
 Бурмистров В.И., № 2 (73)
 Буряк А.А., № 5 (102)
 Бухтияров И.В., № 4 (83)
 Бычкова Т.М., № 4 (77)
 Васин А.Л., № 4 (5)
 Васин М.В., № 4 (27)
 Вильчинская Н.А., № 2 (20)
 Власова Д.Д., № 2 (11)
 Вовкодав В.С., № 6 (51)
 Войтенко А.М., № 2 (5)
 Войтулевич Л.В., № 5 (46)
 Волошин О.В., № 1 (93)
 Воронцов А.Л., № 4 (59)
 Вострикова Л.В., № 4 (59)
 Гавришин А.И., № 1 (14)
 Гайнуллина Д.К., № 5 (38)
 Галина В.С., № 2 (11)
 Галичий В.А., № 1 (107)
 Германов Н.С., № 2 (11)
 Глебова Т.М., № 4 (53)
 Голубкова М.А., № 1 (68)
 Гончарова А.Г., № 6 (31)
 Городенко О.В., № 2 (85)
 Гришин А.П., № 5 (46)
 Гуридов А.А., № 1 (76)
 Гусаров М.В., № 3 (54)
 Гушин В.И., № 1 (55), № 3 (12), № 5 (5)
 Дворников М.В., № 2 (64), № 2 (90)
 Дешева Е.А., № 1 (76), № 3 (54)
 Дмитриева Р.И., № 2 (20)
 Домашин А.И., № 6 (70)
 Драган С.П., № 2 (85)
 Дымова А.А., № 1 (76)
 Елфимова А.Э., № 6 (43)
 Желонкин В.И., № 1 (32)
 Желтый О.П., № 2 (54)
 Журавлева О.А., № 4 (59)
 Журавлева Т.В., № 4 (59)
 Жуховицкий В.Г., № 6 (70)
 Заболотская И.В., № 4 (59)
 Зарипова К.А., № 5 (65)
 Зацепилин А.В., № 2 (39)
 Зеленская И.С., № 6 (23)
 Зибарев Е.В., № 4 (83)
 Зубашева М.В., № 6 (70)
 Зябишева В.Н., № 6 (43)
 Иванов А.А., № 4 (77)
 Иванов А.В., № 3 (66), № 3 (71)
 Иванов И.В., № 1 (14), № 2 (54), № 2 (73)
 Иванов Ю.В., № 6 (66)
 Иванова О.А., № 4 (89)
 Ильин В.К., № 1 (62), № 3 (47), № 6 (37)
 Ильин Е.А., № 1 (47), № 6 (31)
 Ильин Л.А., № 4 (27)
 Иноземцев К.О., № 4 (89)
 Иорданишвили А.К., № 5 (96)
 Канатова Г.В., № 3 (61)
 Капустина В.В., № 5 (85)
 Капустина Е.А., № 1 (26)
 Карпов Д.С., № 6 (70)
 Карпова О.И., № 5 (5)
 Карсанова С.К., № 6 (66)
 Карташов Д.А., № 4 (89)
 Карцев И.С., № 4 (89)
 Катунцев В.П., № 3 (5)
 Каурова Д.Е., № 4 (35)
 Каширина Д.Н., № 6 (31)
 Квасовец С.В., № 3 (71)
 Киреев К.С., № 5 (46)
 Кисляков Ю.Ю., № 2 (39)
 Климарев С.И., № 3 (61)
 Ковалева А.А., № 5 (51)
 Ковальчук И.А., № 6 (60)
 Колотева М.И., № 4 (53)
 Комарова М.Ю., № 2 (20)
 Комиссарова Д.В., № 1 (62), № 3 (47)
 Кононихин А.С., № 6 (31)
 Константинова Н.А., № 6 (16)
 Котов О.В., № 3 (12)
 Котова Д.А., № 6 (23)
 Котровская Т.И., № 4 (53)
 Кочергин А.Ю., № 4 (59)

- Кривобок А.С., № 6 (79)
 Крючков Б.И., № 1 (32)
 Кудрин В.С., № 2 (30)
 Кудрявцева Н.С., № 4 (95)
 Кузичкин Д.С., № 4 (59)
 Кузнецова О.С., № 2 (30)
 Кузнецова П.Г., № 1 (55)
 Кузьменко Н.В., № 3 (25)
 Курданов Х.А., № 3 (33)
 Курданова М.Х., № 3 (33)
 Куссмауль А.Р., № 1 (93)
 Кутник И.В., № 5 (85)
 Кутько О.В., № 2 (11)
 Ларина И.М., № 1 (47), № 6 (31)
 Лашуков П.В., № 5 (29)
 Лебедева-Георгиевская К.Б., № 2 (30)
 Левинских М.А., № 1 (93)
 Лекай Л.Л., № 1 (93)
 Лишневецкий А.Э., № 4 (89)
 Лучицкая Е.С., № 5 (60)
 Лысенко Е.А., № 2 (11)
 Ляпунов И.С., № 6 (23)
 Ляпунов С.И., № 6 (23)
 Максимова И.Д., № 2 (90)
 Малышев А.Д., № 2 (90)
 Малютин Е.В., № 1 (86)
 Маркин А.А., № 4 (59)
 Масанова А.А., № 2 (30)
 Маткевич Е.И., № 2 (73)
 Матюшев Т.В., № 2 (90)
 Машкина Е.В., № 3 (40)
 Миланин А.А., № 2 (54)
 Мирзоев Т.М., № 4 (44)
 Митрикас В.Г., № 4 (21)
 Митрофанова О.В., № 2 (30)
 Михайлюк М.В., № 1 (32), № 5 (14)
 Моисеев Ю.Б., № 6 (60)
 Молодовская И.Н., № 6 (43)
 Морозова Ю.А., № 1 (62), № 3 (47)
 Муравьева В.В., № 3 (47)
 Мухамедиева Л.Н., № 5 (29)
 Немировская Т.Л., № 1 (5), № 5 (65)
 Никитенко О.В., № 4 (77)
 Никитин В.Б., № 6 (79)
 Никифоров Д.А., № 2 (64)
 Николаев В.П., № 3 (19)
 Новиков М.А., № 1 (26)
 Носков Р.Г., № 2 (90)
 Носовский А.М., № 1 (47)
 Обознов А.А., № 1 (32)
 Огнева И.В., № 1 (68)
 Озеров Д.С., № 5 (29)
 Орлов О.И., № 1 (93), № 1 (117), № 6 (31)
 Орлова К.Д., № 2 (11)
 Орлова О.Г., № 5 (85)
 Осипова П.Д., № 1 (76), № 6 (70)
 Пастушкова Л.Х., № 6 (31)
 Пахомова А.А., № 5 (29)
 Пащенко П.С., № 5 (77)
 Перевезенцев А.А., № 2 (30)
 Пирожков М.В., № 2 (85)
 Писаренко Ю.Э., № 2 (46)
 Плисс М.Г., № 3 (25)
 Поддубко С.В., № 1 (76), № 6 (70)
 Поляков А.В., № 5 (14)
 Поляков Н.Б., № 6 (70)
 Полянская А.Б., № 1 (76)
 Пономарёв С.А., № 2 (11)
 Попова Е.В., № 5 (85)
 Потапов А.В., № 3 (66)
 Потапов М.Г., № 5 (51)
 Праскурничий Е.А., № 2 (73)
 Припутневич Т.В., № 3 (47)
 Ратушный А.Ю., № 4 (64)
 Ремизов Ю.И., № 6 (60)
 Рожков С.В., № 2 (20), № 4 (44)
 Розанов И.А., № 1 (55), № 5 (5)
 Рубанова Н.С., № 3 (25)
 Рыбальченко О.В., № 5 (85)
 Рыбина А.С., № 2 (90)
 Рыбникова М.Н., № 2 (46), № 6 (60)
 Рыженков С.П., № 2 (90)
 Рыжов Д.И., № 2 (64)
 Рыкова М.П., № 2 (11)
 Рюмин О.О., № 1 (55), № 2 (5), № 5 (5)
 Савин С.Н., № 5 (46)
 Савинкина А.О., № 1 (55)
 Садова А.А., № 2 (11)
 Самойленко Т.В., № 6 (5)
 Сахарова А.Б., № 1 (93)
 Седелкова В.А., № 3 (5)
 Сиксин В.В., № 1 (86)
 Симухин В.В., № 2 (39)
 Синельников И.А., № 2 (85)
 Синяк Ю.Е., № 3 (61)
 Скедина М.А., № 5 (51)
 Скрябин С.Ю., № 2 (85)
 Смирнова Т.А., № 4 (59)
 Солдатов С.К., № 2 (85)
 Соловьев А.И., № 6 (70)
 Сорокин А.Е., № 4 (95)
 Старкова Л.В., № 1 (62), № 6 (37)
 Стась Ю.В., № 2 (54)
 Степанова С.И., № 1 (107)
 Суполкина Н.С., № 3 (12)
 Сухотерин А.Ф., № 5 (77)
 Счастливец Д.В., № 4 (53)
 Тарасенков Г.Г., № 3 (5)
 Тарасова О.С., № 5 (38)
 Татаркин С.В., № 4 (5)
 Тверской В.А., № 3 (54)
 Типисова Е.В., № 6 (43)
 Титов Е.А., № 1 (26)
 Толочек Р.В., № 4 (89)

Томиловская Е.С., № 1 (55), № 6 (23)
Тыганов С.А., № 4 (70)
Усанова Н.А., № 1 (62), № 3 (47)
Усов В.М., № 1 (32), № 5 (14)
Утина Д.М., № 4 (77)
Ушаков И.Б., № 4 (27)
Фиалкина С.В., № 1 (76)
Филатов В.Н., № 2 (39), № 2 (64)
Фунтова И.И., № 5 (60)
Харин С.А., № 1 (76)
Хижняк С.В., № 1 (62)
Хоменко М.Н., № 2 (39)
Худякова Е.П., № 3 (5)
Цырлин В.А., № 3 (25)
Чеботок А.Н., № 6 (31)
Чекалина А.И., № 3 (12)
Чистов С.Д., № 2 (39)
Чулаевский А.О., № 2 (46)
Шалопанова О.А., № 5 (102)
Шаповалов П.А., № 5 (77)
Шарло К.А., № 1 (5), № 4 (44), № 5 (65)
Шафиркин А.В., № 4 (5)
Швед Д.М., № 1 (55), № 3 (12), № 5 (5)
Швецова А.А., № 5 (38)
Шенкман Б.С., № 2 (20), № 4 (44), № 4 (70), № 5 (65)
Шилович А.А., № 6 (79)
Шишкин А.Н., № 2 (64)
Шишкина В.В., № 6 (5)
Шишов А.А., № 2 (64)
Шмаров В.А., № 2 (11)
Шошина И.И., № 6 (23)
Штемберг А.С., № 2 (30)
Шульгина С.М., № 2 (11)
Шуршаков В.А., № 4 (89)
Шушунова Т.Г., № 3 (5)
Щеголев И.Ю., № 1 (86)
Юсупова А.К., № 3 (12), № 5 (5)
Яснецов В.В., № 6 (66)
Яснецов Вик.В., № 4 (35), № 6 (66)

Редколлегия журнала сердечно поздравляет
с юбилейными датами сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН:

Митрикаса Виктора Георгиевича

Михайловскую Анну Никитичну

Моисиенко Дмитрия Георгиевича

Морозову Елену Николаевну

Носовского Андрея Максимовича

Полякова Михаила Васильевича

Рюмина Олега Олеговича

Смолянину Светлану Олеговну

Чиркова Алексея Федоровича

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!