

# **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

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

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**

Благинин А.А., д.м.н., д.психол.н., профессор

Гальченко В.Ф., д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН

Жданько И.М., д.м.н.

Островский М.А., д.б.н., профессор, академик РАН

Розанов А.Ю., д.г.-м.н., профессор, академик РАН

Рубин А.Б., д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН

Залуцкий И.В., д.б.н., профессор, член-корреспондент НАНБ (Беларусь)

Крышталь О.А., д.б.н., профессор, академик НАНУ (Украина)

Макашев Е.К., д.б.н., профессор, член-корреспондент АНРК (Казахстан)

Gerzer R., M.D., Ph.D., professor (Germany)

Gharib C., Ph.D., professor (France)

Yinghui Li, M.D., Ph.D., professor (China)

## **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, 2024  
© State Research Center RF – Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, 2024

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

**Метаданные статей, опубликованных в журнале, размещены на сайте журнала [journal.imbp.ru](http://journal.imbp.ru)  
Полные тексты статей доступны в базе данных РИНЦ ([www.elibrary.ru](http://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. 7б, метро «Полежаевская»,  
Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН  
Редакция: тел.: 8 (499) 195-68-74, факс: 8 (499) 195-22-53, эл. почта: [library@imbp.ru](mailto:library@imbp.ru)  
Секретарь: Муромцева Т.С., тел.: 8 (499) 195-65-12, эл. почта: [arhiv@imbp.ru](mailto:arhiv@imbp.ru)

Сдано в набор 05.08.2024  
Подписано в печать 13.08.2024  
Формат 60 × 84 1/8  
Гарнитура Tahoma  
Печать офсетная  
Усл. печ. л. 11,63  
Тираж 130 экз  
Заказ № 170

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

## Содержание

## Contents

### Обзоры

### Reviews

Галанин И.В., Нарышкин А.Г., Скоромец Т.А., Sarkisian A.M., Orlov I.A. Коннектом и микроГравитация

### Экспериментальные и общетеоретические исследования

Дешевая Е.А., Хамидуллина Н.М., Фиалкина С.В., Захаренко Д.В., Устинов С.Н., Орлов О.И., Сычев В.Н. Современные тенденции выполнения требований планетарной защиты при создании космических аппаратов для поиска возможных форм жизни на Марсе

Серова А.В., Журавлева О.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Маркин А.А. Морфофункциональное состояние эритроцитов у космонавтов после полетов различной продолжительности на Международной космической станции

Худякова Е.П., Шпаков А.В., Тарасенков Г.Г., Седелкова В.А., Герасимова Ю.И., Горбачев В.П. Влияние физических тренировок на качество операторской деятельности и функциональное состояние оператора в условиях моделированной лунной гравитации

Семенов Ю.С. Дыхание и газообмен человека при дыхании с дополнительным отрицательным давлением во время вдоха

Вильчинская Н.А., Сергеева К.В., Тыганов С.А., Шенкман Б.С., Мирзоев Т.М. Роль механоактивируемых каналов в регуляции анаболических маркеров при пассивном растяжении изолированной постуральной мышцы крысы

Ратушный А.Ю. Морфофункциональные свойства мезенхимальных стромальных клеток при воздействии GDF11

Лапшина Т.А., Емельянов Ю.А., Баковец Д.В., Дудина Е.А., Благинина Е.А. Влияние предменструального синдрома на статическую мышечную выносливость нижних конечностей у женщин

5 Galanin I.V., Naryshkin A.G., Skoromets T.A., Sarkisian A.M., Orlov I.A. Connectome and microgravity

### Experimental and Theoretical Investigations

15 Deshevaya E.A., Khamidullina N.M., Fialkina S.V., Zakharenko D.V., Ustinov S.N., Orlov O.I., Sychev V.N. Modern trends in implementing the planetary protection requirements in the process of building spacecrafts for searching possible life forms on Mars

25 Serova A.V., Zhuravleva O.A., Rykova M.P., Antropova E.N., Markin A.A. Morphofunctional status of cosmonauts' erythrocytes after missions to the International space station of varying duration

32 Khudiakova E.P., Shpakov A.V., Tarasenkov G.G., Sedelkova V.A., Guerasimova Yu.I., Gorbachev V.P. Effect of physical training on the quality of operator performance and functional condition of the operator in a modeled lunar gravity

38 Semenov Yu.S. Respiration and gas exchange in humans breathing with an additional negative pressure during inspiration

44 Vilchinskaya N.A., Sergeeva K.V., Tyganov S.A., Shenkman B.S., Mirzoev T.M. Role of the mechanically activated channels in the regulation of anabolic markers in the isolated rat postural muscle in response to passive stretching

52 Ratushnyy A.Yu. Morphofunctional properties of mesenchymal stromal cells exposed to GDF11

58 Lapshina T.A., Emelianov Yu.A., Bakovets D.V., Dudina E.A., Blaguinina E.A. Effect of the premenstrual syndrome on static muscular endurance of female lower extremities

- Ильин В.К., Соловьёва З.О., Никоноров А.Г.,  
Носовский А.М., Рыкова М.П., Шеблаева А.С.,  
Гизингер О.А., Ловцевич С.М., Шеблаев М.В.,  
Краева Л.А. Изменения орального микробиоценоза под влиянием аутопробиотиков на основе *Streptococcus salivarius* в условиях гипобарии и холодового стресса**
- 66** *Ilyin V.K., Solovieva Z.O., Nikonorov A.G., Nosovsky A.M., Rykova M.P., Sheblaeva A.S., Guizinger O.A., Lovtsevich S.M., Sheblaev M.V., Kraeva L.A. Changes in oral microbiocenosis under the influence of auto-probiotics based on *Streptococcus salivarius* in the conditions of hypobaria and cold stress*
- Васендин Д.В., Усенко Г.А., Величко А.Я.,  
Величко Н.П., Колодин Д.Л., Изотова Т.А.  
Взаимосвязь между динамикой солнечной активности и содержанием щелочной фосфатазы и общей лактатдегидрогеназы в крови у больных артериальной гипертензией с различным психосоматическим статусом**
- 72** *Vasendin D.V., Usenko G.A., Velichko A.Ja., Velichko N.P., Kolodin D.L., Izotova T.A. Correlation between solar activity dynamics and blood levels of alkaline phosphatase and total lactate dehydrogenase in patients with hypertension and various psychosomatic status*
- Яснечев Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К.,  
Яснечев В.В. Исследование вестибулопротекторных свойств нового производного никотиновой кислоты и нового гетероциклического соединения**
- 80** *Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V. Investigation of the vestibuloprotective properties of a new nicotinic acid derivative and a new heterocyclic compound*
- Тихомирова Н.А., Ушакова С.А., Шихов В.Н.,  
Трифонов С.В., Анищенко О.В., Тихомиров А.А.  
Определение уровня светового насыщения производной деятельности пшеницы при выращивании на растворах с использованием минерализованных экзометаболитов человека применительно к БТСЖО**
- 84** *Tikhomirova N.A., Ushakova S.A., Shikhov V.N., Trifonov S.V., Anishchenko O.V., Tikhomirov A.A. Determination of the level of light saturation of the wheat productive activity during cultivation on solutions with the use of mineralized human exometabolites, as applied to HLSS*

## Хроника и информация

**Орлов О.И., Белаковский М.С. «Я ничего не знал об этих исследованиях... Для меня все было интересно»**

## Chronicle and Information

**93** *Orlov O.I., Belakovskiy M.S. «I knew nothing about these researches... Everything was interesting to me»*

## Некролог 98 Obituary

## ОБЗОРЫ

УДК 57.05.616-009

### КОННЕКТОМ И МИКРОГРАВИТАЦИЯ

**Галанин И.В.<sup>1</sup>, Нарышкин А.Г.<sup>1,3</sup>, Скоромец Т.А.<sup>2</sup>, Саркисян А.М.<sup>1</sup>, Орлов И.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева  
Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

E-mail: sarkisiana@internet.ru

В обзоре освещаются современные представления о некоторых особенностях формирования, развития и деятельности коннектома под влиянием гравитации. Подробно рассматривается роль и влияние нейроглии на процессы формирования и функционирования мозга как в норме, так и при различных заболеваниях. Обсуждается ведущая роль коннектома в функционировании головного мозга. Анализируется развитие и роль вестибулярной системы как одного из основных органов, воспринимающих гравитацию, а также ее влияние на формирование и функционирование коннектома. Описаны изменения, происходящие в коннектоме под влиянием микрогравитации.

Ключевые слова: коннектом, нейроглия, нейронные сети покоя, гравитация, вестибулярная система, микрогравитация.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 5–14.

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2024-58-4-5-14

Исследование сетевой организации мозга началось с гипотезы о том, что мозговые функции связаны не с отдельными участками мозга и их связями, а возникают из топологии сети нейронов в целом [1].

В начале исследований под коннектомом, понималась совокупность связей между нейронами всей нервной системы. Сам термин был предложен в 2005 г. для обозначения схемы нейронных связей [2].

По мере получения новых данных и развития учения о коннектоме это определение расширилось, но не претерпело существенных изменений. В одной из последних работ под коннектомом понимается полный набор соединений белого вещества между нервными популяциями [3].

Если подходить к этому определению формально, то необходимо учитывать энтеральную нервную систему (ЭНС), как составную часть коннектома. ЭНС – большая нейрональная сеть, насчитывающая более 200 млн различных взаимосвязанных

нейронов, рассеянных интрамурально по всем органам с максимальной концентрацией в области желудочно-кишечного тракта [4]. Она имеет прямые связи с головным мозгом (через симпатическую и парасимпатическую нервные системы). Таким образом, ЭНС, с одной стороны, оканчивается многочисленными волокнами возле клеток интрамуральных сплетений, с другой – поднимается в продолговатый мозг, далее ее связи прослеживаются в гипоталамусе и во всех отделах коры головного мозга, т. е. она выполняет в основном инteroцептивные функции [5]. В одной из последних экспериментальных работ был подтвержден как ретикулярный (сетевой) принцип структурной организации ЭНС, так и в целом концепция нейронных сетей. Характерной особенностью ЭНС является то, что связи между нейронами осуществляются асинаптически, с помощью сети дистантных синцитиальных анастомозов. Этот факт, в свою очередь требует разработки новых физиологических подходов и создания новых гипотез [4].

Считается, что связи между нейронами играют важную роль в их функциональных особенностях. У взрослого человека в головном мозге обнаружено более 100 типов нейронов, их среднее количество оценивается примерно в 100 млрд, а количество связей между ними (собственно коннектом) в 10 000 раз больше, т. е. каждый нейрон имеет примерно по 10 000 синапсов [6–8]. Эти сложные нейрональные сети с односторонними или reciprocalными связями между ними производят не только когнитивные, но и все основные психические процессы. Основой коннектома является высокоорганизованная цитоархитектоника мозга, которая определяется несколькими нижележащими сетевыми уровнями. Так, функционирование сетевых уровней зависит от клеточного уровня [9], деятельность которого определяется молекулярным уровнем. Считается, что в основе синаптической

пластичности лежат изменения в молекулярном уровне. Наиболее часто используемые молекулярные системы формируются в глобальные мозговые молекулярные сети. Дополнительная сложность в понимании формирования и взаимовлияния этих сетей на всех уровнях объясняется тем, что между составляющими одного уровня и между разными уровнями постоянно возникают многочисленные реципрокные связи. Этим обеспечивается гибкая регуляция (нейропластичность) как всех компонентов, так и мозга в целом.

Нейропластичность является основой функционирования мозга, и ее формируют процессы, протекающие на всех уровнях. При этом практически невозможно отделить механизмы пластичности, специфичные для нормы, от механизмов, задействованных в развитии различных патологических состояний [10]. Современным доминирующим постулатом когнитивной нейробиологии является положение о том, что головной мозг функционирует как обширная взаимосвязанная гиперсеть [11, 12]. Одна из сложностей в изучении коннектома связана с особенностями как структурных (анатомических), так и функциональных связей, которые при этом не являются константами. По данным, полученным с помощью различных нейровизуализационных методов, паттерн анатомической коннективности относительно стабилен на коротких временных промежутках (секунды, минуты), а функциональная коннективность является статистическим понятием математического взаимодействия между нейронами [6]. Доказано, что функциональные и анатомические пути отражают временную связь сигналов (коэффициент корреляции), направление потока информации и распределение нейросетей в пространстве (коэффициент диффузии) [13]. Стоит отметить, что эти связи совпадают не во всех случаях. При этом анатомические, в основном хорошо известные проводящие пути в белом веществе головного мозга (тракты), являются более постоянными. Функциональные связи помимо большей динамичности и распространенности (так как охватывают практически весь мозг) отличаются выраженной гетерогенностью. В то же время им придается большое значение, так как считается, что их нарушения лежат в основе возникновения различных неврологических и психических заболеваний [14]. Самое большое скопление нервных волокон в головном мозге – это мозолистое тело (*corpus callosum*), листообразное скопление проводящих путей, объединяющее 2 полушария через соединения несимметричных точек в коре. Оно состоит примерно из 200 млн аксонов, которые идут в основном от пирамидальных нейронов к 2-му и 3-му слоям коры головного мозга. Миelinизированные аксоны нейронов мозолистого тела обеспечивают быстрое распространение нервных импульсов и

являются необходимым условием для приобретения когнитивных, эмоциональных, поведенческих и двигательных функций на различных стадиях созревания. Продольные бороздки в этом образовании связаны со срединным трактом тонким слоем коры (*indusium griseum*) головного мозга [15]. Считается, что микроструктурные аномалии в организации белого вещества частей мозолистого тела имеют непосредственное отношение к основным и сопутствующим симптомам расстройств аутистического спектра [16]. Для анализа информации, о формирующихся и динамически изменяющихся связях в сетях головного мозга, получаемой с помощью нейровизуализационных технологий, активно используется построение различных математических моделей. Наиболее успешным оказалось применение аппарата теории сложных сетей, основанной на математической теории графов. Это позволяет анализировать сложные взаимодействия между совокупностями областей головного мозга и функциональными связями, отражающими статистические зависимости между динамически меняющимися областями [1].

#### *Роль нейроглии в формировании и функционировании коннектома*

Рассматривая коннектом как единое целое, необходимо учитывать не только взаимодействие глобальных и локальных сетей, но и индивидуальные синаптические связи между нейроглией и остальным коннектомом [9]. Число глиальных клеток в центральной нервной системе (ЦНС) в 10–50 раз больше, чем нейронов. Их общий объем составляет около 400 см<sup>3</sup>, плотность аксонов в белом веществе достигает 380 000 на мм<sup>3</sup>, а их длина в совокупности более 150 000 км [8]. При этом с точки зрения объема лишь его незначительное превышение в префронтальном отделе принципиально отличает мозг человека от мозга обезьян. Синаптические связи нейроглии обладают наивысшим уровнем пластичности и могут полностью ремоделироваться всего за 4 нед [6]. Нейроглия состоит из макро- (астро- олигодендроцитов и эпендимных клеток) и микроглии. Астроциты соединяют капиллярную сеть с нейронами, доставляя к ним питательные (в основном глюкозу) и другие биохимические вещества [17]. Они способны модулировать синаптическую передачу и влиять на передачу информации в нейронных сетях [1]. В эксперименте было показано, что потребности астроцитов в энергии больше, чем у нейронов, а скорость окисления глюкозы в астроцитах находящейся в покое бодрствующей крысы в 4–10 раз выше, чем в ее нейронах [18]. Считается, что нейроглия обеспечивает существование и жизнедеятельность нейронов. В ее функции входит поддержка постоянства среды, окружающей нейроны. Она играет решающую роль в процессах обучения

и памяти, активно участвует в процессах восстановления поврежденных нейронов. Основные отличия глиальных клеток от нейронов заключаются в том, что они имеют только один тип отростков, в то время как нейроны имеют 2 типа. Также они не могут генерировать потенциал действия, как нейроны, не имеют химических синапсов и, в отличие от зрелых, нейронов способны к делению [19].

Исследования последних лет показывают, что микроглия (тип фагоцитарных клеток, поддерживающих стабильность и защиту во всей паренхиме мозга) играет незаменимую роль в формировании нейронных связей, регулируя синаптическую пластичность, и имеет определяющее значение для ремоделирования нейронных сетей. Ее жизненно важная роль особенно важна во время нейрогенеза раннего развития мозга, так как именно она удаляет избыточные синаптические связи и структуры путем синаптической обрезки. Считается, что аномалии микроглии играют решающую роль в патогенезе аутистических расстройств. Предполагается, что в основе этого процесса находится нейровоспаление, которое может быть вызвано дисфункцией кишечной микробиоты, приводящей к активации микроглии в различных областях мозга. Если активация длится определенный период, то это в конечном счете приводит к уменьшению синаптических связей и гибели нейронов [20].

#### *Некоторые особенности коннектома*

Формирование коннектома начинается одновременно с ростом мозга, и по мере созревания его скорость постоянно изменяется, причем эти изменения продолжаются в течение всей жизни [6]. Скорость формирования синаптических отростков в раннем постнатальном развитии поражает. В частности, у новорожденных (1–2 мес) в области зрительной коры (поле № 17) формируется свыше 0,5 млн синапсов в секунду [8]. Такое гигантское количество имеет решающее значение для ремоделирования нейронных сетей и процессов, связанных с контролем поведения. Этот феномен избыточного роста продолжается примерно до 2 лет, после чего плотность синаптических связей начинает снижаться (за счет синаптической обрезки микроглией) вплоть до подросткового возраста. Завершением этого этапа в более зрелом возрасте является формирование нормальных связей в нейронных сетях мозга [20].

Известно, что вещество мозга неоднородно и состоит из большого количества анатомически отличающихся областей. В них формируются скопления нейронов (клusterы), при этом предполагается, что если два клустера связаны с третьим, то с большой вероятностью они будут связаны и между собой. Таким образом, формируется более обширное скопление взаимосвязанных клеток (хаб). Еще большее скопление называется «клубом избранных»

(Rich club) и представляет систему связанных между собой хабов, которые связаны с остальными подгруппами. При этом синаптические связи между хабами в разных клустерах формируются чаще, чем связи между хотя бы и близко расположенными, но не имеющими связей с хабами клетками. В таких сетях высокий глобальный коэффициент кластеризации, по выраженнности которого определяют, насколько много в скоплении хабов с максимальным количеством связей. Внутренняя структура каждого клустера построена по определенным правилам, которые определяются степенью эффективности деятельности мозга, когда требуется быстрый обмен информацией. Это достигается путем максимального сокращения длины проводящих путей между нейронами. Структура нейронных связей в подобных клустерах описывается с помощью так называемых сетей тесного мира (small-world networks). Отличительной чертой этих сетей является минимальная средняя длина соединения между 2 нейронами, что и обеспечивает высокую скорость обмена информацией [12]. Так, например, по разным источникам, момент осознанного восприятия поступающей информации наступает в период от 50 до 500 мс [21]. Описание основных характеристик нейрональных сетей, таких как степень узла (node degree), сила связи (connection strength), хабы влияния (authorities), центральность (centrality), взаимодействие (betweenness), многократно описаны в различных исследованиях [22].

Считается, что в результате эволюции существуют два прямо противоположных «стандартов» формирования нейрональных сетей. Сети «тесного мира» характеризуются большим количеством связей между различными парами элементов, низким коэффициентом кластеризации (способность к специализированной обработке информации внутри максимально взаимосвязанных участков, образуемых различными зонами мозга), высокой плотностью связей и небольшой средней длиной пути. Второй тип – это сети с высоким коэффициентом кластеризации, низкой плотностью связей и увеличенной длиной соединения. Эти различные типы организации сетей напрямую связаны с сегрегацией (разделением) информации, которую осуществляют хабы, имеющие многочисленные внутренние связи по модели «тесного мира» и интеграцией (способность к комбинированию информации, поступающей из разных зон), которая выполняется связями между ними. Физической основой интеграции информации являются узлы-хабы, определяющие взаимосвязь между клустерами [12]. Само наличие хабов является маркером структурной упорядоченности и иерархической организации сложной нейрональной сети. Однако такая система имеет и свои минусы: так, повреждения в связях между хабами «клуба избранных» вызывает значительные

нарушения передачи информации по всей системе в целом [1].

Наиболее пристальное внимание в исследованиях, посвященных коннектомике, уделяется изучению так называемых сетей покоя, под которыми подразумевается наличие активности в нейронных сетях мозга в состоянии покоя без наличия направленного внимания, т. е. активности, которая существует независимо от внешних воздействий и не связана с выполнением какой-либо конкретной задачи. Эта активность обнаруживается даже во время сна или под наркозом и обладает внутривидовым постоянством. Спонтанная активность сетей покоя выявляется как в промежутках между различными заданиями, так и при полном отсутствии какой-либо стимуляции [13]. Стоит отметить, что изучение коннектома невозможно без тесной кооперации с физикой, математикой и различными информационными технологиями. Теория графов может оказаться мощным инструментом для понимания работы мозга как на глобальном, так и на локальном уровне. Особенно эффективным применение этой теории может оказаться при анализе патологических изменений коннектома. В литературе наиболее часто описывают от 7 до 15 нейрональных скоплений, составляющих сети покоя. Области мозга в пределах каждой сети анатомически разобщены, но функционально связаны и демонстрируют высокий уровень корреляции активности. Их базовая нейрональная активность является метаболически наиболее затратной составляющей всей нервной деятельности и расходует около 80 % потребляемой энергии. В то же время ее дополнительный расход на выполнение различных задач (включая когнитивные функции) составляет менее 5 % [23].

Предполагается, что нейрональный субстрат сетей покоя закладывается в эмбриональном периоде и активно развивается в последнем триместре беременности. В течение всей жизни сохраняется высокая вариативность размеров, связей и активности структур, которые их формируют. Эти процессы стабилизируются примерно к 40 годам. В период от 40 до 65 лет происходят микроструктурные изменения в виде снижения количества миелинизированных нервных волокон, изменения их диаметра, дегенерации миелиновой оболочки, изменения морфологии дендритов, шипиков и синапсов. В этот период отмечается медленное снижение количества связей в структуре коннектома, а в дальнейшем этот процесс ускоряется по мере старения [6]. В сетях покоя наиболее часто выделяют несколько внутренних формирований:

- сеть значимости (salience network – SN);
- сеть по умолчанию (default mode network – DMN);
- центральная исполнительная сеть (central executive network – CEN);

- сеть дорсального внимания (dorsal attention network – DAN);
- зрительная сеть (visual network – VN);
- моторная сеть (motor network – MN);
- слуховая сеть (auditory network – AN).

Все они находятся в сложном взаимодействии и связаны между собой как в пространстве, так и функционально. Среди них выделяется SN, которая, как предполагается, выполняет функции своеобразного «переключателя» каналов между DMN и CEN [24]. Максимальное количество исследований посвящено изучению деятельности сети по умолчанию (DMN). В эту сенсомоторную сеть входит медиальная префронтальная кора и кора задней части поясной извилины. Эти формирования обладают сильными связями и выполняют функцию «хаба». Считается, что в этих структурах интегрируется информация из разнообразных источников, благодаря чему формируются связи с ментальной активностью высшего порядка, такими как автобиографическая память и инteroцептивные процессы. Помимо этого, DMN контролирует уровень бодрствования и внимания, содействует выполнению активных движений. Связи этого «хаба» с гипоталамусом и контрольными центрами среднего мозга позволяют влиять на состояние тела и на то, как оно воспроизводится внутренними процессами с осознанием состояния своего тела здесь и сейчас. Таким образом, функция DMN как динамического явления состоит в суммировании и координации активности других больших нейрональных сетей [25].

Предполагается, что типичные для сетей покоя постоянные, спонтанные когерентные колебания (осцилляции), выявляемые с использованием различных методов (ф-МРТ, ЭЭГ, МЭГ), формируют функциональные связи соответствующих отделов мозга и активируют процессы, конечным итогом которых является возникновение творческого мышления, появление мотиваций к исполнению различных действий. Нарушение их деятельности приводит к возникновению различных психоневрологических заболеваний [7, 13]. В одном из исследований показано, что флюктуации в сети DMN опосредуют время поведенческих реакций и их колебания коррелируют в частотном диапазоне 0,01–0,1 Гц [26]. Сетям покоя отводится роль своеобразной точки отсчета, «базовой модели, стандарта», которая проявляется в пространственно-временной организации текущей активности мозга (глобальный общий нейронный код), что позволяет решать различные задачи, связанные с внутренним и внешним познаниями [27]. Помимо этого, изучение спонтанной активности сетей покоя является наиболее многообещающим подходом к исследованию патологических состояний в психиатрии и неврологии [6]. Современные данные о сетях покоя не только подтверждают влияние структурно-функциональных

связей на поведение и когнитивные функции человека, но и подчеркивают влияние этих связей на индивидуальность каждой отдельной личности [3]. Работами в области визуализационной генетики, изучающими генетические факторы, формирующие фенотип мозга, установлено, что индивидуальные вариации в выраженности конкретных связей как структур внутри сети, так и сетей между собой являются в значительной степени генетически детерминируемыми и носят наследуемый характер [22].

Не меньшее внимание уделяется изучению нейросети салиенса (SN) [28], под основной функцией которой понимается универсальный физиологический феномен, позволяющий нашему мозгу выделять (и сохранять) наиболее важные явления, объекты и мысли. Нейросеть салиенса включает фронтoinsуллярные/переднейинсулярные отделы коры островковой доли (инсулы), дорсальную часть передней поясной коры, дорсомедиальный таламус, гипоталамус, периаквадальное серое вещество, сублентрикулярный расширенный отдел амигдалы, substantia nigra/центральная область покрышки и височный полюс. Считается, что ее роль заключается как в интеграции сенсорной информации, обработке внутренних и внешних значимых стимулов и принятия решений, так и в переключениях между различными изменяющимися состояниями, в том числе между режимом по умолчанию и режимом принятия решений. Помимо этого, SN оказывает влияние на процессы перевода различной информации в долговременную память. При этом может выделяться или наиболее значимая информация, или имеющая семантические связи с предшествующей. То есть в состоянии нормы эта нейросеть реагирует на ситуации, которые требуют переоценки ценностей независимо от источника и типа вновь поступающей информации. Особое значение для функционирования SN имеет инсулярная кора. В ней выделяют как минимум 3 различных функциональных нейроанатомических образования и считают ключевым элементом SN. Предполагается, что она играет ведущую роль и в работе других нейросетей [11]. В частности, инсула и ее связи является важной составляющей вестибулярной коры [29]. Другие исследователи включают в SN (помимо передней островковой коры и передней поясной извилины) 2 подкорковые структуры: миндалину и черную субстанцию. Они также предполагают, что она играет роль своеобразного «переключателя» между сетью пассивного режима (DMN) и центральной исполнительной сетью (CEN) [30]. Таким образом, интегративная динамика распределенной кортикальной сети реализуется за счет функционального взаимодействия ее различных частей и обеспечивает сенсорно-моторную и когнитивную активность. Помимо этого, она позволяет динамически управлять когнитивными ресурсами для поддержания высокой эффективности работы [1].

#### *Гравитация, вестибулярная система, их роль в формировании и функционировании коннектома*

Вестибулярный аппарат, являющейся составной частью вестибулярной системы (ВС), отвечает за восприятие гравитации. На приспособление к гравитации у человека уходит до 50 % всей метаболической энергии, а при ослаблении (болезнь, утомление, недоедание и пр.) и больше. Под прямым воздействием гравитации произошли формирование и надежная регуляция кровообращения по гравитационному (гидростатическому) фактору. Под воздействием этой силы сформировалось прямохождение (ключевой признак вида Homo). Предполагается, что именно эволюция прямохождения инициировала развитие больших нейронных популяций, ответственных в конечном счете за когнитивные функции и сознание, т. е. стало биологической базой для развития мозга, формирования речи и интеллектуального развития в целом [1, 31]. У человека перепончатый лабиринт начинает формироваться на 3–4-й неделе эмбрионального развития, а полуокружные каналы и отолитовые мешочки с рецепторно-клеточным аппаратом – на 6-й неделе, когда длина эмбриона составляет всего 10 мм. К 8–10-й неделе формируются мешочки преддверия, и у 6-месячного плода их размер такой же, как у взрослого человека. Окончательная миелинизация вестибулярной порции VIII пары черепных нервов на всей ее протяженности завершается к 14–20-й неделе эмбрионального развития, что совпадает с первыми движениями плода. К 20-й неделе формируется связь между ядрами преддверно-улиткового и глазодвигательного нервов, а к 22-й начинают миелинизироваться волокна между ядрами преддверно-улиткового нерва продолговатого мозга и мотонейронами спинного мозга [32]. В то же время известно, что формирование общей нейросети головного мозга у плода начинается позже (на 6–9-м месяце беременности) [11].

За счет раннего созревания ВС уже на 4-м месяце развития у плода появляются тонические реакции: изменение тонуса и сокращение мышц конечностей, шеи, туловища и глазных яблок. Благодаря опережающему развитию (в сравнении с другими функциональными системами) эта система создает необходимые условия для пренатального нейрогенеза и играет важную роль в развитии связанных с ней нейронов головного и спинного мозга. Важно подчеркнуть, что сенсорные сигналы, идущие от вестибулярного аппарата, передают не только информацию, которая связана с вектором линейного ускорения, но и, самое главное, с чувством гравитации [32]. Импульсы, идущие по нервным волокнам при изменении положения тела, влияют на формирование нейронов вестибулярных ядер в варолиевом мосту и продолговатом мозге, миелинизацию аксонов, идущих к мотонейронам спинного мозга, вегетативной нервной системе к нейронам мозжечка,

таламуса и ядрам глазодвигательного нерва. Таким образом, вестибулярная система по мере своего развития устанавливает прямые (или опосредованные) многочисленные связи с различными участками коры головного мозга [33]. Фактически с ее участием (и под ее влиянием) происходит рост и формирование практически всех нейрональных сетей в головном мозге.

Характерно, что эти процессы происходят при минимальном влиянии гравитации, так как известно, что при нахождении плода в околоплодных водах обеспечивается равномерное распределение силы тяжести по всей поверхности тела, которая равна площади опоры [31].

В процессе своего развития и роста ВС устанавливает многочисленные связи с различными участками коры. Результаты исследований последних лет позволили сформулировать понятие «вестибулярная кора» и определить ее границы. В эту своеобразную нейрональную сеть входят дорсально-медиально-верхняя височная извилина, теменная, лобная и поясная кора, а также центрально-внутрипариетальные и париетоинсулярные участки. При этом последним отводится роль своеобразного диспетчера, производящего отбор более приоритетных сигналов, от динамически меняющихся комбинаций сенсорной информации [32, 34]. Считается, что такие участки вестибулярной коры, как верхняя височная извилина и височно-теменная область, выполняют особую роль в формировании телесного самосознания и ориентации тела в пространстве. Подтверждением этому является тот факт, что при поражении этих структур возникают дереализационные и деперсонализационные расстройства, они же принимают активное участие в формировании слуховых галлюцинаций [33]. На основании данных, полученных в результате экспериментальных и клинических исследований, особо выделяют факт взаимовлияния между активностью ВС и когнитивной деятельностью. Эти связи существенно влияют на нейрокогнитивные функции как в состоянии здоровья, так и болезни [35, 36]. Результаты исследований последних лет подтверждают ключевую роль вестибулярной системы в формировании и функционировании зрительно-пространственных функций [37].

Многочисленные нейрональные сети корковых и подкорковых областей, входящие в ВС, выполняют сенсорные и мультимодальные интегративные функции. Эти функциональные структуры тесно взаимосвязаны с нейрональными сетями (в первую очередь с сетями покоя) и принимают активное участие в решение когнитивных, аффективных и репрезентативных задач [38]. ВС включает различные нейрональные сети коры и подкорковых структур, выполняющих сенсорные и мультимодальные интегративные задачи, возникающие в процессе жизнедеятельности. Эти сети, в свою очередь,

взаимосвязаны с областями, принимающими непосредственное участие в формировании когнитивных и аффективных функций.

Не прекращаются многолетние поиски «центра вестибулярной коры». В одной из последних работ, посвященных этой проблеме, были обнаружены сильные связи между отдельными участками правой ОР2 (2-й сегмент теменной крышечки) с другими вестибулярными областями коры, что, по мнению авторов, указывает на центральную роль этого образования, как в норме так и при заболеваниях [39]. Однако, скорее всего, понятие «центр ВС» носит характер абстрактной концепции, не обладающей физическими свойствами [25].

Таким образом, под влиянием и с участием ВС, которая сама является составляющей коннектома, происходит формирование и функционирование основных нейрональных сетей в течение всей жизни. Нейрональные сети ВС являются одной из составляющей сетей покоя и при нарушении их нормального функционирования возникают различные психические и неврологические заболевания. Этим объясняется выраженный лечебный эффект, возникающий при различных методах нейромодуляции вестибулярного аппарата [32].

Выраженный лечебный эффект, возникающий после применения различных методов вестибулярной нейромодуляции, служит подтверждением важного значения гравитационного влияния на деятельность ЦНС. Стоит отметить, что вестибулярная нейромодуляция показала свою эффективность при лечении неврологических и психических расстройств, отличительной чертой которых являлась их полная (или частичная) резистентность к современной медикаментозной терапии [5, 40].

#### *Влияние микрогравитации на коннектом*

Еще одним подтверждением важной роли влияния гравитации на ЦНС, опосредованной через воспринимающую ее вестибулярную систему, стали результаты исследований ЦНС у космонавтов, длительное время ( $> 3$  мес) находящихся в космосе. О том, что продолжительная микрогравитация приводит к разнообразным нарушениям костно-мышечной, сердечно-сосудистой, нейровестибулярной и зрительной систем, было известно давно [41, 42]. Изучение ее влияния на ЦНС началось сравнительно недавно. Уже в первых исследованиях было обнаружено, что при микрогравитации происходят разнонаправленные функциональные изменения в деятельности мозга: активируются связи между правой задней супрамаргинальной извилиной и остальными структурами, а также между левой и правой инсулами. Одновременно с этим происходит выраженное снижение связей между вестибулярными ядрами, верхней частью правой супрамаргинальной извилины и мозжечком с моторной,

соматосенсорной, зрительной и вестибулярной областями. Помимо этого, фиксировалось снижение связей мозжечка со зрительной и правой нижней теменной корой. Примечательно, что эти изменения начинались с нарушений нормальной деятельности системы отолитов, воспринимающих гравитацию. То есть изменялась функция всей цепочки структур, составляющих вестибулярную систему, от рецепторов до вестибулярной коры [29].

Дальнейшие исследования подтвердили, что микрогравитация приводит к структурным и функциональным изменениям как в первичных областях, так и в нейрональных сетях, берущих начало от этих областей. Была обнаружена зависимость между выраженностью этих изменений и длительностью воздействия микрогравитации [43]. Исследования последних лет подтвердили, что длительное воздействие микрогравитации влияет на активность функциональных связей в мультимодальных узлах нейрональных сетей и эти изменения носят разнонаправленный характер. Снижение активности в задней части поясной извилины, таламусе и билатеральной островковой коре сочеталось с одновременным ее увеличением в правой угловой извилине [44]. Помимо функциональных происходили и анатомические изменения в виде снижения объема серого вещества и увеличения жидкости в субарахноидальных пространствах и желудочках. При этом признаки гидроцефалии сохранялись более 6 мес после окончания полета [42]. Оказалось, что толщина вестибулярных и сенсомоторных областей, включая заднюю инсулу и верхнюю височную извилину, имеет прогностическое значение для восстановления послеполетной двигательной активности космонавтов. Чем толще были региональные участки коры, тем быстрее происходило послеполетное восстановление [45]. В серии исследований с применением диффузной магнитно-резонансной томографии (ДМРТ) было обнаружено несколько типов структурных изменений: уменьшение объема серого и белого вещества в лобных и височных отделах, которое сочеталось с увеличением объема ликвора, включая расширение желудочков. Происходило перераспределение объема ликвора с его уменьшением в верхней части мозга и увеличением в основании [46]. Помимо этого, были обнаружены значительные микроструктурные изменения в нескольких крупных трактах белого вещества: мозолистом теле, дугообразном пучке, кортикоспинальном, кортикостраильном и мозжечковом трактах. Эти изменения сохранились как минимум в течение 7 мес после полета [47]. Последующие исследования подтвердили, что увеличение объема желудочков сохраняется как минимум в течение года после полета. Сохранялось и длительное (более 8 мес) изменение (снижение) внутренних связей в области левого предклинья, задних отделов поясной извилины и левого таламуса. Эти локальные изменения приводили к нарушениям

более обширных областей (правой угловой извилины и супрамаргинальной извилины). Наряду с этим некоторые нарушения (снижение внутренних связей в билатеральной островковой коре) восстанавливались до предполетного уровня [44].

Современный уровень наших знаний о влиянии микрогравитации на ЦНС предполагает, что из всех стрессовых факторов, действующих на космонавтов во время полета (изменения геомагнитного поля, циркадных ритмов, излучения и др.), влияние микрогравитации является основным [41].

### Выводы

1. Наряду с другими абиотическими факторами, влияние гравитации на функционирование организма в целом и ЦНС в частности является одним из основных.

2. Вестибулярная кора является одной из главнейших составляющей коннектома (в первую очередь сетей покоя) и комплексом структур, опосредующих влияние гравитации на функционирование всего мозга.

3. Под воздействием микрогравитации происходят функциональные и анатомические изменения между различными областями коры и подкорковых структур. Отдаленный эффект этих изменений является предметом дальнейших исследований.

4. Дальнейшее изучение коннектома как в норме, так и в условиях микрогравитации предполагает получение новых знаний о топологической организации связей в мозге и их изменений под влиянием различных стрессовых факторов.

### Список литературы

1. Храмов А.Е., Фролов Н.С., Максименко В.А. и др. Функциональные сети головного мозга: от восстановления связей до динамической интеграции // Успехи физических наук. 2021. Т. 191. № 6. С. 614–650.

*Khratov A.E., Frolov N.S., Maksimenko V.A. et al. Functional networks of the brain: from reconnection to dynamic integration // Uspekhi fizicheskikh nauk. 2021. V. 191. № 6. P. 614–650.*

2. Sporns O., Tononi G., Katter R. The human connectome: A structural description of the human brain // Plos Comput. Biol. 2005. V. 1. № 4. P. 245–251.

*Puxeddu M.G., Faskowitz J., Sporns O. et al. Multimodal and multi-subject modular organization of human brain networks // Neuroimage. 2022. Dec 1. V. 264. e119673.*

4. Марков И.И., Сотников О.С., Маркова В.И. и др. Нейронные синцитии в энтеральной нервной системе Feliscatus // Морфологические ведомости. 2022. Т. 30. № 1. С. 35–41.

*Markov I.I., Markova V.I., Sotnikov O.S. et al. Neuronal syncytia in the enteric nervous system of the feliscatus // Morfologicheskie vedomosti. 2022. V. 30. № 1. P. 35–41.*

5. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Неспецифический метод лечения соматоформных, вегетативных и гипоталамических расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015. № 3. С. 52–56.
- Naryshkin A.G., Galanin I.V., Gorelik A.L. et al. Non-specific treatment of somatoform, autonomic and hypothalamic disorders // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2015. № 3. P. 52–56.
6. Лебедева Н.Н., Майорова Л.А., Каримова Е.Д. и др. Коннектомика: нейрофизиология, достижения и перспективы // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 17–45.
- Lebedeva N.N., Mayorova L.A., Karimova E.D. et al. Connectomics: neurophysiology, achievements and prospects // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2015. V. 46. № 3. P. 17–45.
7. Дамулин И.В. Мультисенсорная интеграция и системная психоневрология // Неврологический вестник. 2019. Т. 51. № 1. С. 55–60.
- Damulin I.V. Multisensory integration and system psychoneurology // Nevrologicheskiy vestnik. 2019. V. 51. № 1. P. 55–60.
8. Сеунг С. Коннектом. Как мозг делает нас тем, что мы есть. 5-е изд., электрон. 2021.
- S. Seung S. Connectome. How the brain's wiring makes us who we are. 5th ed. 2021.
9. Гуляева Н.В. Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 157–162.
- Gulyaeva N.V. Cerebral plasticity and connectopathies: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakov. 2016. V. 116. № 11. P. 157–162.
10. Гуляева Н.В. Физиологический континuum пластичности и патологии нервной системы // Интегративная физиология. 2020. Т. 1. № 4. С. 294–302.
- Gulyaeva N.V. Physiological continuum of plasticity and pathology of the nervous system // Integrativnaya fiziologiya. 2020. V. 1. № 4. P. 294–303.
11. Дубатова И.В., Анцыборов А.В. Нейросеть салиенса: очередная дань моде или ключ от всех дверей? // Интерактивная наука. 2021. № 5. № 60. С. 25–37.
- Dubatova I.V., Antsyborov A.V. Salience neural network: another tribute to fashion or the key to all doors? // Interaktivnaya nauka. 2021. № 5. № 60. С. 25–37.
12. Нажесткин И.А., Сварник О.Е. Теория интегрированной информации и ее применение к анализу нейронной активности головного мозга // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2023. Т. 31. № 2. С. 180–201.
- Nazhestkin I.A., Svarnik O.E. Integrated information and its application for analysis of brain neuron activity // Izvestiya vuzov. Prikladnaya nelineynaa dinamika. 2023. V. 31. № 2. P. 180–201.
13. Mayorova L.A., Alferova V.V., Kuptsova S.V. et al. Functional and anatomical connectivity of the brain in poststroke aphasia // Neurosci. and Behav. Physiol. 2019. V. 49. № 6. P. 679–685.
14. Дамулин И.В. Системная психоневрология: современные представления о структурной и функциональной организации головного мозга // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 2. С. 8–13.
- Damulin I.V. System psychoneurology: current understanding of the structural and functional organization of the brain // Consilium Medicum. 2017. V. 19. № 2. P. 8–13.
15. Howell J. Corpus callosum: anatomy, function, injuries, agenesis // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2022. V. 32. № 4. P. 279–286.
16. Minnigulova A., Davydova E., Pereverzeva D. et al. Corpus callosum organization and its implication to core and co-occurring symptoms of autism spectrum disorder // Brain Struct. Funct. 2023. Mar 3.
17. Zisis E., Keller D., Kanari L. et al. Digital reconstruction of the neuro-glia-vascular architecture // Cereb. Cortex. 2021. V. 31. № 12. P. 5686–5703.
18. Dienel G.A., Rothman D.L. Reevaluation of astrocyte-neuron energy metabolism with astrocyte volume fraction correction: impact on cellular glucose oxidation rates, glutamate-glutamine cycle energetics, glycogen levels and utilization rates vs. exercising muscle, and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumping rates // Neurochem. Res. 2020. V. 45. № 11. P. 2607–2630.
19. Хачатрян А.А., Ерофеева Л.М., Кутвицкая С.А. Роль нейроглии в функционировании нервной системы // Успехи современного естествознания. 2014. № 6. С. 66–70.
- Khachatryan A.A., Erofeeva L.M., Kutvitskaya S.A. The role of neuroglia in the functioning of the nervous system // Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya. 2014. № 6. P. 66–70.
20. Hu C., Li H., Li J., Luo X., Hao Y. Microglia: Synaptic modulator in autism spectrum disorder // Front. Psychiatry. 2022. Nov 17. V. 13. e958661.
21. Isler J.R., Stark R.I., Grieve P.G. et al. Integrated information in the EEG of preterm infants increases with family nurture intervention, age, and conscious state // PLoS ONE. 2018. V. 13. № 10. e0206237.
22. Лисачев П.Д., Мельников М.Е., Штарк М.Б. Генетические аспекты фМРТ исследований головного мозга // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 1. С. 58–71.
- Lisachev P.D., Melnikov M.E., Shtark M.B. Genetic aspects of fMRI studies of the brain // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2020. V. 51. № 1. P. 58–71.
23. Гаврон А.А., Araujo Y.I., Шарова Е.В. и др. Групповой и индивидуальный фМРТ-анализ основных сетей покоя здоровых испытуемых // Журнал высшей нервной деятельности. 2019. Т. 69. № 2. С. 150–163.
- Gavron A.A., Araujo Y.I., Sharova E.V. et al. Group and individual fMRI analysis of the basic resting networks of healthy subjects // Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti. 2019. V. 69. № 2. P. 150–163.
24. Han J., Zhou L., Wu H. et al. Eyes-open and eyes-closed resting state network connectivity differences // Brain Sci. 2023 Jan 10. V. 13 (1). e122.
25. Davey C.G., Harrison B.J. The brain's center of gravity: how the default mode network helps us to understand the self // World Psychiatr. 2018. V. 17. № 3. P. 278–279.

26. Zhang H., Yang S.-Y., Qiao Y., Zang Y.-F. Default mode network mediates low frequency fluctuations in brain activity and behavior during sustained attention // *J. of Integrative Neurosci.* 2023 May. V. 22 (3). e74.
27. Northoff G., Vatansever D., Scalabrin A., Stamatakis E.A. Ongoing brain activity and its role in cognition: dual versus baseline models // *Neuroscientist.* 2022. May 25. e10738584221081752.
28. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F. et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *J. of Neurosci.* 2007. V. 27. № 9. P. 2349–2356.
29. Pechenkova E., Nosikova I., Rumshiskaya A. et al. Alterations of functional brain connectivity after long-duration spaceflight as revealed by fMRI // *Front. Physiol.* 2019. Jul 4. V. 10. e761.
30. Антонович Б.А., Майорова Л.А., Цукарзи Э.Э. и др. Нейронные сети состояния покоя при депрессиях и перспективы применения персонализированной транскраниальной магнитной стимуляции // Современная терапия психических расстройств. 2019. № 3. С. 2–11.
- Antonovich B.A., Mayorova L.A., Tsukarzi E.E. et al. Neural networks of the resting state in depression and prospects for the use of personalized transcranial magnetic stimulation // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* 2019. № 3. Р. 2–11.
31. Белкания Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. и др. Мировоззренческая связка «гравитационная биология – антропология» в обосновании антропогенетической основы здоровья и нездоровья // Современные проблемы науки и образования. 2014. Т. 569. № 9. С. 591–631.
- Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagriy A.S. et al. The worldview connection «gravitational biology – anthropology» in substantiating the anthropogenetic basis of health and ill health // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014. V. 569. № 9. P. 591–631.
32. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Концептуальные аспекты вестибулярной нейромодуляции // Физиология человека. 2023. Т. 49. № 4. С. 115–123.
- Naryshkin A.G., Galanin I.V., Gorelik A.L. et al. Conceptual aspects of vestibular neuromodulation // *Fiziologiya cheloveka.* 2023. V. 49. № 4. P. 115–123.
33. Britton Z., Arshad Q. Vestibular and multi-sensory influences upon self-motion perception and the consequences for human behavior // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. e63.
34. Chen A., Zeng F., DeAngelis G.C., Angelaki D.E. Dynamics of heading and choice-related signals in the parieto-insular vestibular cortex of Macaque monkeys // *J. Neurosci.* 2021 Apr 7. V. 41 (14). P. 3254–3265.
35. Ferrè E.R., Haggard P. Vestibular cognition: State-of-the-art and future directions // *Cogn. Neuropsychol.* 2020. V. 37. № 7–8. P. 413–420.
36. Sanayi R., Rahimi V., Mohamadkhani R. The effect of cognitive tasks on the ocular vestibular evoked myogenic potentials in healthy people // *Iran J. Otorhinolaryngol.* 2020. V. 112. № 32. P. 311–317.
37. Zhang X., Huang Y., Xia Y. et al. Vestibular dysfunction is an important contributor to the aging of visuospatial ability in older adults – data from a computerized test system // *Front. Neurol.* 2022. Nov 17. V. 13. e1049806.
38. Smith J.L., Ahluwalia V., Gore R.K., Allen J.W. Eagle-449: A volumetric, whole-brain compilation of brain atlases for vestibular functional MRI research // *Sci. Data.* 2023. Jan 14. V. 10 (1). e29.
39. Ibitoye R.T., Mallas E.-J., Bourke N.J. et al. The human vestibular cortex: functional anatomy of OP2, its connectivity and the effect of vestibular disease // *Cerebral Cortex.* V. 33. Is. 3. 1 February. 2023. P. 567–582.
40. Акберов Б.И. Использование метода калорической вестибулярной стимуляции в терапии психических расстройств // Практическая медицина. Психиатрия. 2019. Т. 17. № 3. С. 44–46.
- Akberov B.I. Using caloric vestibular stimulation in therapy of mental disorders // *Prakticheskay Meditsina. Psikiatriya.* 2019. V. 17. № 3. P. 44–46.
41. Hart D.A. Homo sapiens – a species not designed for space flight: health risks in low earth orbit and beyond, including potential risks when traveling beyond the geomagnetic field of earth // *Life (Basel).* 2023. Mar 10. V. 13 (3). e757.
42. Виноградова О.Л., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. Гравитационный фактор как основа эволюционного приспособления животных организмов к деятельности в наземных условиях // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 6. С. 5–27.
- Vinogradova O.L., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. Gravity factor as the basis for the evolutionary adaptation of animal organisms to activity in terrestrial conditions // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2020. V. 54. № 6. P. 5–26.
43. Roy-O'Reilly M., Mulavara A., Williams T.A. Review of alterations to the brain during space flight and the potential relevance to crew in long-duration space exploration // *NPJ Microgravity.* 2021. V.7. № 5.
44. Jillings S., Pechenkova E., Tomilovskaya E. et al. Prolonged microgravity induces reversible and persistent changes on human cerebral connectivity // *Commun. Biol.* 2023. Jan 13. V. 6 (1). e46.
45. Koppelmans V., Mulavara A.P., Seidler R.D. et al. Cortical thickness of primary motor and vestibular brain regions predicts recovery from fall and balance directly after spaceflight // *Brain Struct. Funct.* 2022. Jul. V. 227 (6). P. 2073–2086. DOI: 10.1007/s00429-022-02492-z. Epub 2022. Apr 25. PMID: 35469104.
46. Jillings S., Van Ombergen A., Tomilovskaya E. et al. Macro- and microstructural changes in cosmonauts' brains after long-duration spaceflight // *Sci. Adv.* 2020. Sep 4. V. 6 (36). eaaz9488.
47. Doroshin A., Jillings S., Jeurissen B. et al. Brain connectometry changes in space travelers after long-duration spaceflight // *Front. Neural Circuits.* 2022. V. 16. № 18. e16:815838.

Поступила 22.01.2024

## CONNECTOME AND MICROGRAVITY

**Galanin I.V.<sup>1</sup>, Naryshkin A.G.<sup>1,3</sup>,  
Skoromets T.A.<sup>2</sup>, Sarkisian A.M.<sup>1</sup>, Orlov I.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of the Russian Federation, St.-Petersburg

<sup>2</sup>Pavlov First St.-Petersburg State Medical University

<sup>3</sup>Mechnikov Northwest State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St.-Petersburg

*The paper surveys the current views on formation, development and activity of the connectome under the*

*influence of gravity. The neuroglia role and its formation and functioning of both the normal and disordered brain is considered. Connectome significance for the brain functioning is discussed. Analyzed is an input of the vestibular system, the key gravity-sensitive organ, in connectome formation and functioning. Changes in the connectome due to microgravity are described.*

**Key words:** connectome, neuroglia, rest neural networks, gravity, vestibular system, microgravity.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2024. V. 58. № 4. P. 5–14.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 579.65:632.953.1:678.026.3

### СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ ПЛАНЕТАРНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ СОЗДАНИИ КОСМИЧЕСКИХ АППАРАТОВ ДЛЯ ПОИСКА ВОЗМОЖНЫХ ФОРМ ЖИЗНИ НА МАРСЕ

Дешевая Е.А.<sup>1</sup>, Хамидуллина Н.М.<sup>2</sup>, Фиалкина С.В.<sup>1</sup>, Захаренко Д.В.<sup>2</sup>, Устинов С.Н.<sup>2</sup>,  
Орлов О.И.<sup>1</sup>, Сычев В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>2</sup>Акционерное общество «Научно-производственное объединение им. С.А. Лавочкина», г. Химки, Московская область

E-mail: deshevaya@imbp.ru

Представлены результаты совместной работы Государственного научного центра – Института медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН) и организации Роскосмоса – акционерного общества «Научно-производственное объединение им. С.А. Лавочкина» (АО «НПО им. С.А. Лавочкина»), проводимой при создании марсианских космических посадочных аппаратов. Для выполнения обязательных требований к данным аппаратам по планетарной защите был разработан ряд современных подходов, выполняемых на различных этапах сборочных работ. Основываясь на особенностях технологического процесса сборки и испытаний космического аппарата, были предложены новые методы стерилизации, очистки и т. д. В статье представлены основные результаты микробиологического контроля, которые показывают эффективность разработанных и предложенных мероприятий.

Ключевые слова: планетарная защита, космический аппарат, посадочный модуль, стерилизация, поверхностное обеззараживание, микробиологический контроль, бактериальные споры, микробиологическая чистота.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 15–24.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-4-15-24

В настоящее время, когда исследование планет Солнечной системы с применением автоматических космических аппаратов (КА) приобретает постоянный характер, обнаружение инопланетной жизни или установление ее предшественников является одной из важных целей национальных научных программ многих стран. Однако успешному исследованию космического пространства угрожает возможность занесения человеком при полете к другой планете земных форм жизни. Это может привести к самым неожиданным последствиям – уничтожению раз и навсегда возможности изучить планеты в их первозданных условиях.

Осознание необходимости детального исследования планет в их неизменном виде привело к

возникновению концепции планетарной защиты (ПЗ), которая была впервые выдвинута на ассамблее международного Комитета по космическим исследованиям (COSPAR) в 1964 г. [1]. В дальнейшем были разработаны классификация миссий и основные положения ПЗ, отраженные в документах COSPAR [2–11], важнейшим из которых является «COSPAR Planetary Protection Policy» (последняя редакция 2021 г.) [12].

Целью ПЗ является предотвращение биологического загрязнения, как изучаемого небесного тела, так и Земли. Меры по выполнению ПЗ в обязательном порядке применяются к миссиям с посадочными аппаратами на планеты, на которых предполагается вероятность существования каких-либо форм жизни, и соответственно желанию научного сообщества сохранить первозданную природу небесных тел, пока они не будут изучены в деталях.

В настоящее время определены 2 основных типа межпланетного загрязнения:

1. Техногенная панспермия – перенос живых организмов/биологических структур с одной планеты на другую. В настоящее время учитывается и предотвращается только возможность распространения жизнеспособных организмов с Земли на планету-мишень для сохранения на ней первозданных природных процессов.

2. Обратное загрязнение – попадание внеземных организмов, если они определены или существуют на планете-мишени в биосферу Земли при осуществлении экспедиций возвращения.

Второй тип межпланетного загрязнения на данном этапе исследований менее изучен в силу отсутствия возвращаемых экспедиций и планирования их только в отдаленной перспективе, что, однако, не снижает остроты вопроса в получении новых результатов выживаемости микроорганизмов и определения мер по предотвращению возможного заражения Земли инопланетными формами жизни.

Техническая панспермия является сложной научной задачей, неизбежно возникающей каждый раз при осуществлении полета к некоторым планетам Солнечной системы и, вероятно, в дальнейшем к экзопланетам. При решении этих задач следует ориентироваться на количественный вероятностный подход, принятый в COSPAR, который определяет верхний предел микробной загрязненности аппаратуры (марсохода) по поиску возможных форм жизни (миссия категории IVa и десантируемого на поверхность планеты космического аппарата (десантного модуля – ДМ), содержащего по классификации COSPAR [12]), а именно:

– поверхностная плотность контаминации посадочного аппарата не должна быть более 300 бактериальных спор на 1 м<sup>2</sup>, при этом аппаратура для биологических исследований должна быть стерильна;

– общая поверхностная бионагрузка посадочного аппарата перед пуском не должна превышать 3·10<sup>5</sup> бактериальных спор.

Такие достаточно «жесткие» требования к ограничению биологической контаминации КА определяют необходимость применения широкого спектра методов стерилизации и очистки, совместимых с применяемыми на КА материалами устройств и конструкций.

Допустимая вероятность загрязнения планеты накладывает конкретные ограничения на контаминацию КА и ДМ перед запуском и в конечном счете влияет на выбор материалов и конструкций, подлежащих антимикробной обработке. Одной из главных задач при сборочных работах КА являются оценка возможных потенциальных путей попадания микрофлоры и определение меры по ограничению микробной загрязненности элементов КА. В статье рассматривается только оценка микробной поверхностной загрязненности ДМ, имеющего в процессе миссии контакт с поверхностью планеты, на которой, вероятно, будут проводиться исследования поиска жизни.

Для учета возможных рисков загрязнения на космодроме вводится дополнительный допуск в 10<sup>5</sup> спор поверхностной бионагрузки между уровнем загрязнения после сборки изделия и перед пуском.

В зависимости от этапов сборки ДМ мы предлагаем рассмотреть новые предложения и подходы по отдельным этапам сборочного процесса. При расчете бионагрузки учитываются все элементы КА и ДМ, в статье же даются только итоговые результаты этапных работ с ДМ.

### Методика

Важным средством верификации результатов деятельности по выполнению требований ПЗ является микробиологический контроль. Оценку

контаминации поверхностей элементов ДМ и чистого помещения проводят по специально разработанной методике, на основании которой отбор микробиологических проб с оборудования ДМ и его элементов, а также с поверхностей чистого помещения сборки берется только специально обученными сотрудниками с помощью тампонов марки COPAN FLOQ Swab 552C и полиэстерных салфеток марки TEXWIPE TX3211.

Число проб, необходимых для оценки микробиологической обсемененности ДМ на поверхность планеты на этапе входного контроля, определяют в зависимости от исследуемой площади, а именно:

– 1 тампон на каждую зону поверхности оборудования ДМ площадью значительно меньше 0,1 м<sup>2</sup>;

– 5 тампонов на каждую зону поверхности оборудования ДМ площадью 0,1 м<sup>2</sup>;

– для отбора проб с поверхности оборудования ДМ менее 1 м<sup>2</sup> используют 1 салфетку;

– для отбора проб с поверхности оборудования ДМ более 10 м<sup>2</sup> используют 2 салфетки.

После отбора пробы доставляются в лабораторию. Сначала их помещают на вихревую мешалку на 5–6 с, далее в ультразвуковую ванну на 2 мин, а затем – в водяную ванну при температуре 80 °С на 15 мин. Далее проводят посев на питательную среду R2A и инкубируют в термостате при (32 ± 1) °С. Подсчет выросших колоний проводят через 24, 48 и 72 ч.

Расчет плотности микробной обсемененности поверхностей и подсчет количества обнаруженных спор производят на основе правил:

– количество подсчитанных спор должно быть скорректировано в сторону увеличения;

– количества спор, полученных при отборе салфетками и тампонами с одной поверхности, следует объединить (результаты исследования проб, взятых тампонами и салфетками) для получения плотности спор в исследовании;

– оценка общего количества спор на поверхности оборудования проводится по следующей формуле:

$$N = BA_0, \text{ где } B = \frac{\sum(N_s + N_w)}{[e_s \sum p_s a_s + e_w \sum p_w a_w]},$$

где B – плотность загрязнения оборудования в месте отбора проб; A<sub>0</sub> – площадь исследуемого оборудования; N<sub>s</sub> и N<sub>w</sub> – количество спор (микроорганизмов), выделенных при посеве 1 тампона и/или салфетки соответственно; a<sub>s</sub> и a<sub>w</sub> – площадь пробы, отобранный 1 тампоном или салфеткой соответственно; e<sub>s</sub> и e<sub>w</sub> – коэффициенты потери при посеве, отображенном 1 тампоном или салфеткой соответственно; p<sub>s</sub> и p<sub>w</sub> – доля жидкости, используемой для посева 1 тампона или салфетки соответственно.

Коэффициент потерь при посеве пробы, отобранный 1 тампоном, составлял 0,45, а салфеткой – 0,2.



Рис. 1. Отбор тампоном микробиологических проб с элементов ДМ

Если  $N_0 = \sum(N_s + N_w) = N_s + N_w = 0$ , то результат считают равным 1.

На рис. 1 показан отбор микробиологических проб с поверхности элемента ДМ в чистом помещении при использовании стерильной одежды.

Полученные данные о численности бактериальных спор на исследуемой поверхности (элементе) в зоне последнего доступа заносятся в биологический «бюджет» ДМ на каждом этапе сборочных работ.

Загрязненность бактериальными спорами поверхностей чистого помещения сборки не должна превышать 50 спор/ $m^2$  для помещений класса ИСО 7 НС и 1000 спор / $m^2$  для помещения ИСО 8 НС (НС, Highly Controlled, в переводе с английского – «строго контролируемое», т. е. контролируемое не только по промышленной чистоте, но и по уровню микробиологического загрязнения). Общая плотность микроорганизмов в воздухе определяется аспирационно-седиментационным методом с использованием пробоотборника Sartorius (Германия) на кассеты с желатиновыми фильтрами и чашки со средой R2A. В чистом помещении численность микроорганизмов в воздухе не должна превышать 10 колониеобразующих единиц (КОЕ)/ $m^3$  для помещений класса ИСО 7 НС и 100 спор/ $m^3$  для помещения ИСО 8 НС.

Если полученные результаты микробиологической чистоты помещения превышают допустимый уровень загрязненности поверхностей или воздуха, то проводят дополнительные мероприятия по снижению этого уровня.

### Результаты и обсуждения

Выполнение вышеуказанных требований по ПЗ осуществлялось реализацией широкого спектра мероприятий и разработкой для их реализации эффективных методов и средств стерилизации/обеззараживания элементов, узлов, посадочных аппаратов, не ухудшая физико-технические и эксплуатационные свойства.

Важнейшими условиями, обеспечивающими выполнение требований по планетарной защите, являются:

- разработка и использование совместных с обрабатываемым объектом процедур стерилизации и очистки (деконтаминации);

- сборка в чистом помещении с использованием эффективных химических средств и физических методов обеззараживания;

- применение специальной стерильной одежды, строгое выполнение правил поведения и процедур доступа [13–15];

- регулярный микробиологический контроль чистоты элементов, узлов и аппаратуры ДМ и поверхностей чистового помещения и/или чистовой палатки;

- работа по предотвращению перезагрязнения на всех этапах работы с ДМ.

Работы по подготовке элементов ДМ к сборке, первоначальная сборка посадочного аппарата (достыковки с особо чистыми устройствами и приборами для проведения биологических экспериментов) осуществлялись в чистом помещении класса ИСО 8 НС (этого в целом было бы достаточно для миссий категории IVa – посещение планеты без поиска жизни). Однако для миссий категории IVb окончательная сборка посадочного аппарата и КА в целом выполнялась в чистом помещении класса ИСО 7 НС, для которого определены гораздо более «жесткие» требования к микробиологической чистоте. Впервые для поддержания требуемого уровня микробиологической чистоты помещений было предложено совместное использование дезинфекционного средства и импульсного УФ-излучения с использованием установок УИКБ-01 «Альфа». Для уборки помещений были выбраны новые и эффективные дезинфекционные средства отечественного производства «Экор» и «Летосанин» [16]. Применение химического и физического способов обеззараживания рекомендовано для помещений сборки, в том числе при предстартовой работе, для раздевалок, грузового отсека и шлюзовой камеры в отсутствие людей [17].

В табл. 1 представлены данные микробиологического контроля чистых помещений в разные периоды подготовки и сборки ДМ.

В табл. 2 представлены усредненные данные микробиологического контроля воздуха чистых

Таблица 1

**Усредненная численность споровых бактерий на поверхностях чистого и вспомогательных помещений классов ИСО 8 НС и ИСО 7 НС до и в период сборочных работ**

Класс помещений сборки	Зона отбора проб поверхности			Среднее значение уровня загрязненности, спор/м <sup>2</sup>
Чистое помещение кл. ИСО 8 НС	До начала сборочных работ	Чистое помещение с использованием УФ-облучения	первичный отбор без использования УФ-облучения	456
			После УФ-облучения	31, 25
		Шлюз	После УФ-облучения	25
		Тамбур шлюза	До использования УФ-облучения	100
			С УФ-облучением	40
		В процессе сборочных работ везде		35
Чистое помещение кл. ИСО 7 НС		В процессе сборочных работ		33

Таблица 2

**Содержание микроорганизмов в воздухе чистых помещений сборки ДМ**

Класс помещений сборки	Зона отбора проб воздуха			Среднее значение уровня загрязненности воздуха, спор/м <sup>3</sup>
Чистое помещение кл. ИСО 8 НС	До начала сборочных работ	Чистое помещение с использованием УФ-облучения		3,4
		Шлюз	До использования УФ-облучения	125
			После УФ-облучения	2,5
		Раздевалка	До использования УФ-облучения	132
			После УФ-облучения	9,1
		В процессе сборочных работ		6
Чистое помещение кл. ИСО 7 НС		В процессе сборочных работ		6

помещений и вспомогательных помещенияй сборки ДМ.

Из представленных данных видно, что применяемые мероприятия позволяли значительно сократить микробиологический уровень загрязнения воздуха в помещении класса ИСО 8 НС. Согласно полученным результатам, использование импульсного УФ-облучения позволяло снизить микробный компонент аэрозоля в чистом помещении, тем самым повысить класс микробиологической чистоты помещения по этому показателю, что, в свою очередь, уменьшит риск перезагрязнения элементов КА и ДМ.

Начиная с первых полетов на Марс (миссии «Викинг» 1 и 2 [18], российские экспедиции «Марс» [19]) для обеспечения микробиологической чистоты элементов конструкций использовалась тепловая стерилизация для КА в качестве основного метода подавления жизнеспособности микроорганизмов.

Данная процедура в основном осуществлялась при температуре 125 °C в течение 30 ч и более. Однако тепловая обработка элементов ДМ накладывала ограничения на использование материалов и радиоэлектронных элементов бортовой аппаратуры, так как в данном варианте они должны были иметь повышенную термостойкость и выдерживать многочасовое воздействие высокой температуры. Кроме этого, требовалась разработка и создание новых моделей автоклавов/сухожаровых шкафов, в которые бы помещались крупногабаритные составные части ДМ. Все это приводило к необходимости проведения дорогостоящих и долгосрочных испытаний материалов и элементов ДМ к длительному воздействию повышенной температуры. На наш взгляд, это делало невозможным использование только теплового метода стерилизации элементов ДМ и привело, в конце концов, к поиску альтернативных методов стерилизации элементов ДМ перед сборкой.

Таблица 3

**Данные эффективности радиационной стерилизации**

Место отбора проб	Поверхностная плотность биозагрязнения до радиационной стерилизации, спор/м <sup>2</sup>	Поверхностная плотность биозагрязнения после радиационной стерилизации, спор/м <sup>2</sup>
Набор № 1 металлических элементов сборки (кожухи, прокладки и др.)	1111,1	$1,1 \cdot 10^{-5}$
Набор № 2 металлических элементов сборки (хомуты, скобы и др.)	1778	$1,8 \cdot 10^{-5}$

В начальный период работы были изучены разные методы и способы стерилизации/обеззараживания и их особенности, позволяющие применить те или иные мероприятия к решению задач обеспечения микробиологической чистоты с учетом реального распределения бионагрузки по составным частям ДМ, так называемого биобюджета, который редактировался на различных этапах работы.

Основной принцип применения методов стерилизации/обеззараживания – их совместимость с используемыми материалами и комплектующими ДМ.

Перед использованием методов стерилизации/обеззараживания обязательно применяли очистку поверхностей 70%-ным раствором спирта.

**Радиационная стерилизация** – объемная стерилизация гамма-излучением элементов конструкций. Этот метод стерилизации применялся к элементам ДМ, радиационная стойкость которых подтверждена радиационными испытаниями или технологическими справочными данными. Стерилизующая поглощенная доза в объекте при облучении составляла до 25 кГр, в зависимости от начального уровня биологической загрязненности и геометрической формы конструкции стерилизуемого элемента. В каждом конкретном случае получаемый по окончании стерилизационной обработки уровень стерильности определялся на основе исходного уровня бионагрузки, величиной поглощенной дозы и показаниями биоиндикаторов, разработанных на основе бактериальных спор, изолированных из помещения сборки [20]. Плотность биологического загрязнения споровыми бактериями поверхностей при максимальной стерилизующей дозе снижалась на 8 порядков. В качестве примера в табл. 3 представлены данные эффективности радиационной стерилизации.

Все элементы ДМ перед проведением соответствующей процедуры помещали в двойную микробиологически непроницаемую упаковку из материала Туvek, имеющего антистатические свойства.

**Тепловая стерилизация** – объемная стерилизация теплом, которое контролируется или не контролируется в зависимости от влажности воздуха, подаваемого в сухожаровой шкаф [21–23]. Данному виду обработки подвергались элементы

конструкции, способные выдерживать длительное время высокие температуры. При этом для каждого подвергаемого тепловой обработке элемента изделия уровень конечной бионагрузки определялся в зависимости от:

- исходного уровня загрязненности;
- параметров обработки (времени и температуры);
- снижения уровня бактериальных спор в биоиндикаторе.

В международных нормативах по тепловой стерилизации элементов ДМ детально предлагаются разные параметры теплового воздействия, приводящие к частичной и полной стерилизации изделий [21].

**Газовая стерилизация** – поверхностная стерилизация 100%-ным оксидом этилена с последующей дегазацией для устранения остаточного уровня токсичных осаждений. Этот вид стерилизации применим для обеззараживания изделий, которые имеют низкую радиационную стойкость и термостойкость, например, бортовая аппаратура – служебная и научная [24], а также являются малогабаритными изделиями. Уровень поверхностной стерилизации определяли в зависимости от исходной бионагрузки, режима проведения стерилизации и показаний степени снижения количества бактериальных спор в биоиндикаторе. При использовании данного вида стерилизации уровень загрязнения споровыми бактериями поверхностей снижался на 9 порядков.

**Импульсное ультрафиолетовое облучение** – поверхностное обеззараживание, которому подвергались элементы ДМ, прежде всего крупногабаритные, которые по ряду причин невозможно было стерилизовать радиацией и теплом. Более того, впервые был разработан специальный комплексный метод, состоящий из предварительной спиртовой очистки поверхностей с последующей импульсной УФ-обработкой: сначала с обрабатываемой поверхности спиртом удаляли загрязнения, которые могли экранировать импульсное УФ-излучение, а затем обеззараживали поверхность изделия, отдельного элемента или поверхности чистого помещения УФ-излучением, генерируемым импульсной ксеноновой лампой установки УИКБ-01 «Альфа» с импульсом пиковой мощности

Таблица 4

**Данные эффективности обеззараживания поверхностей импульсным УФ-облучением**

Место отбора проб	Средняя плотность биозагрязнения поверхностей до УФ-облучения, спор/м <sup>2</sup>	Средняя плотность биозагрязнения поверхностей после УФ-облучения, спор/м <sup>2</sup>
Поверхность заднего кожуха, облучение 15 мин	1 150 000	116,4
Поверхность аэродинамического экрана, облучение 15 мин	76 000	7,4
Элемент ДМ, облучение 10–15 мин	159	0
Элемент ДМ, облучение 5–7 мин	809	6,7

Таблица 5

**Численность бактериальных спор на поверхностях ДМ до технологических испытаний и предельно допустимое число споровых бактерий на его поверхностях**

№	Поверхностная нагрузка	Численность поверхностной бионагрузки, спор
1	Максимально допустимое число споровых бактерий на поверхностях ДМ после сборки, вытекающее из требования COSPAR для бионагрузки посадочного аппарата на Марс перед стартом, а именно не более $3 \cdot 10^5$ спор	170 000
2	Резерв числа спор бактерий перед технологическими испытаниями ДМ	139 190

около 3 МВт и длительностью примерно 100 мкс, следующие с частотой 2,5 Гц [17, 25].

При использовании данного комплексного метода обеззараживания поверхностей при работе лампы установки УИКБ-01 «Альфа» в течение 10–15 мин уровень микробного обсеменения поверхностей снижался на 4 порядка, а при 5–7-минутном воздействии УФ-облучения – на 2 порядка (табл. 4).

В процессе сборки ДМ постоянно осуществлялся микробиологический контроль и при обнаружении даже 2 бактериальных спор на исследуемой поверхности ДМ проводилась повторная спиртовая очистка, а затем повторный отбор проб.

В результате контроля за бионагрузкой всех поставляемых на сборку элементов конструкций ДМ и определение численности споровых бактерий в местах последнего доступа составила 30 810 спор.

Важным этапом подготовки ДМ являются технологические испытания, которые могут вносить дополнительное микробиологическое загрязнение. В процессе испытаний необходимо учитывать все контаминирующие факторы и оценивать их сравнением биобюджета до и после испытаний. В табл. 5 представлены объединенные данные о биобюджете до этапа технологических испытаний.

Представленное в табл. 5 предельно допустимое число споровых бактерий на поверхностях после сборки ДМ получено следующим образом: требование ЕКА к составным частям КА, а именно марсоходу ( $2 \cdot 10^4$  спор – неизменное число до пуска) и обломкам перелетного модуля ( $1 \cdot 10^4$  спор), падающим на поверхность Марса, составляет  $3 \cdot 10^4$  спор, таким образом, на ДМ, исходя из требования

COSPAR к суммарной поверхностной нагрузке, приходится  $2,7 \cdot 10^5$  спор перед стартом. Учитывая запас, обусловленный возможным дополнительным загрязнением при работах на космодроме, в  $10^5$  спор, мы получаем, что после сборки перед доставкой на космодром не должно быть больше  $1,7 \cdot 10^5$  спор на поверхностях ДМ.

Приведенные в табл. 5 данные о большом запасе по сравнению с предельно допустимыми уровнями показывают высокую эффективность всего комплекса примененных мер по выполнению требований ПЗ.

На рис. 2 показано нахождение ДМ в чистом помещении перед технологическими испытаниями.

На этапе технологических испытаний ДМ наиболее проблемными (в части возможного дополнительного микробного загрязнения) представлялись длительные термовакуумные испытания (рис. 3).

Считалось, что при этих испытаниях ДМ может загрязняться бактериальными спорами как от самой камеры, так и в процессе девакуумирования потоком входящего в камеру воздуха. Для исключения этих факторов в первую очередь поверхность камеры была, по возможности, очищена спиртом, несмотря на ее сложную конфигурацию. Однако самый важный вывод был сделан в результате как лабораторных испытаний очистки поверхности при быстром вакуумировании [26], так при подтверждении их микробиологическим контролем поверхностей ДМ и камеры до и после проведения испытаний (микробиологи были последними, кто входил в камеру для взятия проб, перед началом испытаний и закрытия камеры и первыми – по окончании

Таблица 6

**Содержание бактериальных спор на отдельных поверхностях камеры до и после проведения термовакуумных испытаний без ДМ**

Условия отбора проб	Место отбора проб	Площадь отбора проб, м <sup>2</sup>	Число выросших колоний, КОЕ	Средняя плотность загрязнения поверхностей, спор/м <sup>2</sup>
Перед прогоном ТВК*	ТВК левая сторона	2	Более 10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>
	ТВК около входа	2	Более 10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>
После прогона ТВК	ТВК левая сторона	2	9	45
	ТВК около входа	2	24	120

Примечание. \* – ТВК – термовакуумная камера.

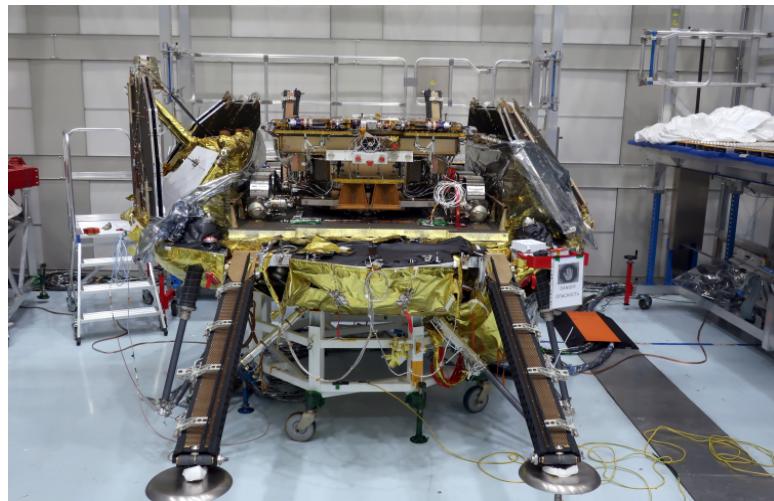


Рис. 2. Космический аппарат в чистом помещении перед испытаниями



Рис. 3. Испытание посадочного аппарата в термовакуумной камере

испытаний и открытия камеры). В качестве первого шага были проведены термовакуумные испытания без ДМ (вместо него была установлена некая конструкция, приблизительно моделирующая части ДМ) для получения данных о содержании бактериальных спор на поверхности камеры до и после ускоренного прогона (табл. 6).

Как видно из представленных данных, при вакуумировании очищаются от биозагрязнений. При этом численность споровых бактерий на поверхности самой ТВК может снижаться до 4 порядков, т. е. камера очищается от биозагрязнений.

Наибольший интерес представляли данные о содержании споровых бактерий на некоторых поверхностях элементов ДМ до и после термовакуумных испытаний, они приведены в табл. 7.

Из табл. 7 следует, что полученные результаты измерения уровней бионагрузки поверхностей термовакуумной камеры и ДМ подтвердили: термовакуумные испытания стимулируют очищение поверхностей ДМ от спор бактерий примерно на порядок.

Проведение испытаний на электромагнитную совместимость (ЭМС) всегда осуществляется в специальном помещении – безэховой камере (БЭК), которое имеет стены из пористого материала, и их по техническим причинам невозможно очистить от поверхностного микробного загрязнения. Поэтому для предотвращения контаминации поверхностей открытого ДМ споровыми бактериями нами впервые было предложено в БЭК при проведении испытаний в качестве микробиологической защиты использовать специальный тент с подъемным механизмом из микробиологически непроницаемого материала, который к тому же не влиял на результаты испытаний на ЭМС.

В табл. 8 представлены данные уровней плотности бактериальных спор на поверхности отдельных элементов ДМ после проведения испытаний в БЭК.

При проведении акустических и балансировочных испытаний составные части ДМ и весь КА помещались в стерильную упаковку (чехол) при перемещении из чистого помещения до испытательных

Таблица 7

**Содержание спор бактерий на отдельных поверхностях ДМ до и после проведения термовакуумных испытаний**

Условия отбора проб	Место отбора проб	Площадь отбора проб, м <sup>2</sup>	Число выросших колоний, КОЕ	Средняя плотность загрязнения, спор/м <sup>2</sup>
Перед термовакуумными испытаниями	ЭВТИ в зоне Z-Y	1	6	120
	ЭВТИ в зоне Z	1	3	60
После термовакуумных испытаний	ЭВТИ в зоне Z-Y	1	0	20
	ЭВТИ в зоне Z	1	0	20

Примечание. ЭВТИ – экранно-вакуумная теплоизоляция, т.е. поверхность ДМ.

Таблица 8

**Результаты микробиологических проб после испытаний на ЭМС**

Условия отбора проб	Место отбора проб	Площадь отбора проб, м <sup>2</sup>	Число выросших колоний, КОЕ	Расчетная средняя плотность загрязнения, спор/м <sup>2</sup>
После испытаний в БЭК	Поверхность заднего кожуха	4	0	5
	ЭВТИ, закрывающая аэродинамический экран	4	0	5



Рис. 4. Испытание посадочного аппарата в чехле на балансировочном стенде

стендов и обратно. Балансировочные испытания проводились с закрытым чехлом, при этом учитывалась его масса (рис. 4).

С помощью проведенного микробиологического контроля было показано, что процесс испытаний при соблюдении всех рекомендованных мер: использование вне чистого помещения защитных чехлов для транспортировки ДМ и его пребывания на испытательных стенах (при возможности), очистка спиртом поверхностей при малейшем превышении численности спор, частичная очистка от микробиологического загрязнения при вакуумировании,

применение специального тента в БЭК, регулярная уборка чистого помещения дезинфектантами и т. д. – существенно не увеличивает биоконтаминацию поверхностей ДМ.

В табл. 9 представлен биобюджет КА по окончании сборочных работ и перед доставкой на космодром для пусковой кампании.

Как показывают данные табл. 9, к окончанию сборки КА получен большой запас по уровню поверхностной бионаагрузки, что свидетельствует об эффективности применяемых методов и мер по выполнению требований ПЗ к началу пусковой кампании. Контаминация поверхностей бактериальными спорами составляла 33 963 бактериальные споры, что составило не более 17 % от максимально допустимого биозагрязнения.

Следует отметить, что, согласно рекомендациям COSPAR, при проведении предстартовых работ вводится дополнение (запас) к имеющемуся уровню поверхностной бионаагрузке десантируемого аппарата в 100 000 спор на весь аппарат. Таким образом, суммарно мы получаем резерв примерно в 266 037 спор перед пуском.

В период стартовой кампании также рекомендуется применение всех методов, описанных выше:

– соблюдение всех требований по работе в чистом помещении соответствующего класса чистоты;

Таблица 9

**Численность бактериальных спор на поверхности посадочного модуля КА перед пусковой кампанией**

№	Поверхностная бионагрузка	Численность поверхностной бионагрузки, спор/м <sup>2</sup>
1	Максимально возможное число споровых бактерий на поверхности КА	200 000
2	Резерв числа спор бактерий после технологических испытаний КА	166 037

- уборка и дезинфекция чистого помещения с использованием химических средств и физических методов (дезинфектанты и импульсный ультрафиолет);
- поставка на сборку только стерильных или обеззараженных до допустимого уровня микробиологической чистоты элементов и изделий КА;
- проведение постоянного микробиологического контроля чистоты поверхностей элементов или изделий КА, а также поверхностей и воздуха помещения, воздуховодов;
- перемещение КА на заправку топливом в стерильном чехле.

Таким образом, выполнение как рекомендованных COSPAR, так и новых предложенных нами мер позволяет осуществить требования ПЗ.

#### Выводы

1. Проведенные исследования доказывают возможность выполнения требований COSPAR по планетарной защите в части чистоты поверхностей КА с большим запасом по микробиологической чистоте (более 260 000 спор) до начала предстартовой кампании.

2. Использование импульсных УФ-технологий позволяет значительно снижать уровень биологической загрязненности поверхностей КА, а также повышать чистоту воздуха и поверхностей в помещениях различного класса совместно с использованием эффективных дезинфектантов.

3. В результате проведенных исследований показано, что при выполнении необходимых термо-вакуумных испытаний КА снижается поверхностная биологическая загрязненность.

4. Для предотвращения перезагрязнения КА при его перемещении на различных стадиях, в том числе на этапе технологических испытаний, рекомендовано применение стерильного чехла из микробиологически непроницаемого материала.

Работа выполнялась в рамках темы «Обеспечение планетарной защиты Марса при реализации проекта "ЭкзоМарс"».

Авторы выражают благодарность за техническую помощь сотрудникам лаборатории «Микробиологические среды обитания и противомикробная защита» ГНЦ РФ – ИМБП РАН С.В. Поддубко, А.А. Гуридову, А.Б. Полянской.

#### Список литературы

1. COSPAR. COSPAR RESOLUTION 26.5 // COSPAR Information Bulletin 20. 1964. P. 25–26.
2. United Nations, Treaty on principles governing the activities of states in the exploration and use of outer space, including the moon and other celestial bodies, Article IX, U.N. Doc. A/RES/2222/(XXI) 25 Jan 1967; TIAS No. 6347, 1967.
3. COSPAR. COSPAR DECISION No. 16 // COSPAR Information Bulletin 50. 1969. P. 15–16.
4. COSPAR. COSPAR DECISION No. 9/76 // COSPAR Information Bulletin 76. 1976. P. 14.
5. COSPAR.COSPAR INTERNAL DECISION No. 7/84, Promulgated by COSPAR Letter 84/692-5.12.-G. 18 July 1984, 1984.
6. COSPAR. COSPAR DECISION No. 1/94 // COSPAR Information Bulletin 131. 1994. P. 30.
7. DeVincenzi D.L., Stabekis P.D., Barengoltz J.B. A proposed new policy for planetary protection // Adv. Space Res. 1983. V. 3. № 8. P. 13.
8. DeVincenzi D.L., Stabekis P.D., Barengoltz J. Refinement of planetary protection policy for Mars missions // Adv. Space Res. 1994. V. 18. № 1/2. P. 314.
9. Rummel J.D. et al. Report of the COSPAR/IAU Workshop on Planetary Protection, COSPAR. Paris, 2002.
10. Space Studies Board, National Research Council (US). Evaluating the Biological Potential in Samples Returned from Planetary Satellites and Small Solar System Bodies. Task Group on Sample Return From Small Solar System Bodies. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1998.
11. Space Studies Board, National Research Council (US). Preventing the Forward Contamination of Europa. Task Group on the Forward Contamination of Europa. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 2000.
12. COSPAR Policy on Planetary Protection // Space Research Today. 2021. № 211. P. 12–25.
13. ГОСТ ИСО 14644-3-2020. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. М., 2020.
- GOST ISO 14644-3-2020. Clean rooms and associated controlled environments. Moscow, 2020.

14. ГОСТ ИСО 14644-6-2010. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. М., 2010.
- GOST ISO 14644-6-2010. Clean rooms and associated controlled environments. Moscow, 2010.
15. Федотов А.Е. Чистые помещения, М., 2003.
- Fedotov A.E. Clean rooms, Moscow, 2003.
16. Дешевая Е.А., Фиалкина С.В., Полянская А.В. и др. Миссия «ЭкзоМарс-2020». Выбор эффективных дезинфекционных средств // Авиакосм. и экол. мед. 2021. Т. 55. № 1. С. 82–90.
- Deshevaya E.A., Fialkina S.V., Polyanskaya A.V. et al. Mission «ExoMars-2020». The choice of effective disinfectants // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina 2021. V. 55. № 1. P. 82–90.
17. Дешевая Е.А., Хамидуллина Н.М., Гуридов А.А. и др. Обеспечение программы планетарной защиты при реализации миссии «Экзомарс-2016» // Авиакосм. и экол. мед. 2017. Т. 51. № 4. С. 52–58.
- Deshevaya E.A., Khamidullina N.M., Guridov A.A. et al. Ensuring the planetary protection program during the implementation of the «Exomars-2016» mission // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2017. V. 51. № 4. P. 52–58.
18. Klein H.P. The Viking biological investigation. General Aspects // J. Geophys. Res. 1977. V. 82. № 28. P. 4677–4680.
19. Маров М.Я., Хантress У.Т. Советские роботы в Солнечной системе: технологии и открытия. М., 2017.
- Marov M.Ya., Huntress U.T. Soviet robots in the Solar system: technologies and discoveries. Moscow, 2017.
20. Дешевая Е.А., Хамидуллина Н.М., Часовских А.В. и др. Возможности радиационной стерилизации при выполнении миссии «Экзомарс» // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 5. С. 65–72.
- Deshevaya E.A., Khamidullina N.M., Chasovskikh A.V. et al. Possibilities of radiation sterilization during the «Exomars» mission // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 5. P. 65–72.
21. ECSS-Q-ST-70-57C, Space product assurance/Dry heat bioburden reduction for flight hardware. 08.2013 г., Nordvik, Netherlands.
22. ИС014161:2009. Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы: Руководство по выбору, использование и интерпретации результатов.
- ISO14161:2009. Sterilization of medical products. Biological indicators: Guidance on the selection, use and interpretation of the results.
23. ГОСТ Р ИСО 11138-4, 2006. Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Ч. 4. Биологические индикаторы для стерилизации горячим воздухом.
- GOST R ISO 11138-4, 2006. Sterilization of medical products. Biological indicators. Part 4. Biological indicators for hot air sterilization.
24. Корнев И.И., Логвинов Н.Л., Корнев А.И. Газовая стерилизация изделий медицинского назначения с применением окиси этилена в лечебно-профилактических учреждениях. 2014.
- Kornev I.I., Logvinov N.L., Kornev A.I. Gas sterilization of medical devices with the use of ethylene oxide in medical institutions. 2014.
25. Дешевая Е.А., Фиалкина С.В., Гуридов А.А. и др. Применение импульсных УФ-технологий для обеспечения микробиологической чистоты при подготовке миссий с требованием планетарной защиты // Авиакосм. и экол. мед. 2023. Т. 57. № 1. С. 67–74.
- Deshevaya E.A., Fialkina S.V., Guridov A.A. et al. Application of pulsed UV-technologies to ensure microbiological purity in the preparation of missions requiring planetary protection // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2023. V. 57. № 1. P. 67–74.
26. Дешевая Е.А., Печеркин В.Я., Василяк Л.М. и др. Выживание микроорганизмов на тестовых объектах при вакуумировании // Авиакосм. и экол. мед. 2018. Т. 52. № 2. С. 54–59.
- Deshevaya E.A., Pecherkin V.Ya., Vasiliyak L.M. et al. Survival of microorganisms on test objects during vacuuming // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2018. V. 52. № 2. P. 54–59.

Поступила 07.08.2023

## MODERN TRENDS IN IMPLEMENTING THE PLANETARY PROTECTION REQUIREMENTS IN THE PROCESS OF BUILDING SPACECRAFTS FOR SEARCHING POSSIBLE LIFE FORMS ON MARS

Deshevaya E.A.<sup>1</sup>, Khamidullina N.M.<sup>2</sup>,  
Fialkina S.V.<sup>1</sup>, Zakharenko D.V.<sup>2</sup>, Ustinov S.N.<sup>2</sup>,  
Orlov O.I.<sup>1</sup>, Sychev V.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Lavochkin Scientific and Industrial Association, Khimki, Moscow region

The paper reports the results of cooperation between the Institute of Biomedical Problems (IBMP / RAS) and Lavochkin Science and Production Association (Lavochkin NPA / ROSKOSMOS) in building the Mars landing modules. To comply with the mandatory planetary protection requirements, guidelines for specific stages of spacecraft assembly were developed and adopted. These include innovative procedures of cleaning, sterilization, etc. with account of specifics of each assembly and testing process. Data of the microbiological monitoring evidence for effectiveness of the procedures.

Key words: planetary protection, spacecraft, landing module, sterilization, surface decontamination, microbiological monitoring, bacterial spores, microbiological cleanliness.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 15–24.

УДК 612.11

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ У КОСМОНАВТОВ ПОСЛЕ ПОЛЕТОВ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ НА МЕЖДУНАРОДНОЙ КОСМИЧЕСКОЙ СТАНЦИИ

**Серова А.В., Журавлева О.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Маркин А.А.**

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

E-mail: aniuta.serova2010@yandex.ru

У 40 космонавтов мужского пола в возрасте от 36 лет до 61 года, участвовавших в экспедициях на Международную космическую станцию, изучались гематологические показатели и эритроцитарные индексы, в том числе индексы, используемые для выявления латентного дефицита железа (MAF, LHD%). Космонавты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 9 космонавтов, совершивших полеты продолжительностью от 8 до 14 сут, во 2-ю – 27 космонавтов, длительность полетов которых составила от 125 до 215 сут, в 3-ю – 4 космонавта, совершивших полеты от 355 до 371 сут.

Полученные данные свидетельствуют о том, что послеполетные изменения морфофункционального состояния эритроцитов у космонавтов носят компенсаторный характер и направлены на эффективное преодоление стресса реадаптации к земным условиям. Экспедиции длительностью от 8 до 14 сут не оказывают существенного влияния на морфофункциональное состояние эритроцитов. После полетов продолжительностью от 125 до 215 и от 355 до 371 сут у космонавтов наблюдаются признаки формирования гипохромного анемического синдрома, выраженность проявлений которого зависит от длительности пребывания в невесомости. Вне зависимости от продолжительности полетов в раннем периоде восстановления у космонавтов достоверно уменьшается ширина распределения эритроцитов по объему, отражая снижение гетерогенности популяции эритроцитов.

Ключевые слова: космические полеты, космическая медицина, эритроциты, гематологические показатели, эритроцитарные индексы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 25–31.

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2024-58-4-25-31

Выполнение пилотируемых межпланетных полетов сопряжено с высоким риском для жизни и здоровья космонавтов. Как известно, транспорт эритроцитами кислорода и снабжение им органов и тканей может детерминировать в значительной степени успешность пилотируемых экспедиций. Исследования, проводимые на протяжении длительного времени в рамках экспертной программы клинико-физиологического обследования космонавтов после полетов на

орбитальной станции «Мир» и Международной космической станции (МКС), выявили изменения морфофункционального состояния клеток красной крови, выражющиеся в снижении величины гематокрита, уменьшении количества эритроцитов и содержания в них гемоглобина, а также увеличении их дегенеративных форм [1, 2]. Аналогичные результаты были получены ранее после завершения космических миссий по программам «Gemini», «Apollo», «Skylab», ASTP и «Союз – Салют» [3]. Еще в 80-х гг. XX в. совокупность выявленных изменений получила название «адаптационный эритроцитопенический синдром невесомости» [4]. В зарубежной литературе данный феномен был обозначен термином «космическая анемия» [5].

Синтез красных кровяных клеток из эритроцитарного ростка в костном мозге является одним из самых мощных и продуктивных процессов образования клеток в организме человека. В секунду образуется 2 млн, а за сутки – 173 млрд эритроцитов [6]. Авторы работы [7] полагают, что под воздействием факторов космического полета эритропоэз претерпевает изменения и приобретает новые устойчивые особенности, в связи с чем при возвращении из космоса для реадаптации системы эритрона к земным условиям требуется время, которое занимает, по меньшей мере, 7 сут. Примерно такое количество времени необходимо для полного цикла дифференциации стволовых клеток-предшественников в эритроциты. Поэтому по изменению морфофункционального состояния эритроцитов в раннем периоде восстановления можно судить о состоянии периферического звена эритрона в космическом полете [7].

Цель работы – изучение морфофункционального состояния эритроцитов в раннем периоде восстановления у членов экипажей, совершивших полеты различной продолжительности на Международной космической станции.

### Методика

В исследовании, проводимом в рамках экспертной программы клинико-физиологического обследования членов экипажей орбитальных экспедиций

на МКС, участвовали 40 космонавтов мужского пола в возрасте от 36 лет до 61 года. В зависимости от длительности полетов они были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включены 9 космонавтов, совершивших полеты от 8 до 14 сут, во 2-ю – 27 космонавтов, длительность полетов которых составила от 125 до 215 сут, в 3-ю – 4 космонавта, совершивших полеты от 355 до 371 сут.

Взятие венозной крови у членов экипажей проводили из локтевой вены утром натощак, за 45–30 сут до начала полетов (фоновое обследование) и на 1-е и 7-е сутки периода восстановления (ПВ). У участников экспедиций посещения на МКС в послеполетном периоде кровь отбиралась однократно только на следующие сутки после приземления.

В цельной крови, стабилизированной К3-ЭДТА, определяли значения 7 показателей: количество эритроцитов (RBC), концентрацию гемоглобина (Hb), величину гематокрита (Ht), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в массе эритроцитов (MCHC), ширину распределения эритроцитов по объему (RDW). Измерения параметров проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Celltac α+MEK 6318K (Nihon Kohden, Япония). В дополнение к определяемым показателям рассчитывали 2 эритроцитарных индекса, используемых для идентификации железодефицитных состояний: фактора микроцитарной анемии (MAF) и гемоглобина низкой плотности (LHD%), с применением соответствующих формул (1, 2) [8]:

$$MAF = \frac{Hb \cdot MCV}{100}, \quad (1)$$

$$LHD\% = 100 \sqrt{1 - \frac{1}{1 + (1 + e^{1.8(30 - MCHC)})}}. \quad (2)$$

Результаты LHD% представляли в форме персональных данных в виде тепловых карт, так как этот эритроцитарный индекс имел очень широкую индивидуальную вариабельность.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica v.12.0 for Microsoft Windows. Проверка нормальности распределения данных в выборке осуществлялась с применением критерия Шапиро – Уилка. Для каждого показателя рассчитывались среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (SD) и среднеквадратичная ошибка среднего (m). Достоверность различий с фоновыми значениями оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В периоде восстановления величины всех исследованных показателей у 3 групп космонавтов, за исключением незначительного выхода за нижнюю границу физиологической нормы величины гематокрита, концентрации гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, варьировали внутри референтного диапазона, что свидетельствовало о компенсаторной реакции периферического звена эритрона на стресс реадаптации к земным условиям.

У членов экипажей, совершивших экспедиции посещения на МКС продолжительностью от 8 до 14 сут, достоверно изменялась ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), которая уменьшалась по сравнению с фоновыми значениями (табл. 1).

Сужение ширины разброса красных кровяных клеток по размеру указывало на снижение гетерогенности популяции эритроцитов [9]. Принимая во внимание, что величины других исследованных показателей у космонавтов 1-й группы были близки к значениям фонового периода, можно полагать, что факторы космических полетов продолжительностью от 8 до 14 сут не оказывали существенного влияния на морффункциональное состояние эритроцитов. Вероятнее всего, за такой короткий срок эритроцитарный пул успевает обновиться лишь частично, так как эритроциты имеют период жизни около 120 сут [10].

При увеличении длительности полетов наблюдались более выраженные изменения гематологических показателей и эритроцитарных индексов в раннем периоде восстановления у космонавтов (табл. 2).

У членов экипажей, совершивших экспедиции на МКС продолжительностью от 125 до 215 сут, на 1-е сутки ПВ средний объем эритроцитов достоверно снижался. Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах статистически значимо уменьшалось, выходя за нижнюю границу физиологической нормы, что указывало на гипохромию красных кровяных клеток. При этом ширина распределения эритроцитов по объему и величина фактора микроцитарной анемии также снижались относительно фоновых значений.

На 7-е сутки ПВ у космонавтов 2-й группы изменения исследуемых показателей продолжали усугубляться. Несмотря на то что средний объем эритроцита имел тенденцию к возвращению к предполетному уровню, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах оставалось достоверно сниженным, а величина фактора микроцитарной анемии продолжала уменьшаться, достигая уровня 88,7 % от предполетных значений. Кроме того, было выявлено статистически значимое снижение

Таблица 1

**Динамика гематологических показателей и эритроцитарных индексов  
у космонавтов, совершивших экспедиции продолжительностью от 8 до 14 сут на МКС**

Показатель	Референсные значения	$M \pm m; n = 9$	
		Фон	+1-е сутки
RBC	4,0–5,0 $10^{12}/\text{л}$	4,75 ± 0,11	4,77 ± 0,10
Hb	130–160 г/л	145,7 ± 2,5	145,2 ± 3,3
Ht	39–48 %	42,3 ± 0,6	42,2 ± 1,2
MCV	80–100 фл	89,4 ± 2,2	88,5 ± 2,5
MCH	30–35 пг	30,8 ± 0,8	30,5 ± 0,8
MCHC	320–360 г/л	344 ± 5	345 ± 4
RDW	11,5–14,5 %	14,01 ± 0,39	13,38 ± 0,33**
MAF	10,6–15,5	13,03 ± 0,44	12,90 ± 0,59

Примечание. Достоверность различий с фоновыми величинами по t-критерию Стьюдента: \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Динамика гематологических показателей и эритроцитарных индексов  
у космонавтов, совершивших экспедиции продолжительностью от 125 до 205 сут на МКС**

Показатель	Референсные значения	$M \pm m; n = 27$		
		Фон	+1-е сутки	+7-е сутки
RBC	4,0–5,0 $10^{12}/\text{л}$	4,87 ± 0,07	4,89 ± 0,08	4,55 ± 0,06***
Hb	130–160 г/л	147,7 ± 2,6	142,0 ± 2,6	133,9 ± 2,3***
Ht	39–48 %	41,3 ± 0,7	40,3 ± 0,8	37,8 ± 0,5***
MCV	80–100 фл	84,9 ± 1,2	82,4 ± 1,2**	83,3 ± 1,2
MCH	30–35 пг	30,4 ± 0,4	29,0 ± 0,4***	29,4 ± 0,4*
MCHC	320–360 г/л	357 ± 3	353 ± 4	354 ± 4
RDW	11,5–14,5 %	12,85 ± 0,23	12,44 ± 0,26*	12,54 ± 0,29
MAF	10,6–15,5	12,58 ± 0,34	11,73 ± 0,30**	11,16 ± 0,26***

Примечание. Достоверность различий с фоновыми величинами по t-критерию Стьюдента: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ;  
\*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 3

**Динамика гематологических показателей и эритроцитарных индексов  
у космонавтов, совершивших экспедиции продолжительностью от 355 до 371 сут на МКС**

Показатель	Референсные значения	$M \pm m; n = 4$		
		Фон	+1-е сутки	+7-е сутки
RBC	4,0–5,0 $10^{12}/\text{л}$	4,73 ± 0,15	4,69 ± 0,18	4,32 ± 0,07
Hb	130–160 г/л	150,8 ± 5,1	140,5 ± 4,4	127,3 ± 1,1*
Ht	39–48 %	43,5 ± 1,1	40,4 ± 1,7*	37,4 ± 1,5***
MCV	80–100 фл	92,3 ± 4,5	86,4 ± 3,3	86,6 ± 3,0
MCH	30–35 пг	32,0 ± 1,8	30,0 ± 0,4	29,5 ± 0,4
MCHC	320–360 г/л	347 ± 3	348 ± 11	342 ± 14
RDW	11,5–14,5 %	15,13 ± 0,29	13,78 ± 0,21*	13,60 ± 0,37*
MAF	10,6–15,5	13,96 ± 1,07	12,13 ± 0,51	11,01 ± 0,32*

Примечание. Достоверность различий с фоновыми величинами по t-критерию Стьюдента: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

количества эритроцитов и концентрации гемоглобина. Величина гематокрита выходила за нижнюю границу физиологической нормы. Это отражало развитие гипохромного анемического синдрома, связанного, по всей видимости, с формированием железодефицитного состояния. Так, при клиническом обследовании 102 пациентов с железодефицитной анемией были выявлены низкие значения MAF и повышенные значения фактора размеров эритроцитов (RSF) [11].

У космонавтов, совершивших экспедиции на МКС продолжительностью от 355 до 371 сут, изменения гематологических показателей и эритроцитарных индексов были более значительными, чем у членов экипажей, участвовавших в экспедициях посещения и полетах длительностью около полугода (табл. 3).

В 1-е сутки ПВ у космонавтов 3-й группы было обнаружено достоверное снижение величины гематокрита и ширины распределения эритроцитов по объему по сравнению с фоновыми данными.

На 7-е сутки ПВ отмечалось ухудшение состояния периферического звена эритрона. Было выявлено значительное снижение концентрации гемоглобина, величины гематокрита, ширины распределения эритроцитов по объему и значения фактора микроцитарной анемии относительно предполетных значений. При этом концентрация гемоглобина и величина гематокрита выходили за пределы физиологической нормы (см. табл. 3). Также наблюдалась тенденция к снижению количества эритроцитов относительно фоновых данных. Полученные результаты отражали наличие у космонавтов 3-й группы более выраженного гипохромного анемического синдрома, чем у космонавтов 2-й группы.

Индексы MCV и MCH достаточно чувствительны к дефициту железа при условии отсутствия недостатка витамина  $B_{12}$  и/или фолиевой кислоты. Показано, что данные показатели снижаются не только при железодефицитной анемии, но и при анемии хронических заболеваний, гемоглобинопатиях и сидеробластной анемии [12].

Гипохромия эритроцитов, выявленная в раннем ПВ у космонавтов, совершивших экспедиции на МКС продолжительностью около полугода и 1 года, могла быть обусловлена повышением сферичности красных кровяных клеток. Так, было установлено, что после длительных космических полетов сферичность эритроцитов увеличивалась, а средняя площадь их поверхности уменьшалась, что приводило к снижению насыщенности центральной части клеток кислородом [13].

Возможно, в основе развития обнаруженного у космонавтов 2-й и 3-й групп гипохромного анемического синдрома лежит неэффективный эритропоэз. Он характеризуется нарушением дифференцировки и созревания эритроцитов и может сопровождаться нарушением метаболизма железа [14]. Но

однозначно о патогенетическом механизме формирования выявленного синдрома у космонавтов на основании изменений только показателей морфофункционального состояния эритроцитов судить нельзя.

Стоит обратить внимание на индекс RDW, который в ПВ у всех 3 групп обследованных статистически значимо снижался по сравнению с предполетными величинами, но при этом его значения ни разу не выходили за пределы физиологической нормы. Ширина распределения эритроцитов по объему при железодефицитной анемии, как правило, повышается, так как отражает степень анизоцитоза, который формируется за счет красных кровяных клеток малого размера, циркулирующих в массе эритроцитов нормальной величины [15].

В нашем исследовании на фоне развития гипохромного анемического синдрома изменения RDW в раннем ПВ имели противоположную направленность, что указывало на формирование более однородного пула красных клеток крови. Учитывая, что автоматические гематологические анализаторы на прямую измеряют лишь RBC, Hb и MCV, а остальные показатели являются расчетными, значения MCV в обязательном порядке оказывают влияние не только на величину гематокрита, но и на величины тех эритроцитарных индексов, в расчете которых они участвуют [16]. Так как индекс RDW рассчитывается как отношение стандартного отклонения объема эритроцитов от среднего значения (SD) к среднему объему эритроцита (MCV) и выражается в процентах, то снижение по любой причине величины SD также может приводить к уменьшению ширины распределения эритроцитов по объему. Необходимо иметь в виду и тот факт, что индекс RDW изменяется первым среди всех гематологических показателей, а возвращается к исходному уровню последним [17].

Возможно, что у обследованных космонавтов на снижение величины RDW могло влиять повышенное образование в раннем ПВ дегенеративных форм эритроцитов, в первую очередь обратимых. Так, при изучении цитоархитектоники красных кровяных клеток у 7 членов экипажей экспедиций на МКС продолжительностью от 161 до 195 сут в раннем ПВ была выявлена гиперпродукция эхиноцитов, при этом стоматоцитов и книзоцитов образовывалось меньше, чем в невесомости [18]. Не исключено, что у космонавтов 2-й и 3-й групп в ПВ ширина распределения эритроцитов по объему уменьшилась и за счет удаления из циркуляции образовавшихся в полете дегенеративных форм, старых и поврежденных эритроцитов и замены их на новые. В силу отсутствия ядра и клеточных органелл эритроциты не могут подвергаться классическому апоптозу, но их элиминация из кровяного русла осуществляется благодаря другому регулируемому

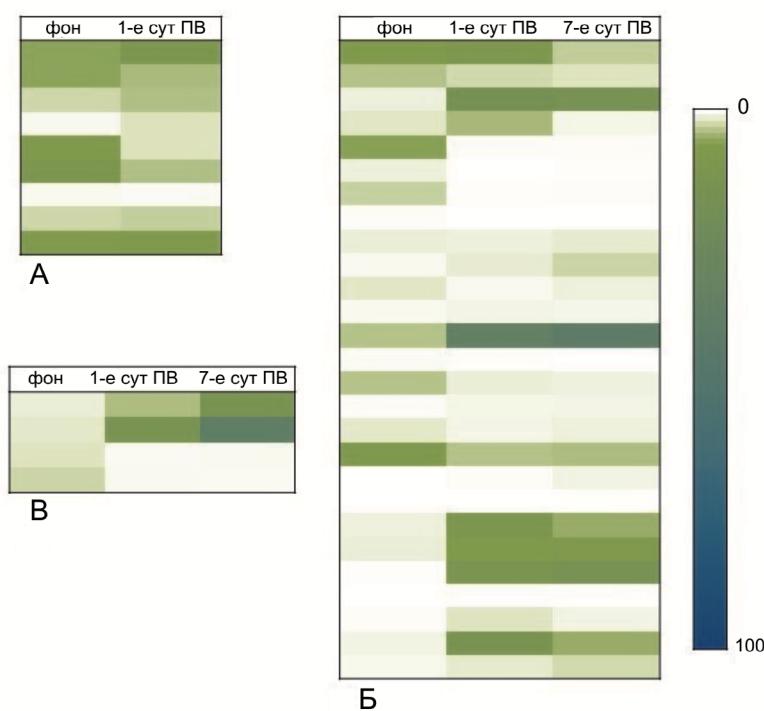


Рисунок. Динамика гемоглобина низкой плотности у космонавтов.  
А – короткие полеты; Б – длительные полеты; В – сверхдлительные полеты

процессу – эриптозу, являющемуся своеобразной формой программируемой гибели клеток. Процесс эриптоза, инициируемый накоплением во внешней половине бислойной мембранны эритроцитов фосфатидилсерина, ассоциирован с заменой дискоцитов на их кренированную форму – эхиноциты [19].

Следует обратить внимание на результаты полученных данных гемоглобина низкой плотности, представленные в виде тепловых карт (рисунок).

Критическим значением индекса LHD%, оценивающего процентное содержание в общем пуле красных кровяных клеток гипохромных эритроцитов, является величина больше 4,0 %, при которой устанавливается железодефицитное состояние [20]. При сравнении значений LHD% фонового периода и значений LHD%, полученных в 1-е сутки ПВ, у космонавтов 1-й группы не наблюдалось существенных различий (см. рис., А). Однако при анализе данных, полученных после длительных и сверхдлительных полетов, можно отметить, что в большинстве случаев наблюдалось превышение границ физиологической нормы, указывающее на наличие латентного дефицита железа у космонавтов второй и третьей групп (см. рис. Б, В).

Как известно, индекс LHD% является показателем доступности железа для эритропоза и маркером насыщения гемоглобином зрелых эритроцитов [21]. При клиническом обследовании 250 женщин

фертильного возраста, у 153 из которых были нормальные концентрации гемоглобина и ферритина, а у 97 наблюдался латентный дефицит железа и содержание ферритина в крови было ниже 30 мкг/л, было показано, что величины RBC, Hb, MCV, MCH и MCHC не имели статистически значимых межгрупповых различий. При этом индекс LHD% был достоверно выше у группы женщин с нарушениями метаболизма железа [22].

Полученные результаты позволяют утверждать, что на функциональное состояние системы эритрона при выполнении космонавтами межпланетных полетов необходимо будет обращать самое пристальное внимание.

#### Выходы

1. Полеты на МКС продолжительностью от 8 до 14 сут не оказывают значительного влияния на морфофункциональное состояние эритроцитов у космонавтов.

2. Орбитальные полеты длительностью от 125 до 215 и от 355 до 371 сут сопровождаются формированием гипохромного анемического синдрома, выраженность которого возрастает по мере увеличения продолжительности пребывания в невесомости.

3. Вне зависимости от длительности полетов у космонавтов в раннем периоде восстановления уменьшается ширина распределения эритроцитов по объему, свидетельствуя о снижении гетерогенности популяции красных кровяных клеток.

Работа выполнена по теме фундаментальных исследований РАН FMFR-2024-0039.

#### Список литературы

1. Иванова С.М. Система крови в условиях космических полетов и после их завершения // Орбитальная станция «Мир». М., 2002. Т. 2. С. 159–196.

*Ivanova S.M. Blood system during space flights and after their completion // Orbital station «Mir». Moscow, 2002. V. 2. P. 159–196.*

2. Иванова С.М., Моруков Б.В., Максимов Г.В. Морфофункциональное состояние красной крови у экипажей МКС // Международная космическая станция. Российский сегмент. Космическая биология и медицина. Воронеж, 2011. Т. 2. С. 249–272.

*Ivanova S.M., Morukov B.V., Maksimov G.V. Morphofunctional state of red blood in ISS crews // International space station. Russian segment. Space biology and medicine. Voronezh, 2011. V. 2. P. 249–272.*

3. Leach C.S., Johnson P.S. Influence of spaceflight on erythrokinetics in man // Sci. 1984. V. 225. Is. 4658. P. 216–218.
4. Легеньков В.И., Токарев Ю.Н., Береговкин А.В. и др. Адаптационный эритроцитопенический синдром невесомости // Проблемы гематологии переливания крови. 1981. Т. 26. № 12. С. 21–26.
- Legen'kov V.I., Tokarev Yu.N., Beregovkin A.V. et al. Adaptation erythrocytopenic syndrome of weightlessness // Problemy gematologii perelivaniya krovi. 1981. V. 26. № 12. P. 21–26.
5. Tavassoli M. Anemia of spaceflight // J. of the Am. Society of Hematol. 1982. V. 60. № 5. P. 1059–1067.
6. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М., 2001.
- Vorob'ev P.A. Anemic syndrome in clinical practice. Moscow, 2001.
7. Trudel G., Shafer J., Laneuville O. et al. Characterizing the effect of exposure to microgravity on anemia: more space is worse // Am. J. of Hematol. 2020. V. 95. № 3. P. 267–273.
8. Singh A., Chaudhary R., Pandey H.C. et al. Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor // Asian J. of Transfusion Sci. 2018. V. 12. № 1. P. 46–50.
9. Miglio A., Valente C., Guglielmini C. Red blood cell distribution width as a novel parameter in canine disorders: literature review and future prospective // Animals. 2023. V. 13. № 6. P. 1–13.
10. Repsold L., Joubert A.M. Eryptosis: an erythrocyte's suicidal type of cell death // BioMed Res. Int. 2018. № 5. P. 1–10.
11. Ng E.H., Leung J.H., Lau Y.S. et al. Evaluation of the new red cell parameters on Beckman Coulter DxH800 in distinguishing iron deficiency anaemia from thalassaemia trait // Int. J. of Lab. Hematol. 2014. V. 37. № 2. P. 199–207.
12. Bouri S., Martin J. Investigation of iron deficiency anaemia // Clin. Med. 2018. V. 18. № 3. P. 242–244.
13. Grigor'ev A.I., Ivanova S.M., Morukov B.V., Maksimov G.V. Development of cell hypoxia induced by factors of long-term spaceflight // Reports Biochemistry and Biophysics. 2008. V. 422. № 6. P. 823–826.
14. Клочкова-Абельянц С.А., Суржикова Г.С. Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний: некоторые аспекты патогенеза и перспективы дифференциальной диагностики // Медицина в Кузбассе. 2019. Т. 18. № 3. С. 25–28.
- Klochkova-Abel'yants S.A., Surzhikova G.S. Iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases: some aspects of pathogenesis and prospects for differential diagnosis // Meditsina v Kuzbasse. 2019. V. 18. № 3. P. 25–28.
15. Jiang Z., Han X., Wang Y. et al. Red cell distribution width, anemia, and lower-extremity physical function among rural-dwelling older adults // Aging Clin. and Experim. Res. 2022. V. 34. № 10. P. 2483–2491.
16. Kunz H., Quirarte H., Simpson R.J. et al. Alterations in hematologic indices during long-duration spaceflight // Hematol. 2017. V. 17. P. 1–8.
17. Егорова Е.Н., Пустовалова Р.А., Горшкова М.А. Клинико-диагностическое значение эритроцитарных индексов, определяемых автоматическими гематологическими анализаторами // Верхневолжский медицинский журнал. 2014. Т. 12. № 3. С. 34–41.
- Egorova E.N., Pustovalova R.A., Gorshkova M.A. Clinical and diagnostic value of erythrocyte indices determined by automatic hematological analyzers // Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal. 2014. V. 12. № 3. P. 34–41.
18. Иванова С.М., Моруков Б.В., Лабецкая О.И. и др. Состояние красной крови космонавтов в полетах на Международной космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2007. Т. 41. № 6. С. 28–33.
- Ivanova S.M., Morukov B.V., Labetskaya O.I. et al. Red blood of cosmonauts on missions aboard the International space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2007. V. 41. № 6. P. 28–33.
19. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П. Эритроциты как бактерицидные клетки, участники и регуляторы воспаления // Иммунология. 2020. Т. 41. № 5. С. 458–469.
- Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P. Red blood cells as bactericidal cells, participants and regulators of inflammation // Immunologiya. 2020. V. 41. № 5. P. 458–469.
20. Urrechaga E. The new mature red cell parameter, low haemoglobin density of the Beckman-Coulter LH750: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency // Int. J. of Lab. Hematol. 2010. V. 32 P. 144–150.
21. Karagüller M., Aksu Y., Vetem İ., Akay O.M. Clinical significance of the new Beckman-Coulter parameters in the diagnosis of iron deficiency anemia // Eskisehir Med. J. 2022. V. 3. № 3. P. 292–296.
22. Urrechaga E., Borque L., Escanero J.F. Clinical value of hypochromia markers in the detection of latent iron deficiency in nonanemic premenopausal women // J. of Clin. Lab. Analysis. 2016. V. 30. № 5. P. 623–627.

Поступила 09.01.2024

## MORPHOFUNCTIONAL STATUS OF COSMONAUTS' ERYTHROCYTES AFTER MISSIONS TO THE INTERNATIONAL SPACE STATION OF VARYING DURATION

**Serova A.V., Zhuravleva O.A., Rykova M.P., Antropova E.N., Markin A.A.**

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

Forty ISS male cosmonauts at the age of 36 to 61 years participated in investigations of the hematological parameters and erythrocyte indices including those used to detect a latent iron deficit (MAF, LHD%). The cosmonauts were divided into 3 groups. Group-1 consisted of 9 cosmonauts

*who had made 8 to 14-day missions; group-2 consisted of 27 cosmonauts whose mission duration was 125 to 215 days; group-3 consisted of 4 cosmonauts who had accomplished 355 to 371-day long missions.*

*The data show that post-recovery changes of the erythrocyte morfo-functional properties are compensatory and aimed to overcome the stress from re-adaptation to Earth's gravity. Missions of 8-14-d duration do not affect erythrocytes dramatically. After 125-215-d and 355-371-d missions we observed signs of a hypochromic anemic*

*syndrome that depended on length of life in microgravity. Irrespective of mission duration, the width of erythrocyte distribution by volume decreases considerably during early recovery which implies reduction of heterogeneity in the erythrocyte population.*

*Key words:* space mission, space medicine, erythrocytes, hematological indices, erythrocyte indices.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2024. V. 58. № 4. P. 25–31.

УДК 612.085.4

## ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА КАЧЕСТВО ОПЕРАТОРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОПЕРАТОРА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОЙ ЛУННОЙ ГРАВИТАЦИИ

**Худякова Е.П.<sup>1, 2</sup>, Шпаков А.В.<sup>1</sup>, Тарасенков Г.Г.<sup>1, 2</sup>, Седелкова В.А.<sup>1, 3</sup>,  
Герасимова Ю.И.<sup>1</sup>, Горбачев В.П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>2</sup>АО «Центральный научно-исследовательский институт машиностроения», г. Королев, Московская область

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,

Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва

E-mail: Janetta-space@yandex.ru

Целью работы являлось исследование влияния физических тренировок (ФТ) на качество операторской деятельности (ОД) и функциональное состояние человека по частоте сердечных сокращений и показателю электродермальной активности в условиях моделированной лунной гравитации.

Участвовали 10 испытуемых, 5 из которых выполняли ФТ (группа «Тренировка»), остальные 5 вошли в группу «Контроль». Гипокинезия длилась 10 сут: первые 3 сут представляли собой условия моделированной невесомости, последующие 7 сут – моделированной лунной гравитации, в условиях которой испытуемы выполняли ФТ. До гипокинезии, а также на 7-е сутки моделированной лунной гравитации испытуемые выполняли совмещенную ОД. На 7-е сутки моделированной лунной гравитации в группе «Тренировка» 80 % испытуемых улучшили качество совмещенной ОД, в контрольной группе – 20 %. На 7-е сутки ортостатической гипокинезии функциональное состояние группы «Тренировка» при выполнении ОД определялось повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) у 60 % испытуемых, а также несколько более выраженной (на 7 %) симпатической активностью по показателю кожной проводимости при сравнении с контрольной группой. Функциональное состояние оперативного покоя в группе «Тренировка» определялось повышением показателей ЧСС на 13 %, что отличалось от контрольной группы, в которой повышение ЧСС составило 23,6 %, а также снижением симпатических влияний по показателю электродермальной активности при сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: физические тренировки, операторская деятельность, гипогравитация, функциональное состояние.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 32–37.

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2024-58-4-32-37

Условия космического полета за пределы околосземной орбиты к Луне с пребыванием экипажа

на ее поверхности будут значительно отличаться от условий орбитальных полетов и связаны с высокими рисками для здоровья и жизни. Проведение опережающих исследований в наземных экспериментах необходимо для разработки и развития системы медико-биологического обеспечения лунных космических полетов [1–3]. При полетах в дальний космос по сравнению с орбитальными операторские задачи космонавтов будут разнообразнее, сложнее, их будет количественно больше, что ставит вопрос работоспособности человека на первоочередные позиции [4]. Регулярные физические тренировки (ФТ), помимо сохранения физической работоспособности, мышечной силы и выносливости, связаны с повышением психической (умственной) работоспособности человека [5–7]. В связи с тем, что эти результаты были получены в условиях влияния гравитации Земли на человека, необходима их верификация в наземных экспериментах с моделированием физиологических эффектов измененной гравитации по отношению к земной, в частности с моделированием лунной гравитации.

С позиций системного подхода необходимо изучение функций психики в неразрывной связи с физиологическими функциями [8], что может быть реализовано при оценке функционального состояния (ФС) человека-оператора, которое определяли в условиях ортостатической гипокинезии в зависимости от ФТ с помощью объективных физиологических методов [9, 10, 11]. ФС представляет собой комплекс состояний активности отдельных систем организма, которые определяют эффективность деятельности [12]. Условия моделированной лунной гравитации [13] и выполнение операторской деятельности в этих условиях оказывают влияние на центральную регуляцию вегетативных функций. При исследовании функционального состояния в процессе выполнения операторской деятельности (ОД) целесообразно изучение и сравнение состояний спокойного

(оперативный покой, когда оператор находится в состоянии покоя и одновременно в ожидании начала выполнения деятельности) и активного бодрствования (выполнение операторской деятельности) [14]. Диагностика ФС человека-оператора направлена на выявление неблагоприятных состояний, влияющих на снижение эффективности работы, а также на выявление условий появления оптимальных состояний, которые обеспечивают наилучшее качество деятельности [10, 15]. Контроль ФС позволит снизить риски аварий и катастроф при выполнении ОД в космических орбитальных полетах и полетах в дальний космос.

Цель работы – исследование влияния физических тренировок на качество ОД, а также на функциональное состояние человека по реакциям системы кровообращения и электродермальной активности, зарегистрированных до и во время выполнения ОД в условиях моделированной лунной гравитации.

#### Методика

В исследовании участвовали 10 практически здоровых мужчин в возрасте 22–33 лет ( $25,7 \pm 4,1$  лет). Испытуемые прошли врачебно-экспертную комиссию ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и подписали добровольное Информированное согласие на участие в эксперименте. Программа исследований была одобрена Комиссией по биомедицинской этике НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России (протокол № 1 от 07.02.2019 г.). Использовали модель последовательного воздействия на организм человека антиортостатической гипокинезии (АНОГ) с углом наклона тела  $-6^\circ$  относительно горизонта в течение 3 сут (моделирование физиологических эффектов невесомости при перелете Земля – Луна) и ортостатической гипокинезии (ОГ) с углом наклона тела  $+9,6^\circ$  в течение 7 сут (пребывание на лунной поверхности) [2], что в целом моделирует физиологические эффекты полета к Луне. Испытуемые находились в условиях ОГ 10 сут и были разделены на 2 группы по 5 человек: группу «Тренировка» и группу «Контроль». Группа «Контроль» в условиях моделированной лунной гравитации не выполняла ФТ. Группа «Тренировка» с 1-х суток ОГ начала выполнять ежедневные ФТ продолжительностью 32–36 мин на велоэргометре Monark-915E во второй половине дня в интервале с 16 ч до 17 ч. Величина опорных нагрузок во время тренировок соответствовала 1/6 массы тела испытуемого за счет синхронизированной работы пневмокомпрессоров в конструкции стенда и угла наклона ложемента. Операторскую деятельность и регистрацию физиологических показателей проводили до ОГ (-2-е сутки) и на 7-е сутки ОГ. Оценивали воздействие 6-дневного выполнения ФТ. За основу планирования физических тренировок была взята

программа тренировок космонавтов на велоэргометре ВБ-3 на Международной космической станции [16, 17]. Методика «Адаптивная модель операторской деятельности» [18–21] представляла собой модель совмещенной ОД, которая обеспечивала одновременное выполнение арифметико-логической задачи и задачи зрительно-мануального слежения на пределе функциональных возможностей (оборудование компании «МЕДИКОМ-МТД») [22]. За 2 нед до фоновой регистрации испытуемые выполняли в среднем по 3 тренировки ОД, обеспечившие формирование навыка ее выполнения. Арифметико-логическая задача заключалась в выполнении арифметических умственных действий с принятием решения за ограниченное время (10 с), задача зрительно-мануального слежения – в слежении визиром за мишенью на экране с помощью джойстика. Показателями качества арифметико-логической задачи являлись время решения и точность (% ошибок по отношению к количеству задач) решения задачи. Длительность совмещенной ОД составляла 10 мин, перед началом которой испытатель получал инструкцию одновременно на быстродействие и безошибочность. Улучшение качества совмещенной ОД оценивали по одновременному повышению результативности задачи слежения и арифметико-логических задач. Для оценки ФС при выполнении ОД, а также для оценки ФС оперативного покоя использовали средние значения ЧСС (уд/мин) и средние значения тонической КПр (мкСм), зарегистрированной экзосоматическим методом К. Фере [23]. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ IBM SPSS Statistics и Microsoft Office Excel 2010. Для расчета значимости внутригрупповых различий использовали Т-критерий Уилкоксона. Использованы следующие статистические параметры: Ме – медиана, Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили, min, max – минимальное и максимальное значения выборки, показатели в форме относительных величин (%).

#### Результаты и обсуждение

На 7-е сутки пребывания в условиях ОГ в группе «Контроль» 1 испытуемый (4К) улучшил качество выполнения совмещенной ОД при сравнении с фоновыми результатами, а в группе «Тренировка» – 4 испытуемых (1Ф, 3Ф, 4Ф, 5Ф). Выявлено улучшение качества выполнения ОД в группе «Тренировка» по одному виду совмещенной ОД – показателю зрительно-мануального слежения ( $p < 0,05$ ). Физиологическая составляющая ФС активного бодрствования (при выполнении ОД) определена следующими изменениями: до ОГ в группе «Тренировка» прирост ЧСС составил 7,1 % ( $p < 0,05$ ), тонической кожной проводимости – 2,3 % (у 3 испытуемых повысилась, у 2 – понизилась); в контрольной группе

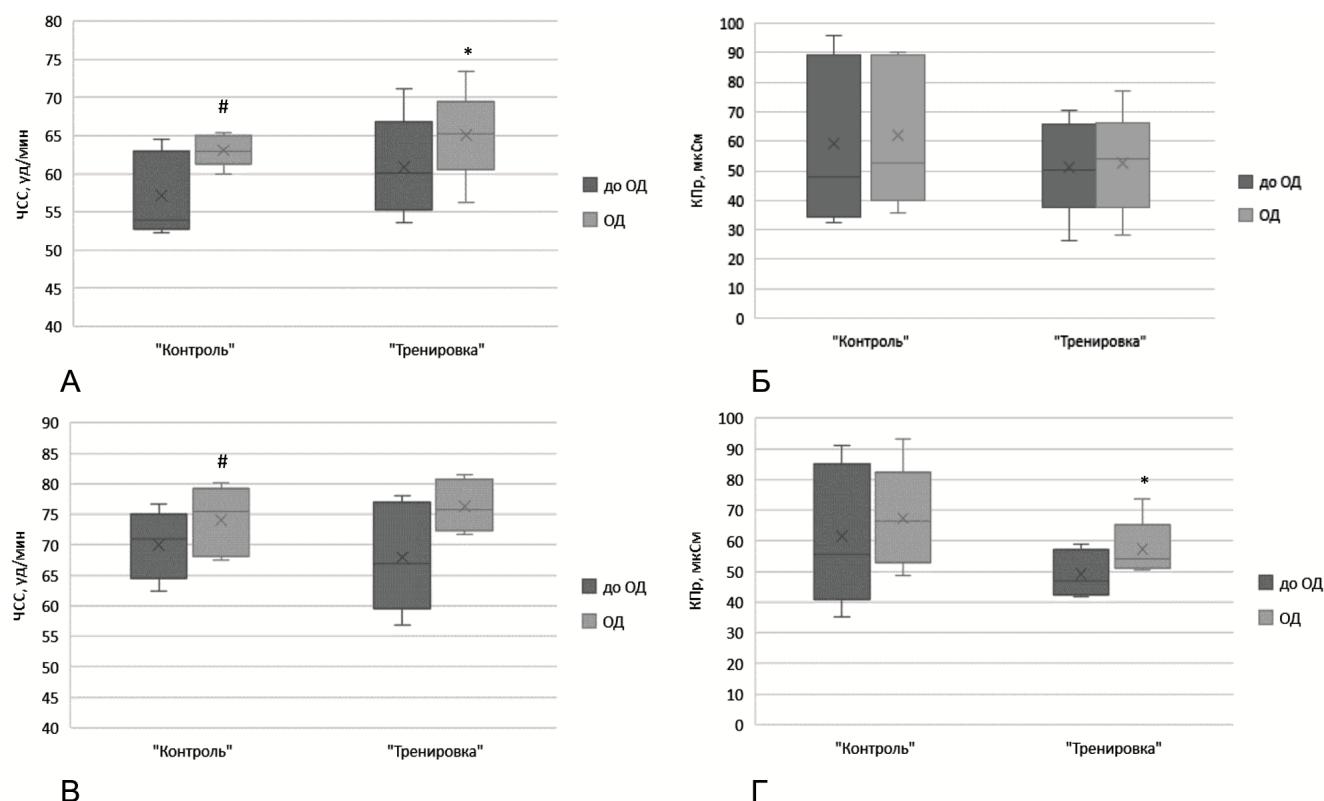


Рисунок. Динамика вегетативных показателей до и во время выполнения совмещенной ОД.

А, Б – до гипокинезии; В, Г – 7-е сутки ОГ; □ – медиана; □ – 25–75 %; □ – Min-Max; × – среднее значение; \* –  $p < 0,05$ ; # –  $p = 0,08$  при сравнении показателя при выполнении ОД с показателем до ОД

до ОГ прирост ЧСС составил 11,2 % (4 испытуемых показали повышение, 1 – снижение), кожной проводимости – 8,3 % (4 показали повышение, 1 – снижение). На 7-е сутки ОГ в группе «Тренировка» среднегрупповой прирост значений ЧСС при выполнении ОД составил 14,3 % (повышение отмечено у 3 испытуемых группы в диапазоне 19–33 %, у 2 – понижение на 4 и 8 %); среднегрупповая тоническая кожная проводимость повысилась на 17 % (3–29 %) ( $p < 0,05$ ). В группе «Контроль» на 7-е сутки ОГ среднегрупповой прирост ЧСС при выполнении ОД составил 6 % (у 4 испытуемых отмечено повышение на 7–13 %, у 1 – снижение на 3 %), тонической кожной проводимости – 14,6 % (у 4 испытуемых повысились в диапазоне 2–38 %, у одного понизилась на 9%). Таким образом, на 7-е сутки ОГ в группе «Тренировка» при выполнении ОД изменилось ФС: выявлено усиление симпатоактивирующих влияний при выполнении ОД по показателям тонической кожной проводимости на 14,7 % по сравнению с фоновым этапом в сочетании со среднегрупповым повышением качества совмещенной ОД. В группе «Контроль» ФС испытуемых при выполнении ОД характеризовалось следующими изменениями: показатели ЧСС понизились на 5,2 %, показатели тонической кожной проводимости повысились на

6,3 % по сравнению с фоновым этапом при среднегрупповом ухудшении качества совмещенной ОД либо по показателю слежения, либо по скорости или точности выполнения арифметико-логической задачи (рисунок, таблица).

Выполнение испытуемыми ФТ повлияло на оптимизацию их ФС, о чем свидетельствует улучшение качества совмещенной ОД в группе «Тренировка» в сочетании со средним 14%-ным повышением ЧСС и 17%-ным повышением симпатической активности по показателю тонической кожной проводимости. Изменения ФС оперативного покоя определены следующим образом: на 7-е сутки ОГ в группе «Тренировка» средний прирост ЧСС в состоянии покоя составил 12,9 % (у 4 испытуемых ЧСС повысилась в диапазоне 16–30 %, у 1 понизилась на 20 %), в группе «Контроль» показатели ЧСС в состоянии покоя повысились на 23,6 % (1,5–44 %) ( $p < 0,05$ ). В группе «Тренировка» средний прирост тонической кожной проводимости составил 3 %, учитывая, что у 4 испытуемых получено понижение в диапазоне 5–16 % и только у 1 повышение. В группе «Контроль» среднее повышение тонической кожной проводимости составило 12,6 % (у 3 испытуемых повысилась в диапазоне 10–52 %, у 2 – понизилась на 17 и 26 % соответственно). Как видно,

Таблица

**Изменение показателей совмещённой ОД  
на 7-е сутки ОГ в группах «Контроль» и «Тренировка»**

Группа	Испытуемые	7-е сутки ОГ		
		ЗМС, %, Δ	АЛЗ-ВР, %, Δ	АЛЗ-Т, %, Δ
«Контроль»	1К	-13,6	-3,9	-2,4
	2К	17,2	-5,8	0,3
	3К	-21,9	-23,6	0,2
	4К*	62,5*	-6,6*	-0,8*
	5К	2,2	9,6	-0,4
	Ме [МКИ]	2,2 (-13,6; 17,2)	-5,8 (-6,6; -3,9)	-0,4 (-0,8; 0,2)
«Тренировка»	1Ф*	15,2*	-7,3*	-0,5*
	2Ф	465	1,5	1,9
	3Ф*	361,4*	-6,6*	-2*
	4Ф*	1,8*	-9,8*	-1*
	5Ф*	1425,6*	-6,6*	-2,5*
	Ме(МКИ)	361,4 (15,2; 465)≠	-6,6 (-7,3; -6,6)	-1 (-2; -0,5)

**Примечание.** По показателю ЗМС (зрительно-мануальное сложение) положительный прирост означает повышение качества деятельности, по показателям АЛЗ-ВР (арифметико-логическая задача, время реакции) и АЛЗ-Т (арифметико-логическая задача, точность) о повышении качества деятельности свидетельствуют отрицательные значения. К – группа «Контроль»; Ф – группа «Тренировка»; Δ – изменение; Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал (25%; 75%); ≠ – р = 0,04 (Т-критерий Уилкоксона) при сравнении с показателями, полученными до воздействия ОГ; \* – испытуемые, улучшившие качество совмещённой ОД.

на 10-е сутки ОГ (7-е сутки ОГ) ФС в оперативном покое характеризовалось сравнительно более высоким тонусом симпатического звена вегетативной нервной системы в группе «Контроль» на 9,6 % по показателю кожной проводимости, а также сравнительно более высокими показателями ЧСС на 10,7 % по отношению к группе «Тренировка».

Результаты, полученные в ходе работы, следуют принимать во внимание в дальнейших наземных исследованиях, изучающих ОД в сочетании с методами профилактики неблагоприятного влияния пониженной гравитации по отношению к земной на организм человека. При этом особое внимание следует уделить изучению возможностей физических тренировок в связи с поддержанием оптимальных ФС, способствующих качественному выполнению ОД космонавтами на лунной поверхности.

### Выводы

1. Выполнение ФТ в условиях 7-суточной моделированной лунной гравитации повлияло на качество выполнения испытуемыми совмещённой ОД, зарегистрированной на 7-е сутки ОГ в сторону улучшения. Рассматривая в отдельности каждый вид совмещённой ОД, выполнение ФТ в наибольшей степени положительно повлияло на качество зрительно-мануального сложения, являющегося одним из видов совмещённой ОД (р < 0,05).

2. ФТ, выполненные в условиях моделированной лунной гравитации, оказали влияние на повышение прироста ЧСС при выполнении ОД на 7,2 % и усиление симпатических влияний по тонической кожной проводимости на 14,7 %, что в сочетании с повышением качества ОД свидетельствует об оптимальном усилении мобилизации испытуемых группы «Тренировка».

3. На 7-е сутки ОГ показатели ЧСС в группе «Тренировка» в состоянии оперативного покоя повысились на 13 %, в контрольной группе на 23,6 % при сравнении с фоновым этапом; показатели тонической кожной проводимости в группе «Тренировка» повысились на 3 %, в контрольной группе – на 12,6 % при сравнении с фоном, что свидетельствует об изменении ФС оперативного покоя испытуемых группы «Тренировка» на 7-е сутки ОГ в сторону снижения симптоактивирующих влияний.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН FMFR-2024-0038.

### Список литературы

- Баранов В.М., Катунцев В.П., Баранов М.В. и др. Вызовы космической медицине при освоении человеком Луны: риски, адаптация, здоровье, работоспособность //

- Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 3. С. 109–122.
- Baranov V.M., Katuntsev V.P., Baranov M.V. et al. Challenges to space medicine in human exploration of the Moon: risks, adaptation, health, efficiency // Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal. 2018. № 3. Р. 109–122.
2. Баранов М.В., Катунцев В.П., Шпаков А.В., Баранов В.М. Метод наземного моделирования физиологических эффектов пребывания человека в условиях гипогравитации // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2015. Т. 160. № 9. С. 392–396.
- Baranov M.V., Katuntsev V.P., Shpakov A.V., Baranov V.M. The method of ground-based modeling of the physiological effects of human stay in hypogravity // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2015. V. 160. № 9. P. 392–396.
3. Акулов В.А., Балакин В.Л. Проблемы адекватности модельной гипогравитации Луны и Марса // Пилотируемые полеты в космос. 2019. № 1 (30). С. 62–79.
- Akulov V.A., Balakin V.L. Problems of adequacy of model hypogravity of the Moon and Mars // Pilotiruemye polety v kosmos. 2019. № 1 (30). P. 62–79.
4. Крикалев С.К., Крючков Б.И., Харламов М.М. и др. Экспериментальные исследования по оценке выполнения космонавтами сложной операторской деятельности после длительного космического полета на МКС в интересах осуществления полетов в дальний космос // Пилотируемые полеты в космос. 2013. № 4 (9). С. 24–35.
- Krikalev S.K., Kryuchkov B.I., Harlamov M.M. et al. Experimental studies to evaluate the performance of complex operator activities by cosmonauts after a long space flight to the ISS in the interests of deep space flights // Pilotiruemye polety v kosmos. 2013. № 4 (9). P. 24–35.
5. Smith P.J., Blumenthal J.A., Hoffman B.M. et al. Exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials // Psychosom. Med. 2010. V. 72. Is. 3. P. 239–252.
- Cassilhas R.C., Tufik S., de Mello M.T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory // Cell Mol. Life Sci. 2016. V. 73. № 5. P. 975–983.
- Ratey J.J., Loehr J.E. The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: a review of underlying mechanisms, evidence and recommendations // Rev. Neurosci. 2011. V. 22 (2). P. 171–185.
- Бодров В.А. Современные исследования фундаментальных и прикладных проблем психологии профессиональной деятельности. Ч. 1 // Психол. журнал. 2008. Т. 29. № 5. С. 83–90.
- Bodrov V.A. Modern researches of fundamental and applied problems of psychology of professional activity. Ch. 1 // Psichologicheskiy zhurnal. 2008. V. 29. № 5. P. 83–90.
9. Генкин А.А., Медведев В.И. Прогнозирование психофизиологических состояний: Вопросы методологии и алгоритмизации // АН СССР. Науч. совет по комплексным проблемам физиологии человека и животных. Ленинград, 1973. С. 142.
- Genkin A.A., Medvedev V.I. Prediction of psychophysiological states: Issues of methodology and algorithmization // AS USSR. Scientific council on complex problems of human and animal physiology. Leningrad, 1973. P. 142.
10. Данилова Н.Н. Психофизиология: Учеб. для вузов. М., 2004.
- Danilova N.N. Psychophysiology: Textbook for universities. Moscow, 2004.
11. Леонова А.Б., Кузнецова А.С. Структурно-интегративный подход к анализу функциональных состояний: история создания и перспективы развития // Вестник Москов. уни-та. Сер. 14. Психология. 2019. № 1. С. 13–33.
- Leonova A.B., Kuznetsova A.S. Structural-integrative approach to the analysis of functional states: the history of creation and prospects of development // Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 14. Psichologiya. 2019. № 1. P. 13–33.
12. Дикая Л.Г. Психическая саморегуляция функционального состояния человека (системно-деятельностный подход). М., 2003.
- Dikaya L.G. Mental self-regulation of the functional state of a person (system-activity approach). Moscow, 2003.
13. Бодров В.А. Психологические основы деятельности. М., 2007.
- Bodrov V.A. Psychological foundations of activity. Moscow, 2007.
14. Руденко Е.А., Черепов А.Б., Баранов М.В. и др. Исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 1. С. 31–37.
- Rudenko E.A., Cherepov A.B., Baranov M.V. et al. Study of the autonomic regulation of the cardiovascular system during prolonged stay in conditions of orthostatic and antiorthostatic hypokinesia // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 1. P. 31–37.
15. Yerkes R.M., Dodson J.D. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit formation // J. of Compar. Neurol. and Psychol. 1992. V. 18. P. 459–482.
16. Козловская И.Б., Ярманова Е.Н., Фомина Е.В. Российская система профилактики: настоящее и будущее // Авиакосм. и экол. мед. 2013. Т. 47. № 1. С. 13–20.
- Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N., Fomina E.V. Russian prevention system: present and future // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2013. V. 47. № 1. P. 13–20.
17. Козловская И.Б., Степанцов В.И., Егоров А.Д. Физические тренировки в длительных полетах // Орбитальная станция «Мир». Космическая биология и медицина. М., 2001. Т. 1. С. 393–411.
- Kozlovskaya I.B., Stepansov V.I., Egorov A.D. Physical training in long flights // Orbital station «Mir». Space biology and medicine. Moscow, 2001. V. 1. P. 393–411.
18. Городецкий И.Г., Захаров Е.С., Скоморохов А.А. Адаптивная модель совмещенной деятельности человека-оператора в составе программно-аппаратного комплекса «Реакор» // Известия ТРТУ. Технические науки. 2004. № 6. С. 36–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/>

adaptivnaya-model-sovm-eyatelnosti-chelovekaoperatora-v-sostave-programmno-apparatnogo-kompleksa (дата обращения: 05.04.2023)

Gorodetskiy I.G., Zakharov E.S., Skomorokhov A.A. Adaptive model of combined human-operator activity as part of the Reactor hardware and software complex // Izvestiya TRTU. Tekhnicheskie nauki. 2004. № 6. P. 36–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptive-model-sovm-eyatelnosti-chelovekaoperatora-v-sostave-programmno-apparatnogo-kompleksa> (date of application: 05.04.2023)

19. Городецкий И.Г., Трофимов Е.А. Индекс когнитивной работоспособности операторов в эргатических системах // Психол. журнал. 2016. Т. 37. № 5. С. 22–31.

Gorodetskiy I.G., Trofimov E.A. Index of cognitive operability of operators in ergatic systems // Psichologicheskiy zhurnal. 2016. V. 37. № 5. P. 22–31.

20. Карпов А.В. Метасистемная организация уровневых структур психики. М., 2004.

Karpov A.V. Metasystem organization of level structures of the psyche. Moscow, 2004.

21. Якимович Н.В. Постановка эксперимента по изучению психофизиологических механизмов «совмещенной» операторской деятельности // Вестник психофизиол. 2014. № 2. С. 46–49.

Yakimovich N.V. Setting up an experiment to study the psychophysiological mechanisms of «combined» operator activity // Vestnik psihofiziologii. 2014. № 2. P. 46–49.

22. Городецкий И.Г., Якимович Н.В., Трофимов Е.А. и др. Создание методики для диагностики способности к совмещеннной деятельности // Психол. исследования [Электронный ресурс]. 2012. Т. 5. № 26. URL: <http://psystudy.ru>.

Gorodetskiy I.G., Yakimovich N.V., Trofimov E.A. et al. Creating a methodology for diagnosing the ability to combine activities // Psichologicheskie issledovaniya [Electronic resource]. 2012. V. 5. № 26. URL: <http://psystudy.ru>.

23. Reji R. et al. A compact deep learning model for robust facial expression recognition // Int. J. of Engineer. and Adv. Technol. 2019. V. 8 (6). P. 2956–2960.

Поступила 24.05.2023

## EFFECT OF PHYSICAL TRAINING ON THE QUALITY OF OPERATOR PERFORMANCE AND FUNCTIONAL CONDITION OF THE OPERATOR IN A MODELED LUNAR GRAVITY

Khudiakova E.P.<sup>1, 2</sup>, Shpakov A.V.<sup>1</sup>,  
Tarasenkov G.G.<sup>1, 2</sup>, Sedelkova V.A.<sup>1, 3</sup>,  
Guerasimova Yu.I.<sup>1</sup>, Gorbachev V.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Joint Stock Company «Central Research Institute for Machine Building», Korolev, Moscow region

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow

*Purpose of the work was assess the effects of physical training (PT) in a modeled lunar gravity on the quality of operator's activity (OA) and functional state using the heart rate (HR) and electrodermal measurements.*

*Ten test-subjects were divided into two equal groups: PT and Control. Hypokinesia lasted 10 days. The first 3 days were spent in microgravity modeled by bed rest (BR); the next 7 days, the test-subjects were exposed to a lunar gravity (LG) where they performed PT. Before hypokinesia and on LG day-7 the test-subjects performed combined OA. On LG day-7, the OA quality was improved in 80 % of the PT group and only in 20 % of the Control group. On BR day-7, the OA test increased HR in 60 % of the PT group; besides, according to the electrodermal measurements, OA raised the sympathetic activity by 7 % in comparison with the Control. During the operator's rest time HR increased by 13 % in the PT group and by 23.6 % in the Control, the sympathetic activity by the indexes of electrodermal activity in the PT group was decreased in comparison with the Control.*

Key words: physical training, operator's activity, hypogravity, functional condition.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 32–37.

УДК 612.2

## ДЫХАНИЕ И ГАЗООБМЕН ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЫХАНИИ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ ВО ВРЕМЯ ВДОХА

Семенов Ю.С.

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

E-mail: semenov.yury@gmail.com

В работе рассмотрено влияние дыхания с дополнительным отрицательным давлением во время вдоха (ДОДвд, -20 см вод. ст.) на дыхание и газообмен у здорового человека в антиортостатическом положении (-8° относительно горизонта).

Установлено, что при ДОДвд существенно снижалась частота дыхания: медиана ( $M$ ), 1-й ( $Q_1$ ) и 3-й ( $Q_3$ ) квартили составили: до ДОДвд  $M = 16,4 \text{ мин}^{-1}$ ,  $Q_1 = 13,4 \text{ мин}^{-1}$  и  $Q_3 = 18,5 \text{ мин}^{-1}$ ; во время ДОДвд  $M = 6,9 \text{ мин}^{-1}$ ,  $Q_1 = 5,7 \text{ мин}^{-1}$  и  $Q_3 = 10,2 \text{ мин}^{-1}$ . У отдельных добровольцев частота дыхания снижалась до 4–5 циклов в минуту. При ДОДвд возрастал дыхательный объем: до ДОДвд  $M = 0,50 \text{ л}$ ,  $Q_1 = 0,43 \text{ л}$ ,  $Q_3 = 0,56 \text{ л}$ ; во время ДОДвд  $M = 0,66 \text{ л}$ ,  $Q_1 = 0,56 \text{ л}$ ,  $Q_3 = 1,07 \text{ л}$ . Изменения частоты дыхания и дыхательного объема сопровождались снижением минутного объема дыхания: до ДОДвд  $M = 9,6 \text{ л/мин}$ ,  $Q_1 = 7,8 \text{ л/мин}$ ,  $Q_3 = 10,0 \text{ л/мин}$ ; во время ДОДвд  $M = 6,7 \text{ л/мин}$ ,  $Q_1 = 5,7 \text{ л/мин}$ ,  $Q_3 = 8,2 \text{ л/мин}$ . Также при ДОДвд увеличивался дыхательный коэффициент: до ДОДвд  $M = 0,777$ ,  $Q_1 = 0,722$ ,  $Q_3 = 0,817$ ; во время ДОДвд  $M = 0,875$ ,  $Q_1 = 0,818$ ,  $Q_3 = 0,916$ .

Несмотря на снижение минутной вентиляции, имеются признаки вымывания  $\text{CO}_2$  из тканей организма при ДОДвд, что косвенно указывает на увеличение эффективности газообмена в легких при ДОДвд.

Ключевые слова: дыхание с дополнительным отрицательным давлением, легочный газообмен, паттерн дыхания.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 38–43.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-4-38-43

Дыхание с дополнительным отрицательным давлением (ДОД) – режим дыхания, при котором в дыхательных путях создается и поддерживается давление ниже атмосферного. Снижение давления может быть реализовано как на протяжении всего дыхательного цикла, так и на отдельных его фазах. В данной работе рассматривается дыхание с дополнительным отрицательным давлением во время вдоха (ДОДвд): дополнительное разрежение в дыхательных путях создается только в fazu вдоха, в течение остальных фаз дыхательного цикла давление в дыхательных путях не отличается от того,

которое наблюдалось бы при обычном спокойном дыхании.

В начале 1990-х гг. (авторское свидетельство № 1690673 от 15.11.1991 г.) ДОД было предложено в качестве средства профилактики нежелательных физиологических последствий пребывания в условиях микрогравитации во время космических полетов, в исследованиях с антиортостатической гипокинезией была продемонстрирована эффективность данного подхода [1–4]. ДОДвд также рассматривается как средство профилактики нежелательного перераспределения жидких сред организма в краинальном направлении в условиях микрогравитации [5].

В клинической практике ДОДвд применяется для повышения эффективности мероприятий сердечно-легочной реанимации и для поддержания должных значений показателей центральной и cerebralной гемодинамики при кровопотере и иных гипотонических состояниях [6–9]. Однако изменения паттерна дыхания и показателей газообмена, вызванные ДОДвд, остаются практически неисследованными.

Цель исследования – изучение вызванных ДОДвд изменений паттерна дыхания и показателей газообмена у здоровых добровольцев в антиортостатическом положении (АНОП). АНОП использовали для моделирования физиологических эффектов микрогравитации.

### Методика

#### Схема эксперимента

В исследовании приняли участие 8 здоровых добровольцев (мужчины среднего телосложения, в возрасте от 24 до 42 лет, среднее  $\pm SD = 32,4 \pm 6,5$  года). Все добровольцы получили допуск врачебно-экспертной комиссии к участию в исследовании и подписали Информированное согласие в соответствии с положением Хельсинкской декларации прав человека. Программа экспериментального исследования была одобрена Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 373 от 31.10.2014 г.).

ДОДвд было реализовано с помощью лицевой маски с клапанной коробкой, разделяющей инспираторный и экспираторный потоки. В инспираторный канал дополнительно были установлены трехходовой кран и дополнительный подпружиненный клапан (клапан ДОДвд), открывающийся при достижении заданной разницы давлений между инспираторным каналом и атмосферой. Клапан конструктивно подобен стандартному газовому редуктору. Регулируемое предварительное сжатие пружины данного клапана задает уровень разрежения в инспираторном канале. Трехходовой кран использовался для отключения клапана ДОДвд от системы на этапах свободного дыхания. Так как инспираторный и экспираторный потоки были разделены, и при ДОДвд, и при свободном дыхании небольшой дополнительный мертвый объем, созданный лицевой маской и деталями дыхательного контура, был одинаков. Клапан ДОДвд был настроен на создание разрежения -20 см вод. ст.

Каждый из добровольцев принял участие в 2 сериях эксперимента, выполненных по единой циклограмме. В 1-й серии использовали ДОДвд, 2-я была контрольной, в ней ДОДвд не применяли, в остальной серии были полностью идентичны. Перерыв между сериями составлял несколько недель. За несколько суток до начала эксперимента добровольцев знакомили с измерительной аппаратурой и ДОДвд.

Каждая из серий исследования была разделена на 3 этапа (пауз между ними не было): свободное дыхание (но уже через дыхательную аппаратуру) в течение 10 мин, этап ДОДвд или продолжение свободного дыхания в контрольной серии (для единогородства далее назван так же – ДОДвд) в течение 20 мин, свободное дыхание после ДОДвд (также через дыхательную аппаратуру) в течение 7 мин.

Во время измерений доброволец располагался лежа на спине на ортопостоле с опущенным изголовьем (угол наклона -8° относительно горизонта). АНОП использовали, чтобы вызвать перераспределение крови в краниальном направлении, подобное наблюдающемуся в условиях микрогравитации. Механические характеристики системы дыхания в данном случае практически не отличаются от соответствующих горизонтальному положению, так как гравитационно-зависимые эффекты в первом приближении связаны с величиной синуса угла наклона, а эффекты долговременного пребывания в АНОП, вызванные, например, изменением гидратации тканей, не успевают развиться в течение серии (суммарно – около 40 мин). Газообмен при АНОП -8° также практически не отличается от газообмена в горизонтальном положении, так как он жестко связан с метаболическими потребностями. Однако имеются данные о влиянии перераспределения крови на работу системы регуляции дыхания [10,

11]. Соответственно можно ожидать и влияния перераспределения крови в краниальном направлении на вызванные ДОДвд реакции.

#### Измерительные методики

В течение каждой серии непрерывно измеряли инспираторный поток (УЗ-флюометр, разработка Московского государственного горного университета, Россия), давление под маской ( $Pm$ ) и концентрации  $O_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом газе (Капнограф-01, «Тритон-Электроникс», Россия). По полученным данным были вычислены как «минутные» показатели (потребление  $O_2$  –  $VO_2$ , выделение  $CO_2$  –  $VCO_2$ , дыхательный коэффициент –  $RER$ , минутный объем дыхания –  $MV$ ), так и показатели отдельного дыхательного цикла (дыхательный объем –  $VT_{in}$ , парциальные давления  $O_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом газе в конце выдоха –  $PetO_2$  и  $PetCO_2$  соответственно).

По полученным записям  $Pm$  были определены характеристики паттерна дыхания: длительность дыхательного цикла ( $T$ ,  $BF = 1/T$  – частота дыхания), длительность вдоха ( $t_{insp}$ ), длительность выдоха ( $t_{exp}$ ), длительность паузы между вдохом и последующим выдохом ( $tp_1$ ), длительность паузы между выдохом и последующим вдохом ( $tp_2$ ). По результатам измерения инспираторного потока и  $Pm$  была также выполнена оценка работы ( $W$ ), совершающейся при выполнении вдоха.  $W$  вычисляли как интеграл произведения потока на разность давления под маской и атмосферного давления, границы интегрирования совпадают с границами вдоха. Показатели газообмена и вентиляции были приведены к стандартному представлению (BTPS и STPD). По записям  $Pm$  дополнительно вычисляли пиковое разрежение во время вдоха и пиковое давление во время выдоха, а также среднее за этап значение  $Pm$  (без разделения на вдохи и выдохи).

Для оценки газообмена в тканях использовали транскutanный монитор напряжений  $O_2$  и  $CO_2$  ( $tcpO_2$ ,  $tcpCO_2$ ; TCM4, Radiometer, Дания). Датчик располагался на поверхности кожи в подключичной области слева. Также для непрерывного измерения насыщения артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) использовали пульсоксиметрию (TCM4, Radiometer, Дания).

#### Обработка результатов

Обработка результатов измерений выполнялась по следующему шаблону. Сначала для каждой записи (т. е. для каждого из добровольцев) вычисляли среднее значение показателя на каждом этапе исследования (в каждой серии 3 этапа: «до ДОДвд», «ДОДвд», «после ДОДвд»; усреднение по времени). Также отдельно для каждого добровольца вычисляли разность среднего на текущем этапе значения показателя и его же значения на этапе «до ДОДвд», таким образом для каждого добровольца получали

величины изменений показателей относительно исходного состояния. Так как для ряда показателей наблюдались выраженные индивидуальные различия в величине (но не направлении) реакции на ДОДвд, особенно ярко проявившиеся для частоты дыхания, а количество людей в группе относительно невелико ( $n = 8$ ), при статистической обработке результатов применяли непараметрический критерий – критерий знаковых рангов Уилкоксона для связных выборок, для представления результатов использовали медиану и квартили.

С помощью критерия Уилкоксона сравнивали попарно либо этапы внутри серии, либо одноименные этапы разных серий. Сравнение одноименных этапов разных серий проводили только для разностей.

### Результаты и обсуждение

#### Паттерн дыхания и анализ состава выдыхаемого газа

При переходе от свободного дыхания к ДОДвд показатели внешнего дыхания изменились на протяжении периода от нескольких дыхательных циклов до нескольких минут (длительность переходного процесса сильно различалась у разных добровольцев), однако потом показатели оставались стабильными в течение всего периода применения ДОДвд. Приведенные ниже результаты обработки данных получены для участков записей, не включающих отрезки длительностью 2 мин от момента включения или выключения режима ДОДвд.

Все добровольцы продемонстрировали нормальные значения показателей внешнего дыхания и газообмена как до, так и после применения ДОДвд.

Результаты измерений приведены в таблице. В ответ на ДОДвд частота дыхания (BF) снижалась и увеличивался дыхательный объем ( $VT_{in}$ ), минутный объем дыхания (MV) при этом снижался. Однако величины изменения BF и  $VT_{in}$  сильно различались у разных добровольцев, у одного человека они могли остаться практически неизменными, в то время как у другого BF снижалась до 4–5 циклов в минуту, а  $VT_{in}$  при этом приближался к своему максимально возможному значению. При переходе от ДОДвд к свободному дыханию показатели возвращались к своим исходным значениям в течение нескольких минут или быстрее (у большинства добровольцев переходный процесс длился лишь несколько дыхательных циклов).

Максимальное значение Рm на любом из этапов в любой из серий исследования не превышало 1,5 см вод. ст. Максимальное разрежение под маской на этапах свободного дыхания в любой из серий исследования не превышало 1,0 см вод. ст. Разрежение во время вдоха при ДОДвд находилось в диапазоне 18–22 см вод. ст. (медиана 19,2 см вод. ст.). Среднее за весь этап применения ДОДвд давление

под маской составляло от -5,4 до -10,8 см вод. ст. (медиана -6,6 см вод. ст.), знак минус указывает на разрежение. На этапах свободного дыхания среднее за весь этап значение Рm равнялось нулю. Разброс в величинах среднего за период применения ДОДвд значения Рm связан с большим индивидуальным разбросом изменений характеристики паттерна дыхания при переходе к ДОДвд, главным образом с разбросом частоты дыхания. Работа W при ДОДвд также характеризуется большим индивидуальным разбросом, ее величина составляла от 9 до 21 л·см вод. ст. (медиана 13 л·см вод. ст.), при свободном дыхании данный показатель составлял 0,6 л·см вод. ст.

Пауз от вдоха до последующего выдоха не наблюдалось ни при свободном дыхании, ни при ДОДвд ( $tp_1 = 0$ ). Паузы от выдоха до последующего вдоха отсутствовали при свободном дыхании у большинства добровольцев. При ДОДвд паузы от выдоха до последующего вдоха ( $tp_2$ ) появлялись или же увеличивались. Медианное значение  $tp_2$  составило 0,3 с, 1-й и 3-й квартили равны соответственно 0,2 и 0,7 с. При ДОДвд также увеличивались длительности вдоха и выдоха ( $t_{insp}$  и  $t_{exp}$ ).

Практически все показатели внешнего дыхания достоверно ( $p < 0,05$  при сравнении этапа «ДОДвд» контрольной серии и серии с ДОДвд, сравнение разностей) реагировали на ДОДвд, кроме  $PetO_2$ ,  $VCO_2$ ,  $VO_2$ ,  $t_{insp}$  и  $t_{exp}$ .

При ДОДвд  $VT_{in}$  увеличивался на 0,2 л и снижалась BF на 8 мин<sup>-1</sup> (до 4–5 циклов в минуту у отдельных добровольцев). По-видимому, увеличение  $VT_{in}$  являлось причиной увеличения  $t_{insp}$  и  $t_{exp}$ .

Показатели  $PetCO_2$  и  $PetO_2$  при ДОДвд изменились противоположно ( $PetCO_2$  увеличился на 6 mmHg,  $PetO_2$  снизился на 6 mmHg), MV снизился на 2,8 л/мин, RER увеличился на 0,09.

Сравнение разностей значений показателей на этапе «после ДОДвд» и «до ДОДвд», полученных в контрольной серии и серии с ДОДвд, не выявило достоверных отличий между сериями ( $p > 0,05$ ). Следовательно, вызванные ДОДвд изменения показателей дыхания и газообмена не сохраняются после завершения ДОДвд.

#### Транскутанные измерения

Среди показателей, зарегистрированных транскутанным монитором, только для  $t_{cp}CO_2$  наблюдались достоверные изменения в ответ на ДОДвд ( $p < 0,05$ , сравнение этапа «ДОДвд» между сериями, сравнивали разности). Данный показатель снижался при ДОДвд на 0,4–3,4 mmHg и часто оставался сниженным после возврата к свободному дыханию.

Резюмируя, паттерн дыхания существенно изменяется при ДОДвд. Вероятно, система регуляции дыхания стремится минимизировать дополнительную работу дыхательных мышц, снижая частоту дыхания без увеличения длительности вдоха.

**Показатели дыхания и газообмена на каждом из этапов серий эксперимента и их изменения**

Показатель	Средние за этап значения показателей			Разности средних за этап значений показателей	
	до ДОДвд	ДОДвд	после ДОДвд	ДОДвд – до ДОДвд	после ДОДвд – до ДОДвд
Серия с ДОДвд					
PetCO <sub>2</sub> (mmHg, BTPS)	29,3 (28,1; 32,2)	35,5 (33,9; 37,1)	32,2 (29,7; 33,7)	5,9** (3,3; 6,7)	2,2 (-0,4; 3,6)
PetO <sub>2</sub> (mmHg, BTPS)	110,2 (108,9; 111,1)	104,2 (101,4; 107,5)	106,3 (103,1; 109,2)	-5,9* (-8,0; -2,3)	-3,7 (-7,3; 0,1)
RER	0,777 (0,722; 0,817)	0,875 (0,818; 0,916)	0,788 (0,690; 0,864)	0,088* (0,073; 0,129)	0,018 (-0,076; 0,064)
VCO <sub>2</sub> (л/мин, STPD)	0,20 (0,18; 0,23)	0,19 (0,18; 0,25)	0,20 (0,18; 0,22)	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,00 (-0,03; 0,02)
VO <sub>2</sub> (л/мин, STPD)	0,26 (0,22; 0,30)	0,25 (0,21; 0,27)	0,27 (0,24; 0,28)	-0,02* (-0,04; -0,01)	-0,01 (-0,01; 0,02)
MV (л/мин, BTPS)	9,6 (7,8; 10,0)	6,7 (5,7; 8,2)	8,0 (7,3; 8,9)	-2,8* (-3,0; -2,5)	-0,6* (-1,9; -0,1)
VT <sub>in</sub> (л, ATP)	0,50 (0,43; 0,56)	0,66 (0,56; 1,07)	0,67 (0,61; 0,80)	0,19* (0,13; 0,54)	0,20 (0,01; 0,34)
BF (мин <sup>-1</sup> )	16,4 (13,4; 18,5)	6,9 (5,7; 10,2)	11,2 (8,8; 14,3)	-8,0** (-10,7; -6,3)	-5,6* (-6,7; -4,3)
t <sub>insp</sub> (с)	1,5 (1,3; 1,8)	2,6 (1,5; 4,3)	1,9 (1,7; 2,7)	1,3 (-0,1; 2,5)	0,7 (0,0; 1,1)
t <sub>exp</sub> (с)	1,9 (1,7; 2,4)	3,3 (2,4; 4,5)	2,7 (2,2; 3,8)	1,6* (0,1; 2,6)	0,6* (0,4; 1,7)
t <sub>cp</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	39,8 (37,4; 42,4)	37,2 (35,7; 40,1)	36,8 (35,0; 39,8)	-0,6** (-3,4; -0,4)	-1,5* (-3,9; -0,4)
Контрольная серия					
PetCO <sub>2</sub> (mmHg, BTPS)	30,7 (30,2; 31,8)	30,9 (30,0; 32,3)	30,5 (29,8; 31,5)	0,5 (-0,8; 0,9)	-0,5 (-0,7; 0,1)
PetO <sub>2</sub> (mmHg, BTPS)	109,4 (107,6; 111,4)	107,5 (105,3; 111,4)	110,3 (105,7; 111,5)	-1,4 (-2,1; 0,0)	-0,4 (-1,0; 0,6)
RER	0,757 (0,721; 0,769)	0,773 (0,718; 0,785)	0,805 (0,731; 0,810)	-0,001 (-0,022; 0,014)	0,026 (0,001; 0,052)
VCO <sub>2</sub> (л/мин, STPD)	0,25 (0,22; 0,27)	0,22 (0,21; 0,25)	0,23 (0,23; 0,27)	-0,02* (-0,03; 0,00)	-0,01 (-0,02; 0,01)
VO <sub>2</sub> (л/мин, STPD)	0,32 (0,30; 0,34)	0,30 (0,28; 0,32)	0,31 (0,29; 0,33)	-0,02 (-0,03; 0,00)	-0,02 (-0,03; 0,00)
MV (л/мин, BTPS)	11,2 (9,7; 11,7)	10,1 (9,2; 10,6)	10,3 (9,6; 10,9)	-0,9* (-1,2; -0,3)	-0,5 (-1,5; 0,0)
VT <sub>in</sub> (л, ATP)	0,59 (0,51; 0,66)	0,65 (0,55; 0,70)	0,66 (0,57; 0,72)	0,03 (-0,01; 0,09)	0,03 (-0,01; 0,09)
BF (мин <sup>-1</sup> )	16,3 (13,8; 18,2)	13,7 (12,7; 16,1)	13,1 (12,3; 15,1)	-1,6 (-3,9; -0,1)	-1,2 (-3,6; -0,2)
t <sub>insp</sub> (с)	1,5 (1,4; 1,7)	1,6 (1,5; 1,7)	1,6 (1,5; 1,8)	0,1 (0,0; 0,1)	0,1 (0,0; 0,1)
t <sub>exp</sub> (с)	1,8 (1,7; 2,5)	2,1 (1,8; 2,7)	2,3 (2,1; 2,6)	0,2 (0,0; 0,3)	0,2 (0,1; 0,6)
t <sub>cp</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	40,8 (37,8; 41,5)	40,7 (37,7; 42,4)	39,7 (37,2; 41,9)	0,3 (-0,1; 1,2)	-0,6 (-1,1; 1,1)

Примечание. Данные представлены в виде М (Q1;Q3), где М – медиана (вычислена по группе добровольцев), Q1 и Q3 – 1-й и 3-й квартили. \* – р < 0,05; \*\* – р < 0,01 приведены для сравнения этапа «ДОДвд» или «после ДОДвд» с этапом «до ДОДвд» текущей серии (критерий знаковых рангов Уилкоксона для связных выборок).

Отдельно стоит отметить различие в величинах пикового разрежения во время вдоха при ДОДвд и среднего за весь этап «ДОДвд» значения давления под маской. Из-за увеличения длительности дыхательного цикла при ДОДвд без существенного увеличения длительности вдоха «сила воздействия» ДОДвд на кардиореспираторную систему, которую можно измерять как среднее за этап разрежение (около -7 см вод. ст.), оказывается примерно втрое меньше, чем можно было бы ожидать, если опираться только на настройку клапана, реализующего ДОДвд (-20 см вод. ст.). Это позволяет считать, что для увеличения величины реакции со стороны кардиореспираторной системы на ДОДвд следует увеличивать долю вдоха в структуре дыхательного цикла, а лучше – использовать ДОД. Возможное ослабление воздействия ДОДвд, вызванное снижением

частоты дыхания, следует учитывать при изучении физиологических эффектов ДОДвд.

Следует также отметить, что из-за существенно-го индивидуального разброса величины снижения частоты дыхания при практически неизменной длительности вдоха среднее давление в дыхательных путях при ДОДвд также подвержено существенному индивидуальному разбросу, даже если нет разброса пикового разрежения во время вдоха.

Наблюдаемые при ДОДвд изменения PetCO<sub>2</sub> могут быть вызваны увеличением дыхательного объема, прирост которого способствует приближению конечно-выдыхаемой порции газа по составу к альвеолярному газу, или же они могут быть вызваны изменением эффективности газообмена в легких при ДОДвд. Наблюдаемый при ДОДвд прирост RER может отражать увеличение работы дыхательных

мышц или увеличение эффективности газообмена. Однако вместе с наблюдавшимся при ДОДвд снижением  $\text{tcpCO}_2$  увеличение RER более вероятно отражает изменения эффективности газообмена в легких. Неизменность  $\text{VCO}_2$  и  $\text{VO}_2$  на фоне снижения MV при ДОДвд также указывает на увеличение эффективности газообмена.

Увеличение эффективности газообмена приводит к некоторому вымыванию  $\text{CO}_2$  из организма, несмотря на снижение BF (вплоть до 4 циклов в минуту у отдельных добровольцев). Рост RER и  $\text{PetCO}_2$  при ДОДвд согласуется с результатами транскутанных измерений, свидетельствующих о небольшом снижении  $\text{tcpCO}_2$  при ДОДвд. Кроме того, при ДОДвд может наблюдаться небольшое увеличение  $\text{SpO}_2$  [12], что также косвенно указывает на увеличение эффективности газообмена в легких.

Увеличение эффективности газообмена при ДОДвд наиболее вероятно вызвано снижением неравномерности вентиляции и кровотока в легких, а также интенсификацией кровообращения в малом круге. Наблюдаемый прирост эффективности может быть связан как с уменьшением внутригрудного давления, так и с изменениями паттерна дыхания при ДОДвд (приростом  $VT_{in}$ ). Для разделения вкладов изменений внутригрудного давления при ДОДвд и изменений паттерна дыхания самих по себе (т. е. без снижения давления в дыхательных путях) требуется отдельное исследование, в котором были бы изучены изменения показателей дыхания и газообмена при заданном паттерне дыхания, повторяющем наблюдавшийся при ДОДвд (снижение частоты дыхания за счет паузы от выдоха до последующего вдоха без существенного изменения длительностей остальных фаз дыхательного цикла с сохранением неизменным минутного объема дыхания за счет прироста дыхательного объема).

Возможное увеличение эффективности газообмена в легких при ДОДвд заслуживает особого внимания, так как в некоторых ситуациях, таких как лечение заболеваний легких, может быть желательным эффектом, но вместе с тем может способствовать чрезмерному вымыванию  $\text{CO}_2$  из организма, что сильно влияет на кровообращение.

### Выводы

- При ДОДвд возрастал дыхательный объем, снижалась частота дыхания, также снижался минутный объем дыхания.
- ДОДвд приводило к увеличению процентного содержания  $\text{CO}_2$  в конечно-выдыхаемой порции газа, возрастал дыхательный коэффициент, снижалось напряжение  $\text{CO}_2$  в тканях.
- Совокупность изменений показателей дыхания и газообмена, вызванных ДОДвд, свидетельствует о вымывании  $\text{CO}_2$  из тканей организма,

несмотря на снижение минутной вентиляции легких и увеличение работы дыхания, что косвенно указывает на увеличение эффективности газообмена в легких при ДОДвд.

Работа выполнена при поддержке гранта Программы IV.7.1 Президиума РАН «Интеграция регуляторных влияний в обеспечении функций организма» и Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (тема FMFR-2024-0038).

Автор выражает искреннюю признательность за дружескую поддержку и помочь в организации и проведении эксперимента коллегам из ГНЦ РФ – ИМБП РАН д.т.н. А.И. Дьяченко, к.м.н. Ю.А. Поповой, к.м.н. И.В. Рукавишникову, к.м.н. Г.Д. Реушкиной, а также хотел бы отметить неоценимый вклад покойного д.м.н. А.В. Суворова, без которого данный эксперимент был бы невозможен.

### Список литературы

- Баранов В.М., Тихонов М.А., Котов А.Н. и др. Некоторые механизмы моделирования гидростатического компонента гемодинамики в условиях микрогравитации // Авиакосм. и экол. мед. 2000. Т. 34. № 4. С. 27–31.  
*Baranov V.M., Tikhonov M.A., Kotov A.N. et al. Some mechanisms of modeling the hydrostatic component of hemodynamics in microgravity // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2000. V. 34. № 4. C. 27–31.*
- Баранов В.М., Тихонов М.А., Котов А.Н. и др. Влияние комплексного баровоздействия на гемодинамику у животных при моделировании физиологических эффектов микрогравитации // Авиакосм. и экол. мед. 2001. Т. 35. № 1. С. 55–60.  
*Baranov V.M., Tikhonov M.A., Kotov A.N. et al. The effect of complex barometric exposure on hemodynamics during simulation of the physiological impacts of microgravity in animals // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2001. V. 35. № 1. P. 55–60.*
- Баранов В.М., Демин Е.П., Котов А.Н. и др. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов профилактики ортостатических расстройств при моделировании заключительного этапа космического полета // Авиакосм. и экол. мед. 2003. Т. 37. № 4. С. 17–23.  
*Baranov V.M., Demin Ye.P., Kotov A.N. et al. Comparative evaluation of several methods preventing orthostatic disorders during simulation of the end-of space-mission factors // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2003. V. 37. № 4. P. 17–23.*
- Баранов В.М., Демин Е.П., Котов А.Н. и др. Comparative evaluation of several methods preventing orthostatic disorders during simulation of the end-of space-mission factors // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2003. V. 37. № 4. P. 17–23.
- Тихонов М.А., Котов А.Н., Реушкин В.Н. и др. Респираторные и сердечно-сосудистые механизмы гипобарической коррекции антиортостатического перераспределения региональных объемов крови // Авиакосм. и экол. мед. 2003. Т. 37. № 2. С. 51–59.  
*Tikhonov M.A., Kotov A.N., Reushkin V.N. et al. Respiration and cardiovascular mechanisms of hypobaric correction*

of the head-down redistribution of local blood volumes // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2003. V. 37. № 2. P. 51–59.

5. Popova J.A., Suvorov A.V., Zaripov R.N. et al. Exposure of inspiratory negative pressure breathing on cosmonauts during spaceflight // Acta Astronaut. 2022. V. 199. P. 438–444.

6. Lurie K.G., Voelckel W.G., Zielinski T. et al. Improving standard cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve in a porcine model of cardiac arrest // Anesth. Analg. 2001. V. 93. № 3. P. 649–655.

7. Lurie K.G., Zielinski T.M., McKnite S.H. et al. Treatment of hypotension in pigs with an inspiratory impedance threshold device: a feasibility study // Crit. Care Med. 2004. V. 32. № 7. P. 1555–1562.

8. Convertino V.A. Mechanisms of inspiration that modulate cardiovascular control: the other side of breathing // J. Appl. Physiol. 2019. V. 127. P. 1187–1196.

9. Rickards C.A. Vive la résistance! The role of inspiratory resistance breathing on cerebral blood flow // Respir. Physiol. Neurobiol. 2019. V. 265. P. 76–82.

10. Баранов В.М. Эволюция взглядов на физиологию дыхания в невесомости // Авиакосм. и экол. мед. 2023. Т. 57. № 5. С. 20–30.

Baranov V.M. Evolution of views on physiology of breathing in microgravity // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2023. V. 57. № 5. P. 20–30.

11. Баранов В.М., Катунцев В.П., Тарасенков Г.Г. и др. Изучение активности центрального дыхательного механизма в условиях длительного космического полета // Авиакосм. и экол. мед. 2022. Т. 56. № 3. С. 5–11.

Baranov V.M., Katuntsev V.P., Tarasenkov G.G. et al. Studies of the activity of the central respiratory mechanism in long-term space missions // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2022. V. 56. № 3. P. 5–11.

12. Semenov Yu.S., Popova Yu.A., Diachenko A.I. et al. Characteristics of the effect of negative pressure inspiration on the cardiorespiratory system of humans under the conditions of five-day dry immersion // Hum. Physiol. 2014. V. 40. P. 748–751.

Поступила 27.02.2024

## RESPIRATION AND GAS EXCHANGE IN HUMANS BREATHING WITH AN ADDITIONAL NEGATIVE PRESSURE DURING INSPIRATION

Semenov Yu.S.

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

The paper discusses the effect of breathing with an additional negative pressure during inspiration ( $NPB_{in}$ , -20  $cmH_2O$ ) on respiration and gas exchange in a normal human during head-down tilt (-8°).

We found that  $NPB_{in}$  reduced the respiratory rate significantly: before  $NPB_{in}$ , the median (M), the first quartile (Q1) and the third quartile (Q3) were  $M = 16.4 \text{ min}^{-1}$ ,  $Q1 = 13.4 \text{ min}^{-1}$  and  $Q3 = 18.5 \text{ min}^{-1}$ ; during  $NPB_{in}$ , the M, Q1 and Q3 values were  $6.9 \text{ min}^{-1}$ ,  $5.7 \text{ min}^{-1}$  and  $10.2 \text{ min}^{-1}$ , respectively. In several subjects, respiratory rate reduced to 4–5 cycles per minute.  $NPB_{in}$  increased the tidal volume. Prior to  $NPB_{in}$ , M was equal to 0.50 L,  $Q1 = 0.43 \text{ L}$  and  $Q3 = 0.56 \text{ L}$ . During  $NPB_{in}$ , M rose to 0.66 L,  $Q1 = 0.56 \text{ L}$  and  $Q3 = 1.07 \text{ L}$ . Changes in the respiratory rate and tidal volume were accompanied by the reduction of the respiratory minute volume: prior to  $NPB_{in}$ , M was  $9.6 \text{ L/min}$ ,  $Q1 = 7.8 \text{ L/min}$  and  $Q3 = 10.0 \text{ L/min}$ ; during  $NPB_{in}$ , M was  $6.7 \text{ L/min}$ ,  $Q1 = 5.7 \text{ L/min}$ ,  $Q3 = 8.2 \text{ L/min}$ . Also,  $NPB_{in}$  increased the respiratory exchange ratio: prior to  $NPB_{in}$ , M was 0.777,  $Q1 = 0.722$  and  $Q3 = 0.817$ ; during  $NPB_{in}$ , M rose to 0.875,  $Q1 = 0.818$  and  $Q3 = 0.916$ .

Despite the reduction of minute ventilation, there are signs of  $CO_2$  washing-out from tissues, which indirectly indicates an increase in the efficiency of pulmonary gas exchange under the influence of  $NPB_{in}$ .

Key words: negative pressure breathing, pulmonary gas exchange, breathing pattern.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 38–43.

УДК 612.74

## РОЛЬ МЕХАНОАКТИВИРУЕМЫХ КАНАЛОВ В РЕГУЛЯЦИИ АНАБОЛИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ПАССИВНОМ РАСТЯЖЕНИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЫ КРЫСЫ

Вильчинская Н.А., Сергеева К.В., Тыганов С.А., Шенкман Б.С., Мирзоев Т.М.

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

E-mail: tmirzoev@yandex.ru

В настоящее время роль механоактивируемых (МА) каналов в реализации анаболических процессов в антигравитационных постуральных мышцах при их пассивном растяжении остается малоисследованной. Цель работы – выявление потенциальной роли МА-каналов в активации биогенеза рибосом и ERK1/2-зависимого пути в изолированной камбаловидной мышце (*m. soleus*) крысы в ответ на механическую нагрузку в виде пассивных растяжений.

Крысы *Wistar* были разделены на 3 группы: 1) «Контроль» (*m. soleus* не подвергалась действию ингибитора МА-каналов или активатору МА-каналов *Piezo1*); 2) «*Gd<sup>3+</sup>*» (*m. soleus* инкубировалась с ингибитором МА-каналов – хлоридом гадолиния); 3) «*Yoda1*» (*m. soleus* инкубировалась с активатором МА-каналов *Piezo1* – *Yoda1*). В каждой группе *m. soleus* из левой конечности инкубировалась в растворе без механической нагрузки («покой»), а *m. soleus* из правой конечности подвергалась серии пассивных растяжений («растяжение»). Содержание или экспрессия анаболических маркеров определялись с использованием вестерн-блоттинга или ПЦР в реальном времени. Через 1 ч после окончания серии растяжений в *m. soleus* было обнаружено достоверное увеличение экспрессии c-Myc и 45S пре-pRNK, а также увеличение содержания рибосомального белка S6 (*rpS6*) и фосфо-p90RSK по сравнению с покоящейся мышцей. При инкубации мышц с *Gd<sup>3+</sup>* разница в экспрессии c-Myc, содержании *rpS6* и фосфо-p90RSK между покоящейся и растягиваемой *m. soleus* отсутствовала. В группе «*Yoda1*» наблюдалось отсутствие разницы между покоящейся и растягиваемой *m. soleus* по таким параметрам, как фосфо-p90RSK, c-Myc, 45S пре-pRNK и *rpS6*. Пребывание покоящейся мышцы в растворе с *Yoda1* привело к достоверному увеличению экспрессии c-Myc, 45S пре-pRNK и увеличению содержания *rpS6* по сравнению с контрольной мышцей.

Инкубация антигравитационной *m. soleus* в растворе с ингибитором МА-каналов (*Gd<sup>3+</sup>*) приводит к снижению механозависимого ответа ряда анаболических маркеров (фосфо-p90RSK, c-Myc, 45S пре-pRNK, *rpS6*). Химическая активация каналов *Piezo1* в покоящихся мышцах вызывала активацию маркеров биогенеза рибосом.

Ключевые слова: камбаловидная мышца, механическая нагрузка, механоактивируемые каналы, *Piezo1*, биогенез рибосом, *rpS6*, c-Myc, ERK1/2, p90RSK.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 44–51.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-4-44-51

Скелетные мышцы, участвующие в поддержании позы и удержании веса тела в поле земного тяготения (постуральные или «антигравитационные» мышцы, такие как камбаловидная), в условиях реальной или моделируемой невесомости претерпевают существенные изменения, выражющиеся в значительной атрофии мышечных волокон и снижении их функциональных возможностей [1]. Глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения и развития мышечной атрофии в условиях невесомости, необходимо для разработки эффективных мер, направленных на поддержание работоспособности космонавтов во время выполнения миссии и после ее окончания. Более того, мышечная атрофия, наблюдаемая у космонавтов в условиях невесомости, схожа с атрофией, вызываемой гипокинезией/иммобилизацией в условиях земной гравитации, поэтому лучшее понимание механизмов данной формы мышечной атрофии будет способствовать предотвращению атрофических изменений в скелетных мышцах человека на Земле [2].

Поскольку в основе развития мышечной атрофии, вызванной пониженной активностью мышц, лежит дисбаланс процессов синтеза и распада мышечных белков, а механическая нагрузка на мышцы является ключевым регулятором анаболических процессов и соответственно мышечной массы, важно исследовать роль потенциальных mechanosensors, непосредственно воспринимающих механические сигналы и передающих их к внутриклеточным системам регуляции белкового синтеза (механотрансдукция). К таким mechanosensorsами на уровне сарколеммы мышечного волокна относятся механоактивируемые (МА) ионные каналы.

Было установлено, что МА-каналы с неустановленной молекулярной природой задействованы в передаче механических стимулов к белковому комплексу mTORC1 (мишень рапамицина у

млекопитающих, комплекс 1), являющемуся важнейшим регулятором синтеза белка в скелетной мышце [3]. Также из данных литературы известно, что активация mTORC1 в ответ на механические стимулы может не зависеть от влияния ростовых факторов [4]. Следовательно, сама по себе механическая нагрузка, испытываемая скелетной мышцей, может приводить к активации синтеза белка внутри мышечных волокон независимо от действия системных анаболических факторов. В настоящее время канальный белок Piezo1, встроенный в мембрану мышечного волокна, является одним из наиболее вероятных претендентов на роль МА ионных каналов, которые могли бы участвовать в процессе анаболической механотрансдукции в скелетных мышцах млекопитающих.

В нашей лаборатории было показано, что инкубация изолированной камбаловидной мышцы (*m. soleus*) крысы как с неспецифическим ингибитором МА-каналов (соль гадолиния), так и специфическим активатором Piezo1 (препарат Yoda1) привела к снижению механозависимой активации сигнального пути mTORC1/p70S6K [5]. Этот результат продемонстрировал, что каналы Piezo1, по-видимому, не задействованы в активации данного сигнального пути в ответ на серию пассивных растяжений изолированной постуральной *m. soleus* крысы. Однако влияние работы МА-каналов (Piezo1) на ряд других анаболических путей (в частности, ERK/p90RSK, c-Myc/45S пре-рРНК) в волокнах постуральной *m. soleus* в ответ на механическую стимуляцию остается неизвестным. Внутриклеточный сигнальный каскад ERK/p90RSK, активирующийся в ответ на действие механических и ростовых факторов, представляет собой mTOR-независимый путь активации процессов трансляции на рибосомах [6, 7], тогда как сигнальный путь c-Myc/45S пре-рРНК активируется в скелетной мышце в ответ на физическую нагрузку, способствуя образованию рибосом de novo для синтеза белка [8].

Цель данной работы заключалась в выявлении потенциальной роли МА-каналов в активации биогенеза рибосом (путь c-Myc/45S пре-рРНК) и ERK-зависимого сигнального пути в изолированной *m. soleus* крысы в ответ на механическую нагрузку в виде серии пассивных растяжений.

#### Методика

##### Дизайн эксперимента

В исследовании использовались самцы крыс Wistar массой  $190 \pm 10$  г. Животные содержались в виварных условиях, получая стандартный корм и воду *ad libitum*. Крысы были разделены на 3 группы (по 7 животных в каждой группе): 1) группа без добавления ингибитора или активатора МА каналов в раствор с изолированной мышцей («Контроль»);

2) группа животных с добавлением хлорида гадолиния (неспецифический ингибитор МА-каналов) в раствор с изолированной мышцей («Gd<sup>3+</sup>»); 3) группа с добавлением активатора каналов Piezo1 в раствор с изолированной мышцей («Yoda1»). В качестве специфического активатора каналов Piezo1 использовался препарат Yoda1 (CAS 448947-81-7, Tocris Bioscience, Великобритания) с конечной концентрации в растворе 10 мкмоль. Конечная концентрация хлорида гадолиния (sc-224004, Santa Cruz Biotechnology, США) в растворе также составляла 10 мкмоль. Под изофлурановым наркозом у животных извлекались левая и правая камбаловидные мышцы. В каждой группе мышца из левой конечности оставалась в растворе Рингера – Кребса в состоянии покоя («покой»), а мышца из правой конечности подвергалась механической нагрузке в виде цикла пассивных растяжений («растяжение») согласно протоколу, изложенному в работе [9]. Yoda1 и хлорид гадолиния добавлялись в растворы с обеими мышцами соответствующей группы. Программа эксперимента и все манипуляции с животными были одобрены Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 632 от 18.01.2023 г.).

##### Механическая стимуляция изолированной камбаловидной мышцы

Перед извлечением камбаловидной мышцы измерялась ее оптимальная длина *in situ* с помощью цифрового штангенциркуля. Далее мышцу извлекали из животного и помещали в охлажденный раствор Рингера – Кребса (138 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 24 mM NaHCO<sub>3</sub>, 11 mM глюкозы), с постоянной перфузией карбогемоном (95 % O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub>), и инкубировали в течение 30 мин. После чего на одной из мышц завязывали двойной простой узел вокруг дистального и проксимального концов мышцы вблизи мышечно-сухожильного соединения для прикрепления мышцы к датчику силы с одного конца и к фиксированному крючку с другого конца в ванночке с регулируемой температурой (28 °C) (Aurora Scientific Bath 809C, Онтарио, Канада). Оптимальную длину мышцы (L<sub>0</sub>) заново определяли с использованием серии одиночных сокращений (0,5 мс, 10 В). Вторая мышца при этом все время находилась в тех же условиях, но не прикреплялась к устройству растяжения и все время теста находилась в покое. Мышцу растягивали в автоматическом режиме в течение 300 мс на 25 % от L<sub>0</sub>, эта длина мышцы удерживалась 1 с, после чего возвращалась к L<sub>0</sub>. Между повторами растяжения был задан перерыв в 10 секунд. После 6 таких повторов вводился дополнительный перерыв в 300 с. После 300 с весь цикл повторялся еще 9 раз, длительность всего теста составляла 55 мин. После всего этого цикла обе мышцы помещались на 1 ч в раствор Рингера – Кребса. Это время

необходимо для активации анаболических сигнальных процессов в изолированных мышцах в ответ на серию пассивных растяжений [9]. После этого обе мышцы (покоящаяся и подвергавшаяся растяжениям) быстро высушивались на фильтровальной бумаге и замораживались в жидком азоте для последующего анализа.

#### Гель-электрофорез в ПААГ и иммуноблоттинг

Для выделения тотальной белковой фракции был использован набор реагентов RIPA Lysis Buffer System (Santa Cruz Biotechnology, США). При этом дополнительно использовались ингибиторы протеаз Complete Protease Inhibitor Cocktail (Santa Cruz Biotechnology, США), 10 мкг/мл апротинина (Sigma, США), 10 мкг/мл лейпептина (Sigma, США), 10 мкг/мл пепстатина (Sigma, США), Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail (Roche, Швейцария) 20 мкл, фосфоингибиторный коктейль (Santa Cruz Biotechnology, США), 40 мкл.

Для проведения электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) образцы разводились в 2-кратном буфере для образцов (5,4 мМ Tris-HCl (рН 6,8), 4%-ный Ds-Na, 20%-ный глицерин, 10%-ный β-меркаптоэтанол, 0,02%-ный бромфеноловый синий). Электрофорез был проведен в 10%-ном разделяющем ПААГ. Образцы каждой группы загружались на один гель с контрольными образцами. Электрофорез проводили при силе тока 17 мА на гель в мини-системе (Bio-Rad Laboratories) при комнатной температуре. Электроперенос белков проводили на нитроцеллюлозную мембрану при 100 В, температуре 4 °C в течение 120 мин в системе mini Trans-Blot (Bio-Rad Laboratories, США). Для контроля ровной загрузки белка мембрана окрашивалась красителем Ponceau S. После электропереноса мембранны инкубировали в растворе 5%-ного сухого молока (Bio-Rad Laboratories, США) в PBST (PBS + 0,1 % Tween 20) в течение 1 ч при комнатной температуре. Инкубация мембран с первичными антителами проводилась в течение ночи при температуре 4 °C, с вторичными антителами 1 ч при комнатной температуре. В работе использовались следующие первичные антитела: phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) (1:1000, #9101, Cell Signaling, США), p44/42 MAPK (Erk1/2) (1:1000, #9102, Cell Signaling, США) phospho-p90RSK1 (Thr359+Ser363) (1:1000, ab32413, Abcam, США), p90RSK1 (1:2000, #8408, Cell Signaling, США), rpS6 (#2217, 1:3000, Cell Signaling, США), GAPDH (1:10 000, #2118, Cell Signaling, США). В качестве вторичных антител использовали антитела goat anti-rabbit, конъюгированные с пероксидазой хрена (Santa Cruz Biotechnology, США) в разведении 1:50 000. Выявление белковых полос осуществляли с использованием набора Clarity Max ECL Western Blotting Substrates (Bio-Rad Laboratories, США).

Анализ белковых полос проводили с использованием C-Digit Blot Scanner (LI-COR Biosciences, США). Обработка полученных изображений проводилась с использованием программы Image Studio Digits Ver4.0 (LI-COR Biosciences, США).

#### ПЦР-анализ

Выделение тотальной РНК из скелетной мышцы проводили с применением коммерческого реагента ExtractRNA («Евроген», Россия) согласно рекомендациям производителя. Для проведения обратной транскрипции использовали 0,5 мкг РНК. Обратную транскрипцию проводили по стандартному протоколу с использованием набора RevertAid RT Kit (# K1691, Thermo Fisher Scientific, США). Полученные образцы кДНК использовались для проведения ПЦР в реальном времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I в амплификаторе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, США). Для проведения ПЦР в реальном времени применяли следующие праймеры: c-Myc (прямой: 5'-ttgatggatgaccctgac-3' и обратный: 5'-ctcgccaaatcctgtac-3'), 45S пре-рРНК (прямой: 5'-gcctgtacttccctctg-3' и обратный: 5'-gcccaaataaggctggccctc-3'). В качестве референсных генов использовали GAPDH (прямой праймер: 5'-cggtgtgaacggatttgc-3', обратный праймер: 5'-ttgaggtcaatgaagggtcg-3') и Ywhaz (прямой праймер: 5'-cccactccggacacagaata-3', обратный праймер: 5'-tgtcatcgatcgtctgc-3'). Анализ полученных данных осуществлялся по методу Ливака ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) [10].

#### Статистический анализ полученных данных

Данные приведены в виде «среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения». Для определения различий между покоящейся мышцей и растягиваемой мышцей (из одного животного) применялся парный t-тест. Для установления различий между группами применялся дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Тьюки (Tukey post-hoc test). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Серия пассивных растяжений m. soleus привела к достоверному увеличению экспрессии мРНК c-Myc (регулятор биогенеза рибосом) на 53 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с покоящейся мышцей (рис. 1, А). При растяжении мышцы, инкубированной с Gd<sup>3+</sup> или Yoda1 достоверных отличий в экспрессии мРНК c-Myc по сравнению с мышцей в покое обнаружено не было (рис. 1, А). При инкубации мышцы (в покое) с Gd<sup>3+</sup> наблюдалось небольшое снижение (-27 %,  $p < 0,05$ ) экспрессии мРНК c-Myc по сравнению с контрольной мышцей (см. рис. 1, А). При инкубации мышцы с Yoda1 как в состоянии покоя, так

и при растяжении наблюдалось достоверное усиление экспрессии мРНК с-Мус по сравнению с контролем (на 40 и 51 % соответственно,  $p < 0,05$ ) (см. рис. 1, А). Инкубация с  $Gd^{3+}$  значительно подавляла вызванную механическим растяжением экспрессию мРНК с-Мус (см. рис. 1, А, Б). Кроме того, было обнаружено увеличение экспрессии предшественника рибосомальной РНК (пре-рРНК) 45S на 62 % ( $p < 0,05$ ) в ответ на серию растяжений по сравнению с мышцей, которая не подвергалась механическому воздействию (рис. 2, А). Инкубация покоящейся мышцы с  $Gd^{3+}$  или Yoda1 привела к значительному росту экспрессии 45S пре-рРНК по сравнению с группой «Контроль» на 65 и 47 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (см. рис. 2, А). При этом обработка камбаловидной мышцы  $Gd^{3+}$  предотвратила механозависимое увеличение экспрессии 45S пре-рРНК в данной мышце (см. рис. 2, А). Это привело к тому, что в группе « $Gd^{3+}$ » разница экспрессии 45S пре-рРНК между покоящейся и стимулируемой мышцами достигла 70 % (см. рис. 2, А, Б). В группе «Yoda1» экспрессия 45S пре-рРНК в *m. soleus* не отличалась между покоящейся и растягиваемой мышцами (см. рис. 2, А, Б). Механическая нагрузка изолированной *m. soleus* привела к достоверному увеличению содержания рибосомального белка rpS6 на 125 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с мышцей, находившейся в покое (рис. 3, А). Также было обнаружено, что инкубация покояющейся камбаловидной мышцы с Yoda1 привела к увеличению содержания rpS6 на 95% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной мышцей (рис. 3, А). Важно отметить, что обработка изолированной *m. soleus* ингибитором механоактивируемых каналов ( $Gd^{3+}$ ) полностью предотвратила механозависимое увеличение содержания rpS6 в данной мышце (см. рис. 3, А, Б). Отличий в содержании rpS6 между покоящейся и растягиваемой мышцами в группах « $Gd^{3+}$ » и «Yoda1» не наблюдалось (см. рис. 3, А, Б). Как видно на рис. 4, статистически достоверных изменений в соотношении фосфо-Erk1/2 (Thr202/Tyr204) к total Erk1/2 в *m. soleus*

выявлено не было. Однако после серии пассивных растяжений в изолированной *m. soleus* крысы (без инкубации с  $Gd^{3+}$  или Yoda1) наблюдалось достоверное увеличение фосфорилирования p90RSK (Thr359+Ser363) – мишени сигнального пути Ras/

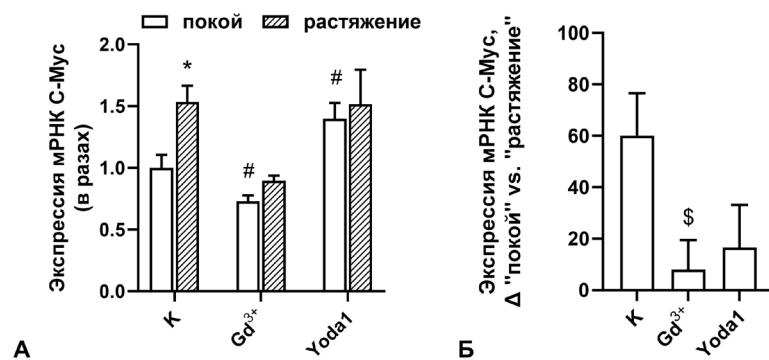


Рис. 1. Экспрессия мРНК транскрипционного фактора с-Мус после нахождения изолированной *m. soleus* мышцы в покое («покой»), а также через 1 ч после серии пассивных растяжений («растяжение»). \* – достоверные различия между покоящейся и растягиваемой мышцами внутри группы ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия по сравнению с группой «К» (А). Разница в уровне экспрессии с-Мус между покоящейся и растягиваемой мышцей в каждой группе; \$ – достоверные различия от группы «К» (Б).

Здесь и на рис. 2–5: данные приведены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего. «К» – контрольные камбаловидные мышцы, которые не подвергались инкубации с гадолинием или Yoda1; « $Gd^{3+}$ » – камбаловидные мышцы инкубировались с гадолинием; «Yoda1» – камбаловидные мышцы инкубировались с Yoda1.



Рис. 2. Экспрессия 45S пре-рРНК после нахождения изолированной *m. soleus* мышцы в покое («покой»), а также через 1 ч после серии пассивных растяжений («растяжение»).

\* – достоверные различия между покоящейся и растягиваемой мышцей внутри группы ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия по сравнению с группой «К» (А). Разница в уровне экспрессии 45S пре-рРНК между покоящейся и растягиваемой мышцами в каждой группе; \$ – достоверные различия от группы «К»; # – достоверные различия от группы « $Gd^{3+}$ » (Б)

ERK, что могло свидетельствовать об активации сигнального пути ERK/p90RSK в ответ на механическое возмущение (рис. 5). Примечательно, что в мышце, которая инкубировалась с  $Gd^{3+}$  или Yoda1, фосфорилирование p90RSK (Thr359+Ser363) в ответ

на механический сигнал (растяжение) было подавлено (см. рис. 5). Каких-либо различий в содержании p90RSK (Thr359 + Ser363) между покоящейся и растягиваемой мышцами в группах « $Gd^{3+}$ » и «Yoda1» не наблюдалось (см. рис. 5).

Через 1 ч после окончания механической разгрузки в виде серии пассивных растяжений камбаловидной мышцы крысы наблюдалось значительное увеличение экспрессии транскрипционного фактора c-Myc, который напрямую способствуют активации транскрипции 45S пре-РНК посредством активации 2 факторов транскрипции рибосомальной ДНК (рДНК): селективного фактора 1 (SL-1) и ядрышкового транскрипционного фактора UBF (Upstream Binding Factor) [11]. Транскрипционный фактор c-Myc также способствует ацетилированию гистонов H3 и H4 в промоторных областях, что ведет к деконденсации хроматина и облегчению транскрипции генов рРНК [12]. Кроме того, есть данные о том, что c-Myc принимает участие в активации генов, кодирующих рибосомальные белки большой и малой субъединицы рибосомы [11]. Ключевое значение для биогенеза рибосом имеет образование в ядрышках 45S пре-рРНК, которая после сплайсинга формирует такие компоненты рибосомы, как 18S, 5.8S и 28S рРНК.

Важным компонентом биогенеза рибосом является синтез рибосомальных белков. В связи с этим в нашем исследовании оценивалось содержание rpS6. Полученные нами данные о повышенной экспрессии (или увеличенном содержании) маркеров рибосомального биогенеза (c-Myc, 45S пре-рРНК, rpS6) в ответ на механическую стимуляцию хорошо согласуются с рядом публикаций, в которых было показано, через несколько часов после окончания однократной механической стимуляции скелетных мышц (в виде резистивной нагрузки) происходит резкое увеличение экспрессии c-Myc, 45S пре-рРНК [8, 13, 14], а также увеличивается содержание рибосомальных белков [13]. При этом интересно отметить, что в условиях функциональной разгрузки (моделируемой невесомостью) в постуральной *m. soleus*, напротив, наблюдается существенное снижение экспрессии/содержания ключевых маркеров биогенеза рибосом [15–18], а в острый период восстановления после функциональной разгрузки отмечается повышенная экспрессия мРНК транскрипционного фактора c-Myc

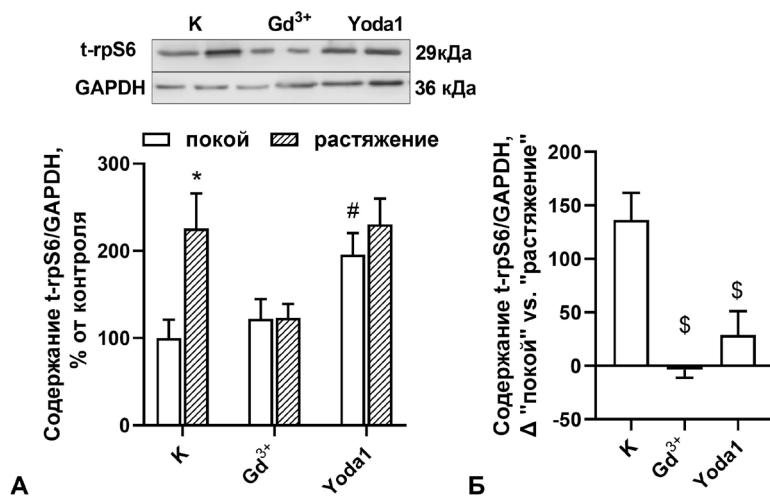


Рис. 3. Содержание rpS6 после нахождения изолированной *m. soleus* мышцы в покое («покой»), а также через час после серии пассивных растяжений («растяжение»).

\* – достоверные отличия между покоящейся и растягиваемой мышцей внутри группы ( $p < 0,05$ ); # – достоверные отличия по сравнению с группой «K» (А). Разница в содержании rpS6 между покоящейся и растягиваемой мышцами в каждой группе; \$ – достоверные отличия от группы «K» (Б).

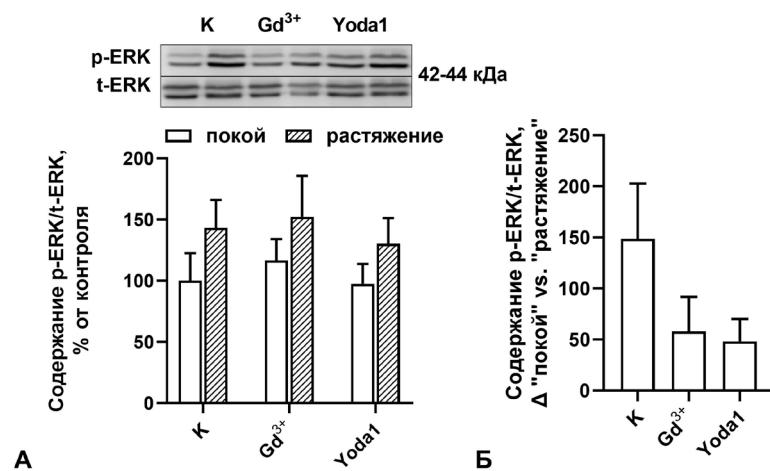


Рис. 4. Статус фосфорилирования ERK (Thr202/Tyr204) после нахождения изолированной *m. soleus* мышцы в покое («покой»), а также через 1 ч после серии пассивных растяжений («растяжение») (А). Разница в фосфорилировании ERK (Thr202/Tyr204) между покояющейся и растягиваемой мышцами в каждой группе (Б)

[19]. Примечательно, что применяемое в нашем исследовании растяжение мышцы на фоне инкубации с  $Gd^{3+}$  полностью предотвратило повышенную экспрессию маркеров биогенеза рибосом в ответ на механическую нагрузку, что свидетельствует о вкладе MA-каналов в регуляцию механо-индукцируемого биогенеза рибосом в постуральной мышце крысы.

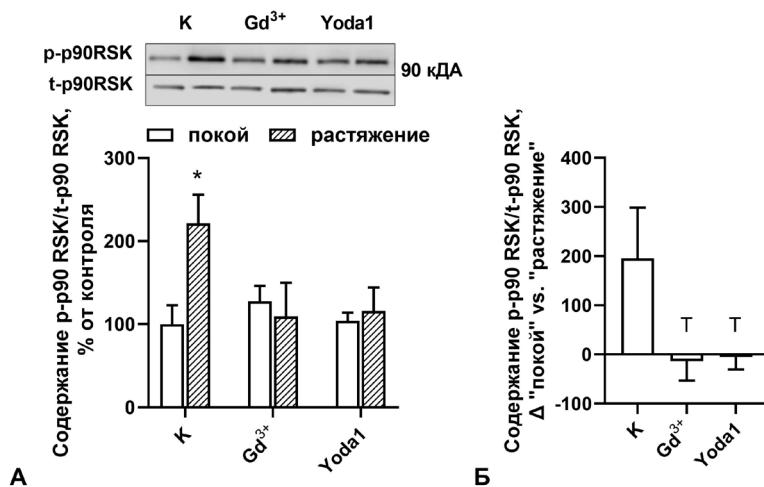


Рис. 5. Статус фосфорилирования p90RSK (Thr359 + Ser363) после нахождения изолированной м. soleus мышцы в покое («покой»), а также через 1 ч после серии пассивных растяжений («растяжение»). \* – достоверные отличия между покоящейся и растягиваемой мышцами внутри группы ( $p < 0,05$ ) (А). Разница в фосфорилировании p90RSK (Thr359 + Ser363) между покоящейся и растягиваемой мышцами в каждой группе; Т – тенденция к отличию от группы «К» ( $p < 0,1$ ) (Б)

Ранее схожая реакция действия хлорида гадолиния на ключевой анаболический mTORC1-зависимый путь в скелетных мышцах грызунов была показана в экспериментах как зарубежных исследователей [3], так и нашей лаборатории [5, 20]. Данный анаболический сигнальный путь является не только регулятором эффективности трансляции на рибосомах, но также способен активировать рибосомальный биогенез в мышечных клетках [21].

Поскольку реакция mTORC1-зависимого сигнального пути на серию пассивных растяжений в присутствии ингибитора МА-каналов и активатора Piezo1 была показана ранее [5], в данной работе мы исследовали активность mTORC1-независимого сигнального пути Ras/ERK, эффектором которого является киназа p90 рибосомального белка S6 (p90RSK) [6]. Данный сигнальный путь известен тем, что принимает участие в регуляции процессов, связанных с трансляцией мРНК [6] и гипертрофией мышечных клеток [22]. В ответ на серию пассивных растяжений м. soleus наблюдались некоторая тенденция (статистически недостоверная) к повышению фосфорилирования ERK (Thr202/Tyr204) и статистически достоверное увеличение фосфорилирования главной мишени ERK – белка p90RSK (Thr359 + Ser363), что могло свидетельствовать об активации данного сигнального каскада. Этот результат согласуется с данными, полученными в экспериментах с эксцентрическими сокращениями м. extensor digitorum longus у мышей [7] и растяжением миотуб C2C12 (растяжение на 15 % в течение

10 мин) [23]. Как и в случае с маркерами биогенеза рибосом, обработка м. soleus хлоридом гадолиния на фоне пассивных растяжений подавила повышенное механозависимое фосфорилирование p90RSK (Thr359 + Ser363), указывая на возможную вовлеченность Gd<sup>3+</sup>-зависимых ионных каналов в активацию сигнального пути Ras/ERK.

В данном исследовании впервые показано влияние специфического активатора каналов Piezo1 на параметры рибосомального биогенеза и компоненты сигнального пути Ras/ERK в изолированной постуральной мышце крысы. Инкубация камбаловидной мышцы, находящейся в состоянии покоя, в растворе с Yoda1 вызвала активацию рибосомального биогенеза, судя по содержанию соответствующих маркеров (c-Myc, 45S пре-рРНК и rpS6). При этом механозависимый ответ маркеров биогенеза рибосом при инкубации с Yoda1 не отличался от значений в контрольной мышце. Это привело к тому, что отличий по этим параметрам между покоящейся и растягиваемой

мышцами в группе «Yoda1» выявлено не было. Можно предположить, что отсутствие различий по данным маркерам между растягиваемой мышцей без Yoda1 и растягиваемой мышцей с Yoda1 связано с тем, что сама по себе механическая нагрузка привела к той степени активации МА-каналов (в том числе Piezo1), при которой добавление Yoda1 уже не могло обеспечить аддитивный эффект.

## Выходы

- Механическая стимуляция изолированной камбаловидной мышцы крысы в форме серии пассивных растяжений вызывает увеличение экспрессии маркеров биогенеза рибосом и активирует сигнальный путь ERK/p90RSK.

- Инкубация изолированной камбаловидной мышцы в растворе с неспецифическим ингибитором МА-каналов (хлоридом гадолиния) приводит к снижению механозависимого ответа ряда анаболических маркеров (fosfo-p90RSK, c-Myc, 45S пре-рРНК, rpS6).

- Инкубация изолированной камбаловидной мышцы, находящейся в состоянии покоя, в растворе со специфическим активатором каналов Piezo1 (Yoda1) вызывает увеличение экспрессии/содержания маркеров биогенеза рибосом (c-Myc, 45S пре-рРНК, rpS6).

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10046).

### Список литературы

1. Fitts R.H., Riley D.R., Widrick J.J. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity // *J. Exp. Biol.* 2001. V. 204. P. 3201–3208.
2. Lee P.H.U., Chung M., Ren Z. Factors mediating spaceflight-induced skeletal muscle atrophy // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2022. V. 322. P. C567–C580.
3. Spangenburg E.E., McBride T.A. Inhibition of stretch-activated channels during eccentric muscle contraction attenuates p70S6K activation // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2006. V. 100. P. 129–135.
4. Hornberger T.A., Stuppard R., Conley K.E. et al. Mechanical stimuli regulate rapamycin-sensitive signalling by a phosphoinositide 3-kinase-, protein kinase B- and growth factor-independent mechanism // *Biochem. J.* 2004. V. 380. P. 795–804.
5. Sergeeva K.V., Tyganov S.A., Kalashnikov V.E. et al. Analysis of the role of Piezo1 channels in mechano-anabolic coupling in rat soleus muscle // *Biologicheskie membrany*. 2023. V. 40. P. 362–369.
6. Roux P.P., Shahbazian D., Vu H. et al. RAS/ERK signaling promotes site-specific ribosomal protein S6 phosphorylation via RSK and stimulates cap-dependent translation // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 14056–14064.
7. Barton E.R. Impact of sarcoglycan complex on mechanical signal transduction in murine skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. V. 290. P. C411–419.
8. West D.W., Baehr L.M., Marcotte G.R. et al. Acute resistance exercise activates rapamycin-sensitive and -insensitive mechanisms that control translational activity and capacity in skeletal muscle // *J. Physiol.* 2016. V. 594. P. 453–468.
9. Rindom E., Kristensen A.M., Overgaard K. et al. Activation of mTORC1 signalling in rat skeletal muscle is independent of the EC-coupling sequence but dependent on tension per se in a dose-response relationship // *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2019. V. 227. e13336.
10. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method // *Methods*. 2001. V. 25. P. 402–408.
11. Chaillou T., Kirby T.J., McCarthy J.J. Ribosome biogenesis: emerging evidence for a central role in the regulation of skeletal muscle mass // *J. Cell Physiol.* 2014. V. 229. P. 1584–1594.
12. Arabi A., Wu S., Ridderstrale K., Bierhoff H. et al. c-Myc associates with ribosomal DNA and activates RNA polymerase I transcription // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. P. 303–310.
13. Stec M.J., Mayhew D.L., Bamman M.M. The effects of age and resistance loading on skeletal muscle ribosome biogenesis // *J. Appl. Physiol* (1985). 2015. V. 119. P. 851–857.
14. Nader G.A., von Walden F., Liu C. et al. Resistance exercise training modulates acute gene expression during human skeletal muscle hypertrophy // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2014. V. 116. P. 693–702.
15. Rozhkov S.V., Sharlo K.A., Mirzoev T.M., Shenkman B.S. Temporal changes in the markers of ribosome biogenesis in rat soleus muscle under simulated microgravity // *Acta Astronaut.* 2021. V. 186. P. 252–258.
16. Rozhkov S.V., Sharlo K.A., Shenkman B.S., Mirzoev T.M. The role of glycogen synthase kinase-3 in the regulation of ribosome biogenesis in rat soleus muscle under disuse conditions // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23.
17. Figueiredo V.C., D'Souza R.F., Van Pelt D.W. et al. Ribosome biogenesis and degradation regulate translational capacity during muscle disuse and reloading // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021. V. 12. P. 130–143.
18. Rozhkov S.V., Sharlo K.A., Shenkman B.S., Mirzoev T.M. Inhibition of mTORC1 differentially affects ribosome biogenesis in rat soleus muscle at the early and later stages of hindlimb unloading // *Arch. Biochem. Biophys.* 2022. V. 730. e109411.
19. Mirzoev T.M., Tyganov S.A., Petrova I.O., Shenkman B.S. Acute recovery from disuse atrophy: the role of stretch-activated ion channels in the activation of anabolic signaling in skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. V. 316. P. E86–E95.
20. Tyganov S., Mirzoev T., Shenkman B. An anabolic signaling response of rat soleus muscle to eccentric contractions following hindlimb unloading: a potential role of stretch-activated ion channels // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20.
21. Von Walden F., Liu C., Aurigemma N., Nader G.A. mTOR signaling regulates myotube hypertrophy by modulating protein synthesis, rDNA transcription, and chromatin remodeling // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. V. 311. P. C663–C672.
22. Ueyama T., Kawashima S., Sakoda T. et al. Requirement of activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade in myocardial cell hypertrophy // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000. V. 32. P. 947–960.
23. Hornberger T.A., Armstrong D.D., Koh T.J. et al. Intracellular signaling specificity in response to uniaxial vs. multiaxial stretch: implications for mechanotransduction // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. V. 288. P. C185–194.

Поступила 22.04.2024

### ROLE OF THE MECHANICALLY ACTIVATED CHANNELS IN THE REGULATION OF ANABOLIC MARKERS IN THE ISOLATED RAT POSTURAL MUSCLE IN RESPONSE TO PASSIVE STRETCHING

Vilchinskaya N.A., Sergeeva K.V., Tyganov S.A., Shenkman B.S., Mirzoev T.M.

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

At present, the role of mechanically-activated (MA) channels in realization of anabolic processes in the anti-gravity

*postural muscles in response to passive stretching remains poorly explored. The purpose of our investigation was to define a potential role of MA-channels in activation of ribosome biogenesis and the ERK1/2-dependent pathway in isolated rat soleus muscle in response to mechanical loading induced by passive stretching.*

*Wistar rats were divided into 3 groups: 1) Control (m. soleus was not subjected to the action of a MA-channels inhibitor or MA-channels activator Piezo1); 2) Gd<sup>3+</sup> (m. soleus was incubated in the presence of MA-channels inhibitor gadolinium chloride); 3) Yoda1 (m. soleus was incubated with MA-channels activator Piezo1 – Yoda1). In each group, m. soleus from the left leg was incubated in solution without mechanical loading and m. soleus from the right leg was exposed to passive stretching. The content or expression of anabolic markers was determined using the western-blotting or real-time PCR. In an hour after completion of the m. soleus passive stretching, we discovered a reliable increase in c-Myc and 45S pre-rRNA expression, as well as increases in ribosomal protein S6 (rpS6) and phospho-p90RSK when compared to the resting muscle. After incubation with Gd<sup>3+</sup>,*

*no difference was found in c-Myc expression and levels of rpS6 and phospho-p90RSK between the resting and stimulated m. soleus. In the Yoda1 group, no difference was noted between the resting and stimulated m. soleus in such parameters as phospho-p90RSK, c-Myc, 45S pre-rRNA and rpS6. Exposure of the resting muscle in the Yoda1 solution resulted in a significant increase in expression of c-Myc, 45S pre-rRNA, and rise in the content of rpS6 in comparison with the control muscle.*

*Incubation of antigravity m. soleus together with the MA-channels inhibitor (Gd<sup>3+</sup>) attenuates the mechano-dependent response of a number of anabolic markers (phospho-p90RSK, c-Myc, 45S pre-rRNA, rpS6). Chemical activation of the Piezo1 channels in resting muscles produced activation of the markers of ribosomal biogenesis.*

**Key words:** m.soleus, mechanical loading, mechano-activated channels, Piezo1, ribosome biogenesis, rpS6, c-Myc, ERK1/2, r90RSK.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 44–51.

УДК 576.32/.36

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ GDF11

Ратушный А.Ю.

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

E-mail: Ratushkin@mail.ru

В настоящее время *GDF11* (*growth differentiation factor 11*) активно исследуют в связи с его потенциальными гепропротекторными свойствами и возможным применением в терапевтических целях. В нашей модели было изучено его влияние на мезенхимальные стромальные клетки (МСК) человека, которые часто рассматриваются как потенциальный инструмент для регенеративной медицины.

Эксперименты проводили на иммортализованной стандартной линии МСК – ASC52telo (ATCC® SCRC-4000™). Было показано, что *GDF11* приводит к снижению гранулярности цитоплазмы, уровня АФК, активности лизосомального и митохондриального компартментов в МСК, но только при высокой концентрации (160 нг/мл). Значимое снижение аутофлуоресценции происходило уже при добавлении 10 нг/мл исследуемого белка.

В нашей экспериментальной модели *GDF11* не проявлял значительного влияния на пролиферативные свойства МСК. При этом отмечен умеренный цитокиновый ответ.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, *growth differentiation factor 11*, секреторная активность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 52–57.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-4-52-57

В 2013 г. в журнале «Cell» была опубликована статья, которая показала, что признаки возрастной гипертрофии миокарда мышей могут быть ослаблены при гетерохронном парабиозе (объединение кровеносных систем) с молодым животным. На следующем этапе авторы идентифицировали *growth differentiation factor 11* (*GDF11*) как один из факторов роста, концентрация которого существенно различалась между старыми и молодыми мышами. Было показано, что концентрация мРНК, как и самого белка, существенно снижалась с возрастом. Добавление рекомбинантного *GDF11* (*rGDF11*) в культуру кардиомиоцитов приводило к предотвращению клеточной гипертрофии, наблюдающейся в присутствии фенилэфрина. Далее *rGDF11* вводили старым мышам в дозах, при которых уровень *GDF11* в плазме достигал значений, являющихся нормой для молодых животных. Через 30 сут возникали

такие же изменения миокарда, которые наблюдались на модели гетерохронного парабиоза: снижение массы сердца, уменьшение кардиомиоцитов в размерах и положительные сдвиги в экспрессии генов [1]. Данная работа вызвала немало интереса и дискуссий. Последующие исследования показали разнонаправленность обнаруживаемых эффектов в различных модельных системах. Возникли вопросы к специфичности методов обнаружения *GDF11* [2, 3]. Тем не менее на сегодняшний день *GDF11* является одним из наиболее часто упоминаемых цитокинов, когда речь заходит о старении и эффектах «омоложения». Его биологические эффекты могут включать влияние на возрастные патологические изменения и регенерацию повреждений [4].

Так как научная дискуссия о свойствах *GDF11* далека от завершения, необходимо проведение новых исследований в различных модельных системах. В частности, выявление эффектов данного белка, оказываемых на прогениторные клетки взрослого человека, которые имеют непосредственную связь со старением организма и регенерацией повреждений. Одной из таких клеточных популяций являются мезенхимальные стволовые/струмальные клетки (МСК). Они обладают способностью к самообновлению и мультилинейной дифференцировке, а также высокой паракринной активностью, реализуя регуляторную функцию в тканевом микроокружении. Исследователи приходят к выводу, что функциональное состояние органов и тканей в значительной степени зависит от МСК, которые занимают периваскулярную нишу и участвуют в регуляции ангиогенеза, иммуномодуляции, поддержании гемопоэза и др. На сегодняшний день МСК представляют интерес как с точки зрения фундаментальной науки, так и прикладного применения в регенеративной медицине [5–8].

Цель работы заключалась в изучении эффектов *GDF11*, оказываемых на ряд морфофункциональных свойств МСК, включая их секреторную активность. Так как *GDF11* связывают со старением и регенерацией, то мы оценили некоторые параметры клеток, которые в том числе часто рассматривают в контексте сенесценции.

### Методика

Эксперименты проводили на иммортализованной стандартной линии МСК (ASC52telo – ATCC: SCRC-4000). Данная клеточная линия предоставлена на некоммерческой основе из клеточного депозитария МГУ им. М.В. Ломоносова. МСК культивировали в среде a-MEM (Gibco, США), содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США), 50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина («ПанЭко», Россия). Клетки содержали в стандартных условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора: 5 % CO<sub>2</sub>, 95 % воздуха, 37 °C, 100%-ная влажность. Исследование одобрено Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (разрешение № 550/MCK/22/07/20).

Оценивали клоногенную активность МСК. Клетки высевали в низкой плотности (100 клеток/25 см<sup>2</sup>) и культивировали в течение 10 сут в стандартных условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора. При посеве добавляли GDF11 (Recombinant human GDF11 protein (Active), Abcam, Великобритания) в ростовую среду в концентрациях 0 (контроль), 10, 40 и 160 нг/мл. Один раз в 3 сут среду заменяли, снова добавляя исследуемый фактор роста. Через 10 сут клетки фиксировали и окрашивали 0,5%-ным раствором кристаллического фиолетового в метаноле в течение 5 мин. После высушивания препаратов подсчитывали видимые колонии, а также анализировали их с использованием светового фазово-контрастного микроскопа Nikon Eclipse TiU (Nikon, Япония).

Для остальных экспериментов МСК высевали на культуральный пластик в стандартной плотности (3000 кл/см<sup>2</sup>). Добавляли GDF11 в ростовую среду в концентрациях 0 (контроль), 10, 40 и 160 нг/мл. Один раз в 3 сут среду заменяли, снова добавляя исследуемый фактор роста. Через 10 сут клетки и кондиционированную среду анализировали.

Количество делящихся клеток (G2/M фазы цикла) анализировали с помощью Sub-G1 теста и применением проточного цитофлуориметра Accuri C6 (BD, США).

Количественную оценку морфологических показателей осуществляли с применением метода проточной цитофлуориметрии (Accuri C6, BD, США). Анализировали FSC-A (Forward Scatter) и SSC-A (Side Scatter). Аутофлуоресценцию анализировали в образцах без добавления красителей (при длине волны 530 нм).

Через 10 сут экспозиции анализировали активность внутриклеточных компартментов и уровень окислительного стресса. Для определения функциональной активности митохондриального и лизосомального компартментов использовали катионный потенциал-зависимый краситель Mitotracker Red FM и pH-зависимый маркер Lysotracker Green DND-26 соответственно (Life Technologies, США). Детекцию активных форм кислорода осуществляли

с использованием CM-H2DCFDA (Life Technologies, США). Зонды применяли в соответствии с рекомендациями производителя.

Кондиционированную среду отбирали для анализа содержания секретируемых медиаторов через 72 ч после смены. Количественную оценку проводили с помощью мультиплексного анализа по технологии X-MAP с применением системы MagPix (Merck Millipore, Германия). Использовали набор Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A – 48 Plex Premixed Magnetic Bead Panel (Merck Millipore, Германия), который позволяет с высокой точностью определить 48 различных цитокинов.

Достоверность различий между группами сравнения оценивали на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании были изучены возможности использования в экспериментальной работе различной концентрации GDF11. Подбирали концентрации на основе данных научной литературы. Так, в похожем исследовании с использованием МСК мышей GDF11 добавляли на 24 ч в концентрации 50 нг/мл [8]. В нашей работе была изучена более длительная экспозиция, которая составляла 10 сут. МСК культивировали в полной ростовой среде с добавлением GDF11 в концентрациях 10, 40, и 160 нг/мл. Клетки без добавления исследуемого белка (0 нг/мл) были приняты за контроль.

Стоит отметить, что работа выполнена на иммортализованной линии МСК – ASC52telo. Использование стандартных линий вместо первичных культур имеет ряд положительных моментов. К основным достоинствам следует отнести более высокую воспроизводимость результатов при повторении экспериментов в сторонних лабораториях. Первичные клеточные культуры могут сильно различаться в зависимости от индивидуальных особенностей доноров, методов выделения клеток и ряда других факторов. Из-за этого для получения валидных достоверных данных требуется проведение экспериментов на клетках множества различных доноров.

В первую очередь была изучена пролиферативная активность МСК при воздействии GDF11. Скорость пролиферации является одним из базовых параметров. В 1-й серии экспериментов клетки высевали в низкой плотности для оценки клоногенной активности. Через 10 сут анализировали количество образовавшихся колоний, а также среднее количество клеток на одну колонию. Большое количество клеток в колонии указывает на высокую пролиферативную активность клеток вне зависимости от добавления GDF11. Значимых различий

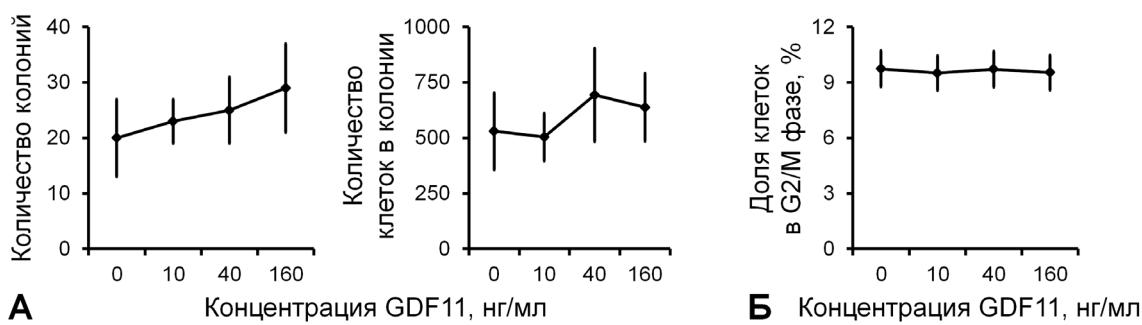


Рис. 1. Пролиферативная активность МСК после 10 сут воздействия GDF11 в различных концентрациях (0, 10, 40, 160 нг/мл).

А – количество колоний на чашке и количество клеток в одной колонии, световая микроскопия; Б – доля делящихся клеток (G2/M фаза клеточного цикла), проточная цитофлуориметрия. Данные представлены как  $M \pm SD$ ;  $n \geq 3$

по данным показателям между исследуемыми образцами не выявлено (рис. 1, А). Тем не менее обнаружена определенная тенденция к увеличению количества колоний и их размеров при увеличении концентрации GDF11.

Во 2-й серии экспериментов МСК высевали в стандартной плотности и через 10 сут анализировали количество делящихся клеток (см. рис. 1, Б). Около 10 % клеток в культуре находились в G2/M-фазе клеточного цикла, т. е. либо готовились к митозу, либо проходили активную фазу деления.

Проведенные анализы позволяют утверждать, что в нашей экспериментальной модели GDF11 не проявлял значительного влияния на пролиферативные свойства МСК.

В 3-й серии экспериментов клетки также высевали в стандартной плотности и через 10 сут оценивали ряд параметров клетки при помощи проточной цитометрии, а кондиционированную среду изучали с использованием мультиплексного анализа по технологии х-МАР. Проточная цитометрия позволяет количественно оценить морфологические показатели клетки по прямому (FSC-A) и боковому (SSC-A) светорассеянию, что указывает на размер МСК и гранулярность их цитоплазмы соответственно. При клеточном старении данные параметры значительно увеличиваются. Другой важный показатель – аутофлуоресценция клеток. Известно, что при клеточном старении аутофлуоресценция клеток в желто-зеленом спектре усиливается из-за накопления липофусцина – пигмента старения [9]. В нашей работе морфологические показатели почти не изменялись (рис. 2). Только при концентрации 160 нг/мл отмечено значимое снижение гранулярности цитоплазмы, которое не превышало 15 %. Наиболее отчетливо наблюдалось дозависимое снижение аутофлуоресценции при увеличении концентрации GDF11.

Далее мы проанализировали уровень активных форм кислорода (АФК), активность лизосомального

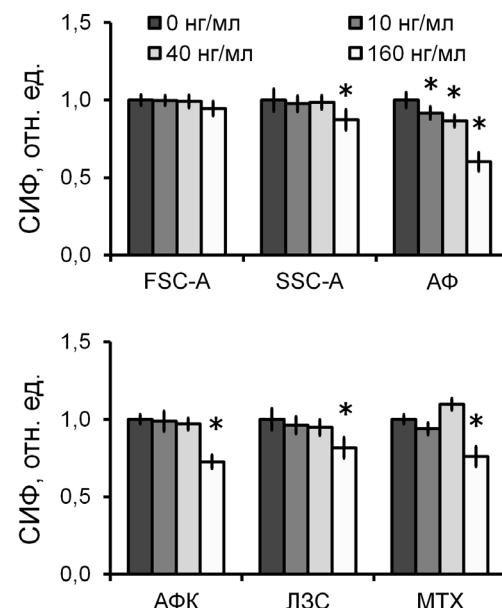


Рис. 2. Изменения в морфологии, аутофлуоресценции, уровне АФК и активности внутриклеточных компартментов в МСК после 10 сут воздействия GDF11 в различных концентрациях (0, 10, 40, 160 нг/мл).

FSC-A – размер клеток; SSC-A – гранулярность цитоплазмы; АФ – аутофлуоресценция; АФК – уровень внутриклеточных активных форм кислорода; ЛЗС – активность лизосомального компартмента; МТХ – активность митохондриального компартмента. Проточная цитофлуориметрия. Данные представлены как  $M \pm SD$ ;  $n \geq 3$ ; \* –  $p \leq 0,05$  (отличия от контроля – 0 нг/мл)

и митохондриального компартмента (см. рис. 2). Данные исследования проводили с использованием окраски специфическими флуоресцентными зондами с последующим анализом проточной цитофлуориметрией. Значимое снижение всех 3 параметров происходило при концентрации GDF11 160 нг/мл.

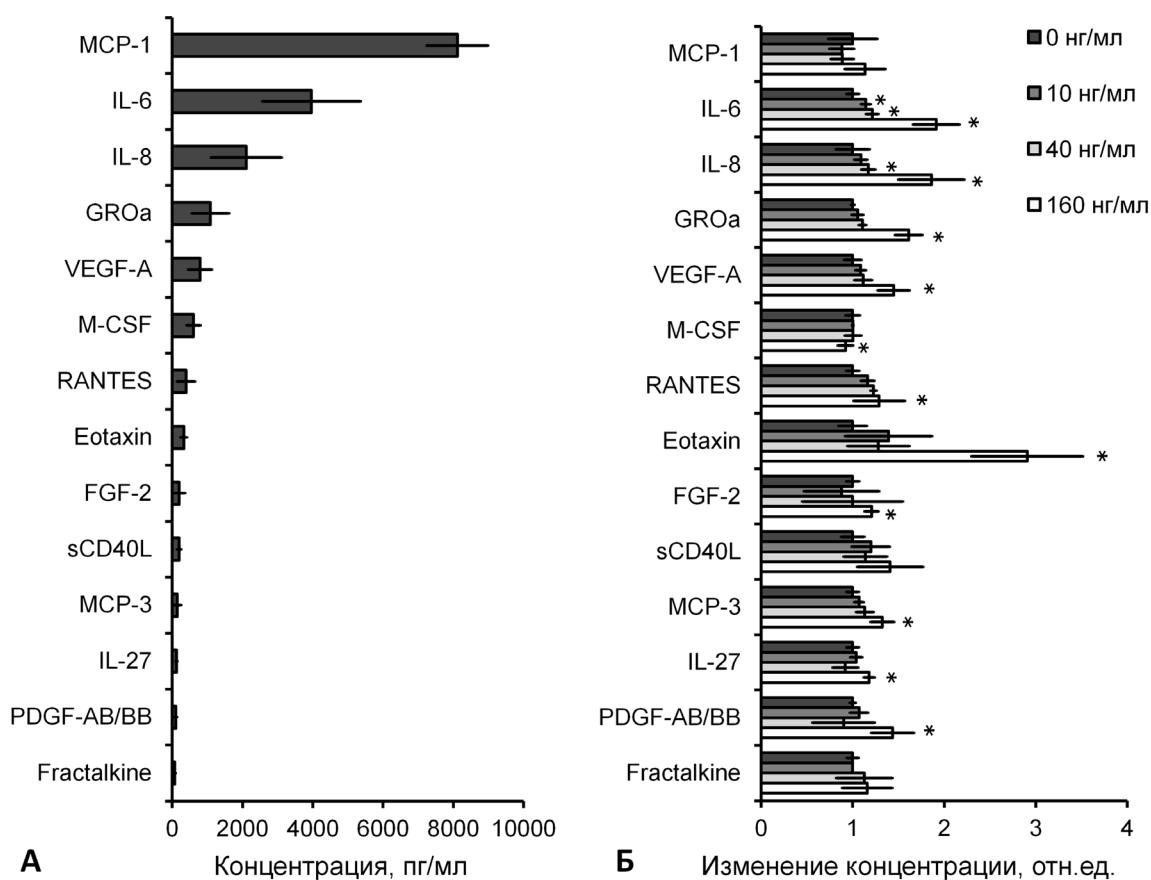


Рис. 3. Секреторная активность МСК после 10 сут воздействия GDF11 в различных концентрациях (0, 10, 40, 160 нг/мл). А – концентрация обнаруженных паракринных медиаторов в кондиционированной среде контрольного образца (без воздействия GDF11); Б – изменение секреторной активности МСК при воздействии GDF11 относительно контроля. Мультиплексный анализ по технологии x-MAP. Данные представлены как  $M \pm SD$ ;  $n \geq 3$

Таким образом, GDF11 приводил к снижению гранулярности цитоплазмы, уровня АФК, активности лизосомального и митохондриального компартментов, но только при высокой концентрации (160 нг/мл). Значимое снижение аутофлуоресценции происходило уже при добавлении 10 нг/мл.

С помощью мультиплексного анализа изучена кондиционированная среда. Из 48 представленных в наборе цитокинов и факторов роста было выявлено 14 (MCP-1, IL6, IL8, GROa, VEGF-A, M-CSF, RANTES, Eotaxin, FGF-2, sCD40L, MCP-3, IL27, PDGF-AB/BB, Fractalkine), концентрация которых превышала 50 пг/мл (рис. 3, А). Наиболее представленными были MCP-1, IL6, IL8, GROa. Их концентрация превышала 1000 пг/мл. Затем мы оценили изменения концентрации обнаруженных белков при добавлении GDF11 (см. рис. 3, Б). Кондиционированную среду собирали для анализа через 72 ч после очередной смены среды. При высокой концентрации GDF11 (160 нг/мл) отмечено повышение содержания IL6, IL8, GROa, VEGF-A, RANTES, Eotaxin, FGF-2, MCP-3, IL27, PDGF-AB/BB. В среднем изменения

не превышали двукратного. Только содержание Eotaxin увеличилось почти в 3 раза. Концентрация M-CSF, напротив, снизилась на 10 %. При более низких дозах GDF11 реакция отмечена только у IL6. Его содержание увеличивалось на 15–20 %

Согласно полученным данным, высокие дозы GDF11 вызывают умеренный цитокиновый ответ МСК, как правило, увеличение уровня цитокинов происходит не более чем в 2 раза. Наиболее чувствительным к действию GDF11 оказался IL6, его концентрация увеличивалась уже при добавлении 10–40 нг/мл.

GDF11 является членом activin/TGF $\beta$  суперсемейства факторов роста и дифференцировки. На поверхностных мембранах клеток-мишеней он связывается с рецептором ActRIIB, что приводит к активации Smad2/3 сигнального каскада. На сегодняшний день опубликовано крайне мало работ о влиянии GDF11 на МСК. В то же время проведены исследования *in vivo* на грызунах и *in vitro* на других клеточных культурах [10–12]. Особое внимание в контексте нашего исследования стоит обратить

на то, что введение рекомбинантного rGDF11 старым мышам предотвращало снижение активности антиоксидантных систем, что сопровождалось снижением уровня окисления белков и липидов [13]. Обнаруженное нами снижение уровня АФК согласуется с представленными данными и складывается в общий механизм. Предположительно меньшее количество АФК может приводить к меньшим повреждениям внутри клетки, что, в свою очередь, снижает нагрузку на аутофагические системы, основной частью которых является лизосомальный компартмент. В данном контексте выявленное снижение активности лизосомального компартмента при воздействии GDF11 выглядит вполне закономерным. Эту гипотезу могут подтверждать данные об уменьшении гранулярности цитоплазмы и аутофлуоресценции, которые в значительной мере зависят от накопления липофусцина. Липофусцин представляется собой недеградируемый «мусор», накапливающийся при старении. Сходные данные мы получали ранее при воздействии гипоксии на МСК, что позволяло сгладить проявления клеточного старения при длительном пассивировании, вероятно, через изменение аутофагических процессов [14, 15]. Последние исследования на мышах показывают, что системное введение GDF11 стимулирует нейрональную аутофагию [16].

В исследовании непосредственно на МСК показано, что GDF11 повышал жизнеспособность и терапевтическую эффективность клеток, способствуя слиянию митохондрий через сигнальный путь рецептора TGF- $\beta$ /Smad2/3/YME1L-OPA1. Трансплантация МСК, трансдуцированных лентивирусным вектором с GDF11, в область инфаркта миокарда мышей привела к увеличению выживаемости. Обнаружен усиленный ангиогенез, меньший размер рубца и улучшение сердечной функции по сравнению с контрольными мышами, получившими МСК без модификации [8]. Известно, что митохондрии служат ключевым регулятором клеточной метаболической активности и играют решающую роль в гибели клеток и развитии заболеваний. В то же время терапевтическая эффективность МСК во многом определяется секреторной активностью. В той же работе авторы отметили усиление продукции VEGF. Мы также показали усиление продукции как VEGF, так и целого ряда других секрецируемых факторов.

С другой стороны, несмотря на целый ряд позитивных эффектов, нельзя не отметить, что в нашем исследовании GDF11 вызывал значимую реакцию клеток лишь при больших дозах (160 нг/мл), что вряд ли можно назвать физиологичным. Повышенная резистентность к данному фактору может быть особенностью используемой иммортализованной линии МСК – ASC52telo или особенностью всех МСК. Для разрешения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования на первичных культурах.

## Выводы

1. GDF11 приводит к снижению гранулярности цитоплазмы, уровня АФК, активности лизосомального и митохондриального компартментов в МСК, но только при высокой концентрации (160 нг/мл). Значимое снижение аутофлуоресценции происходило уже при добавлении 10 нг/мл.

2. GDF11 вызывает умеренный цитокиновый ответ МСК. Как правило, увеличение уровня цитокинов происходит не более чем в 2 раза.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 21-75-10117.

## Список литературы

1. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy // Cell. 2013. V. 153. № 4. P. 828–839.
2. Egeman M.A., Glass D.J. The role of GDF11 in aging and skeletal muscle, cardiac and bone homeostasis // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2019. V. 54. № 2. P. 174–183.
3. Machelak W., Szczepaniak A., Jacenik D., Zielińska M. The role of GDF11 during inflammation - An overview // Life Sci. 2023. V. 322. e121650.
4. Ma Y., Liu Y., Han F. et al. Growth differentiation factor 11: a «rejuvenation factor» involved in regulation of age-related diseases? // Aging (Albany N.Y.). 2021. V. 13. № 8. P. 12258–12272.
5. Lunyak V.V., Amaro-Ortiz A., Gaur M. Mesenchymal stem cells secretory responses: senescence messaging secretome and immunomodulation perspective // Front. Genet. 2017. V. 8. P. 220.
6. Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B. Cell senescence and mesenchymal stromal cells // Human Physiology. 2020. V. 46. № 1. P. 85–93.
7. Merimi M., El-Majzoub R., Lagneaux L. et al. The therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine: current knowledge and future understandings // Front. Cell Dev. Biol. 2021. V. 9. e661532.
8. Zhao Y., Zhu J., Zhang N. et al. GDF11 enhances therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for myocardial infarction via YME1L-mediated OPA1 processing // Stem Cells Transl. Med. 2020. V. 9. № 10. P. 1257–1271.
9. Bertolo A., Baur M., Guerrero J. et al. Autofluorescence is a reliable in vitro marker of cellular senescence in human mesenchymal stromal cells // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 2074.
10. Katsimpardi L., Kuperwasser N., Camus C. et al. Systemic GDF11 stimulates the secretion of adiponectin and induces a calorie restriction-like phenotype in aged mice // Aging Cell. 2020. V. 19. № 1. e13038.
11. Dai Z., Song G., Balakrishnan A. et al. Growth differentiation factor 11 attenuates liver fibrosis via expansion of liver progenitor cells // Gut. 2020. V. 69. № 6. P. 1104–1115.

12. Shao Y, Liu T, Wen X. et al. The regulatory effect of growth differentiation factor 11 on different cells // Front. Immunol. 2023. V. 14. e1323670.
13. Zhou Y, Song L, Ni S. et al. Administration of rGDF11 retards the aging process in male mice via action of anti-oxidant system // Biogerontol. 2019. V. 20. № 4. P. 433–443.
14. Ratushnyy A.Yu., Rudimova Yu.V., Buravkova L.B. Replicative senescence and expression of autophagy genes in mesenchymal stromal cells // Biochemistry (Mosc). 2020. V. 85. № 10. P. 1169–1177.
15. Ratushnyy A., Lobanova M., Buravkova L.B. Expansion of adipose tissue-derived stromal cells at «physiologic» hypoxia attenuates replicative senescence // Cell Biochem. Funct. 2017. V. 35. № 4. P. 232–243.
16. Moigneu C, Abdellaoui S., Ramos-Brossier M. et al. Systemic GDF11 attenuates depression-like phenotype in aged mice via stimulation of neuronal autophagy // Nat. Aging. 2023. V. 3. № 2. P. 213–228.

Поступила 06.05.2024

## MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS EXPOSED TO GDF11

**Ratushnyy A.Yu.**

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

*GDF11 (growth differentiation factor 11) is being investigated intensively because of its potential geroprotective properties and conceivable use for therapy. In our model we studied the GDF11 effect on human mesenchymal stromal cells (MDCs) which are often regarded as a prospective instrument in regenerative medicine.*

*Experiments were conducted with immortalized standard MSCs line ASC52telo (ATCC® SCRC-4000™). It was shown that a high GDF11 concentration (160 ng/ml) decreases the cytoplasmic grainularity, ROS, activities of the lysosomal and mitochondrial compartments. A reliable reduction of autofluorescence was seen already after treatment by 10 ng/ml.*

*In our experimental model, GDF11 did not change MSCs proliferation considerably. However, we observed a cytokine reaction.*

Key words: mesenchymal stromal cells (MSCs), growth differentiation factor 11 (GDF11), secretory activity.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 52–57.

УДК 613.693

## ВЛИЯНИЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА НА СТАТИЧЕСКУЮ МЫШЕЧНУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЖЕНЩИН

Лапшина Т.А., Емельянов Ю.А., Баковец Д.В., Дудина Е.А., Благинина Е.А.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

E-mail: tanyaleningrad@bk.ru

С 2022 г. в ВС РФ начали службу женщины-летчицы, в том числе управляющие высокоманевренными летательными аппаратами. Данная профессия связана с пилотажными перегрузками, для хорошей переносимости которых необходимо не только отличное состояние здоровья, адекватно подобранный противоперегрузочный костюм, но и высокая статическая мышечная выносливость нижних конечностей и брюшного пресса.

В связи с высокой распространностью предменструального синдрома (ПМС) среди женщин, достаточно часто сопровождающегося общей слабостью, быстрой утомляемостью и снижением физической работоспособности, целью нашего исследования было изучить влияние ПМС на статическую мышечную выносливость нижних конечностей у женщин.

Статическая мышечная выносливость оценивалась с использованием 5-ступенчатой статоэргометрической пробы на стенде-тренажере «Статоэргометр» в постменструальную и предменструальную фазы овариально-менструального цикла (ОМЦ). В исследовании приняла участие 51 женщина в возрасте от 19 до 23 лет. Из них 23 – с регулярным ОМЦ без ПМС, 19 – с регулярным ОМЦ с ПМС, 9 – принимающие комбинированные оральные контрацептивы (КОК). До, во время и после пробы фиксировались АД и ЧСС.

У женщин с ПМС в предменструальную фазу ОМЦ статистически значимо снижалось количество пройденных ступеней статоэргометрической пробы и статистически значимо увеличивалась ЧСС и диастолическое АД на высоте нагрузки по сравнению с постменструальной фазой ОМЦ. У женщин без ПМС и у женщин, принимающих КОК, количество пройденных ступеней статоэргометрической пробы и динамика физиологических показателей достоверно не различались в обе исследуемые фазы ОМЦ.

В предменструальную фазу у женщин с ПМС снижалась статическая мышечная выносливость нижних конечностей, а также возрастала физиологическая цена деятельности. Данные изменения могут приводить к ухудшению переносимости пилотажных перегрузок в этот период.

Ключевые слова: предменструальный синдром, статическая мышечная выносливость у женщин, статоэргометрическая пробы, статоэргометр, овариально-менструальный цикл.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 58–65.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-4-58-65

Влияние менструального цикла на физическую работоспособность активно изучается специалистами в области спортивной медицины многих стран. При этом в зарубежной литературе многими авторами показано отсутствие влияния фаз овариально-менструального цикла (ОМЦ) на физическую работоспособность [1–3]. В отечественной литературе достаточно много данных, свидетельствующих о зависимости физической работоспособности от фаз ОМЦ [4–7]. При этом наиболее неблагоприятным периодом является предовуляторная и предменструальная фазы ОМЦ [4, 5]. Такие неоднозначные результаты могут быть связаны с разным подходом в делении на фазы ОМЦ в исследованиях, а также отсутствием учета течения ОМЦ (наличием предменструального синдрома).

Предменструальный синдром (ПМС) – это расстройства в психической и соматической сферах женщин, возникающие в предменструальную фазу ОМЦ [8, 9]. По данным многочисленных зарубежных авторов, распространность ПМС среди женщин репродуктивного возраста в Европе, Канаде и США составляет около 80–90 % [10–13]. По данным авторов работы [8], при обследовании 1500 женщин из разных регионов России распространность ПМС составила 62,2 %. В работе [9] показано, что у 95 % российских женщин встречается как минимум 1 признак ПМС, при этом из них 73 % считают это расстройством или заболеванием. Проявления ПМС достаточно разнообразны, однако наряду с психическими расстройствами ПМС часто проявляется ухудшением общего самочувствия, слабостью, быстрой физической утомляемостью. Подобные изменения, регулярно происходящие в организме женщины, могут значительно влиять на ее работоспособность, что важно для профессий с повышенными требованиями к физическому состоянию и здоровью. Такие требования предъявляются женщинам-летчикам высокоманевренной авиации. Им необходимо обладать высокой статической

мышечной выносливостью нижних конечностей и брюшного пресса для хорошей переносимости пилотажных перегрузок.

Цель исследования – изучение влияния ПМС на статическую мышечную выносливость нижних конечностей у женщин.

### Методика

Исследование проведено на кафедре авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В исследовании приняло участие 51 женщина. Этическая экспертиза проведена независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Все испытуемые подписали добровольное Информированное согласие.

С учетом протекания ОМЦ испытуемые были поделены на группы. Первая группа ( $n = 23$ ) – женщины с регулярным ОМЦ, без ПМС; 2-я группа ( $n = 19$ ) – женщины с регулярным ОМЦ с ПМС; 3-я группа ( $n = 9$ ) – женщины, принимающие комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Диагноз ПМС устанавливался при наличии всех нижеперечисленных критериев:

- цикличность возникновения симптомов (возникновение симптомов только в лuteиновую фазу ОМЦ, т. е. за 2–10 сут до даты следующей менструации);
- регулярность появления симптомов перед менструацией;
- полная регрессия симптомов в период менструации [14, 15].

В каждой группе исследование проводилось 2 раза в постменструальную и предменструальную фазу ОМЦ. Постменструальная фаза ОМЦ была выбрана для сравнения с предменструальной фазой ОМЦ в связи с тем, что в этот период цикла концентрация женских половых гормонов минимальна, а физическая работоспособность находится на оптимальном уровне [4].

Фазы цикла определялись календарным методом. Исследования в постменструальную фазу ОМЦ проводили на 1–6-е сутки после окончания менструации. Исследования в предменструальную фазу ОМЦ всем испытуемым проводили в течение последней недели до предполагаемой даты следующей менструации [16].

Статическая мышечная выносливость оценивалась путем проведения 5-ступенчатой статоэргометрической пробы (СЭП) на стенде-тренажере «Статоэргометр-ЭУ» для создания и измерения статических нагрузок, оснащенном прибором регистрации колебаний пульсовой волны АД «СКАД-2», методом Савицкого (тахоосциллографии) и использованием цифрового усилителя постоянного тока KARDi2/4N-KC для регистрации ЭКГ в 3 стандартных отведениях.

Управление комплексом, отображение, регистрация и хранение полученных данных осуществлялись специальным программным обеспечением через персональный компьютер. Проба заключалась в удержании статического мышечного напряжения нижних конечностей, ступенчато возрастающего на 40 кгс каждые 30 с – от 120 до 280 кгс. Общая длительность пробы составила 2,5 мин. АД измерялось до пробы, в первые 15 с каждой ступени пробы и после пробы на 1-й и 3-й минутах. ЧСС подсчитывалась за 30 с по зубцам R отснятой ЭКГ до пробы, на каждой ступени и после пробы на 1-й и 3-й минутах [17].

Проба останавливалась досрочно, если:

- испытуемая отказывалась от дальнейшего удержания заданного статического мышечного напряжения;
- повышалось систолическое АД (САД) более 220 мм рт. ст. или диастолическое АД (ДАД) выше 120 мм рт. ст.;
- возникала тахикардия, превышающая 85 % от максимального уровня по нормограмме Шепарда;
- возникала частая экстрасистолия (более 3 экстрасистол в минуту).

При прекращении пробы досрочно во время нагрузки последняя ступень засчитывалась, если удерживалась 15 с и более, при этом не регистрировались изменения физиологических показателей, являющиеся показанием к досрочному прекращению пробы. ЧСС подсчитывалась за время удержания ступени. Если удержание ступени было менее 15 с, прохождение ступени не засчитывалось.

Обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и процессора электронных таблиц Microsoft®Excel-2010. В связи с тем что распределение выборки отличалось от нормального были использованы непараметрические статистические методы. Сравнение между фазами цикла проводилось путем расчета критерия Манна – Уитни, сравнение между группами – с помощью точного углового критерия Фишера.

### Результаты и обсуждение

Среднее значение пройденных ступеней испытуемыми 1-й группы в предменструальную фазу по сравнению с постменструальной фазой ОМЦ имело тенденцию к снижению. Во 2-й группе в предменструальную фазу ОМЦ по сравнению с постменструальной фазой ОМЦ среднее значение пройденных ступеней достоверно снижалось. В 3-й группе в постменструальную и предменструальную фазы ОМЦ среднее значение пройденных ступеней было одинаковым (рис. 1).

Количество обследуемых, ухудшивших результат в предменструальную фазу ОМЦ, в 1-й и 3-й группах составило 30 и 22 % соответственно. Во 2-й группе женщин, ухудшивших результат, было

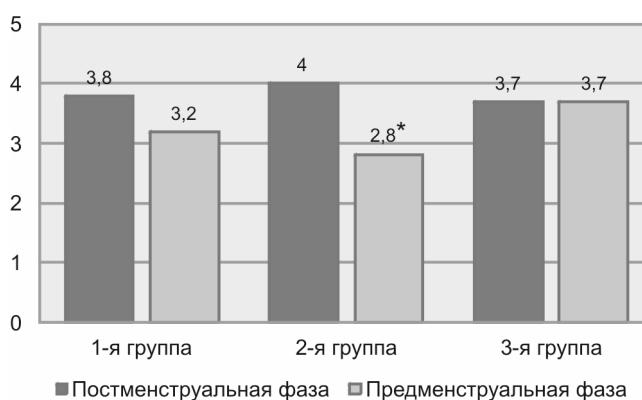


Рис. 1. Количество пройденных ступеней статоэргометрической пробы женщинами в разные фазы ОМЦ.

\* – статистически значимая разница ( $U_{эмп} = 58,5$ ; для  $p \leq 0,01$   $U_{кр} = 101$ ) между количеством пройденных ступеней в постменструальную фазу и количеством пройденных ступеней в предменструальную фазу ОМЦ во 2-й группе; расчет проводился с использованием критерия Манна – Уитни

79 %. При расчете точного углового критерия Фишера (двустороннего) выявлена статистически значимая разница между количеством женщин, ухудшивших свой результат, в 1-й и 2-й группах ( $\phi = 0,002$ ;  $p < 0,05$ ), а также 2-й и 3-й группах ( $\phi = 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий между количеством ухудшивших свой результат женщин в 1-й и 3-й группах не выявлено.

Исходя из этого, в предменструальную фазу ОМЦ у женщин с ПМС статическая мышечная выносливость нижних конечностей была хуже, чем в постменструальную фазу ОМЦ, а также по сравнению с предменструальной фазой ОМЦ у женщин с регулярным циклом без ПМС и у женщин принимающих КОК. У испытуемых с регулярным ОМЦ без ПМС и у женщин, принимающих КОК, статическая мышечная выносливость нижних конечностей в обе исследуемые фазы ОМЦ не изменилась.

Полученные результаты согласуются с исследованиями, оценивающими влияние фаз ОМЦ на динамическую, изокинетическую и изометрическую мышечную силу, проводимыми специалистами в области спортивной медицины. В ряде исследований было показано, что у женщин в разных фазах нормального ОМЦ мышечная сила сохраняется [1–3]. У женщин, принимающих КОК, также отсутствуют различия в мышечной силе в разные фазы ОМЦ [18]. Снижение мышечной силы в лутеиновую фазу ОМЦ выявили

в исследованиях, в которых участвовали женщины с регулярным ОМЦ. При этом сведения о наличии ПМС отсутствовали либо имелись данные о 2 и более проявлениях ПМС [5–7]. Причина снижения мышечной силы в предменструальную фазу ОМЦ у женщин с ПМС не до конца ясна. Исследования авторов работ [19, 20] показали, что, несмотря на достоверно значимые различия уровня эстрогена и прогестерона в фолликулярную и лутеиновую фазы ОМЦ, мышечная сила остается стабильной и не коррелирует с изменениями данных показателей. Поскольку у женщин с ПМС не наблюдается нарушений гормонального фона в лутеиновую фазу ОМЦ [14], можно заключить, что стероидные гормоны и их колебания в течение цикла не влияют на мышечную силу. В этот период на мышечную силу у женщин с ПМС, вероятно, влияют иные патогенетические механизмы ПМС.

Помимо оценки переносимости пробы по количеству пройденных ступеней, был проведен анализ динамики физиологических показателей до, во время и после СЭП.

В разные фазы ОМЦ ЧСС в 1-й и 3-й группах до, во время и после СЭП статистически значимо не различалась. Во 2-й группе ЧСС была статистически значимо выше до, во время и после СЭП в предменструальную фазу ОМЦ по сравнению с постменструальной фазой ОМЦ (табл. 1).

Несмотря на то что ЧСС во 2-й группе в предменструальную фазу ОМЦ была статистически значимо выше по сравнению с постменструальной и

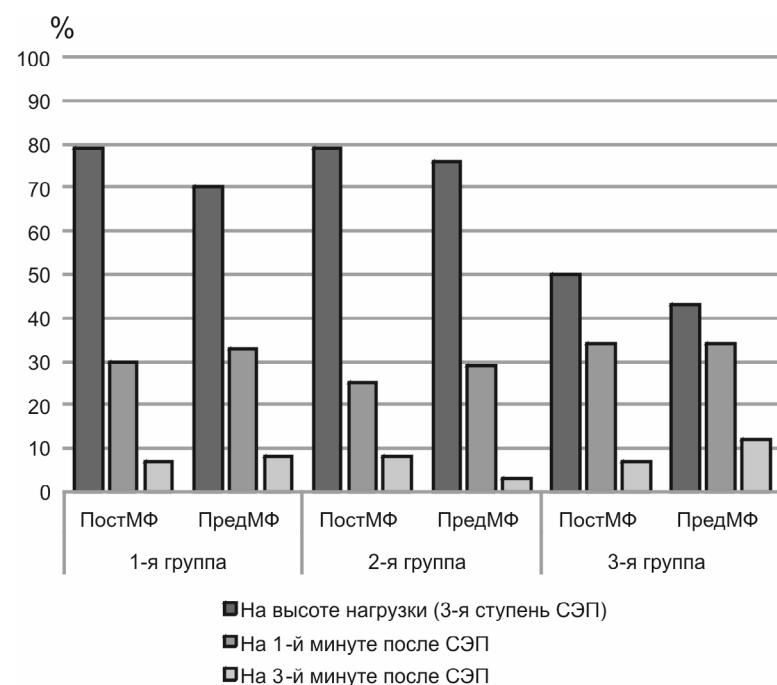


Рис. 2. Отклонение ЧСС от фонового значения (%) на разных этапах статоэргометрической пробы в разные фазы ОМЦ

Таблица 1

## Динамика ЧСС в разные фазы ОМЦ во время выполнения СЭП, Me (Q25; Q75)

Ступени СЭП	ЧСС					
	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 19)		3-я группа (n = 9)	
	ПостМФ	ПредМФ	ПостМФ	ПредМФ	ПостМФ	ПредМФ
Фон	75,8 (64,5; 84,5)	79,0 (69,5; 86)	74,9 (73,3; 78,8)	85,0* (73,8; 88,3)	73,0 (64,3; 83,3)	71,8 (65,8; 77)
1-я	103,5 (92,3; 118,8)	110,6 (103; 117)	103,4 (96,3; 108,8)	113,2* (105,5; 119,5)	87,7 (87,3; 88,8)	82,5 (80,3; 86)
2-я	121,9 (111,3; 132,8)	127,0 (117; 136)	121,9 (113,8; 130,8)	131,0* (123; 143)	99,8 (97,3; 110,5)	98,1 (93,8; 101,5)
3-я	134,5 (116; 148)	136,4 (124; 145)	134,4 (123; 152)	150,1* (140; 161,5)	109,6 (111; 129)	102,8 (100; 104)
4-я	143,2 (123,8; 159)	139,8 (134; 153)	139,5 ± 5,1 (125; 150,5)	-	121,3 (102; 116)	119,7 (103; 117,5)
5-я	145,3 (136,8; 156)	144,6 (141,5; 158,3)	145,3 (134,5; 161,5)	-	143,3 (112,5; 117,5)	143,3 (105,3; 115,8)
Через 1 мин	98,3 (85; 112)	105,1 (95; 119)	96,0 (93,3; 103,3)	109,7* (100; 122,5)	98,3 (76,5; 79,8)	96,6 (77,3; 80,8)
Через 3 мин	80,9 (65,5; 91,5)	85,7 (75; 87)	81,3 (77,3; 83,8)	87,7 (77; 92)	78,8 (66,5; 81,5)	80,5 (63,3; 72,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: Ме – медиана; Q25 – нижний quartиль; Q75 – верхний quartиль; ПостМФ – постменструальная фаза; ПредМФ – предменструальная фаза. Сравнение совокупностей проводилось с использованием расчета критерия Манна – Уитни.

\* – статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) различие между ЧСС в постменструальную и предменструальную фазы ОМЦ.

предменструальной фазой ОМЦ в 1-й и 3-й группах процент отклонения ЧСС от исходного значения был сопоставим с динамикой в 1-й группе в обе фазы ОМЦ и динамикой в постменструальную фазу ОМЦ во 2-й группе. При этом отмечалось менее выраженное процентное отклонение ЧСС от исходного значения в 3-й группе во время нагрузки по сравнению с 1-й и 2-й группами. Менее выраженная реакция ЧСС может быть связана с тем, что большинство испытуемых в 3-й группе были более физически подготовленными (занимались спортом, в связи с этим для более стабильных результатов принимали КОК) (рис. 2).

ДАД в 1-й и 3-й группах до, во время и после СЭП статистически значимо не различалось в разные фазы ОМЦ. Во 2-й группе выявили достоверно более высокие значения ДАД на 3-й ступени СЭП в предменструальную фазу ОМЦ по сравнению с постменструальной фазой. Также в предменструальную фазу ОМЦ во 2-й группе отмечали статистически значимо более низкие значения ДАД на 1-й и 3-й минутах после нагрузки по сравнению с фоновым значением (табл. 2).

На высоте нагрузки (3-я ступень) наибольшее отклонение от исходных значений было во 2-й группе в

предменструальную фазу ОМЦ. В период восстановления во 2-й группе в предменструальную фазу ОМЦ имело место значительное снижение ДАД по сравнению с фоновым значением (рис. 3).

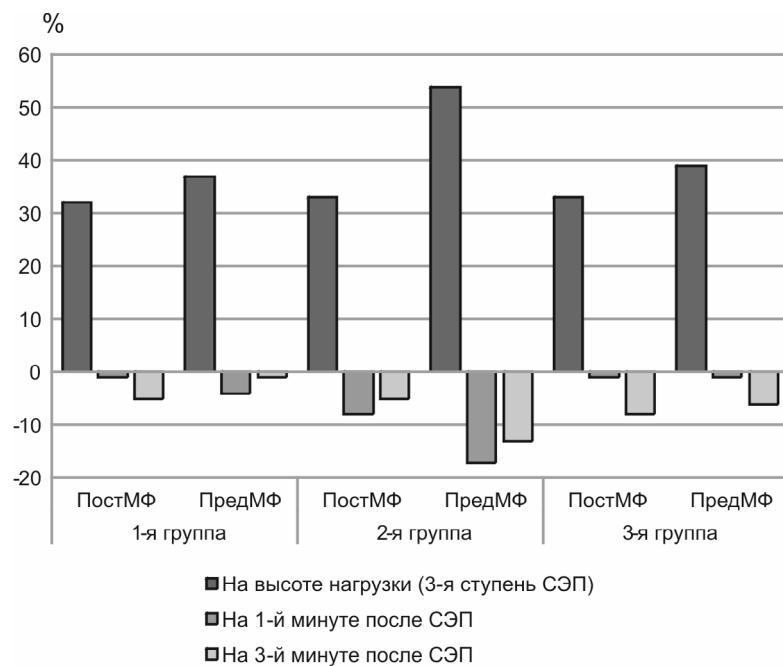


Рис. 3. Отклонение ДАД от фонового значения (в %) на разных этапах статоэргометрической пробы в разные фазы ОМЦ

Во всех 3 группах САД достоверно не различалось на протяжении всей СЭП в разные фазы ОМЦ (табл. 3).

У женщин с регулярным циклом без ПМС и у женщин, принимающих КОК, различий между

реактивностью сердечно-сосудистой системы в разные фазы ОМЦ не выявили. Отсутствие разницы в реактивности сердечно-сосудистой системы в покое и при стрессовом воздействии (динамическая физическая нагрузка) в разные фазы ОМЦ у женщин без

Таблица 2

**Динамика ДАД в разные фазы ОМЦ во время выполнения СЭП, Ме (Q25; Q75)**

Ступени СЭП	ДАД					
	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 19)		3-я группа (n = 9)	
	ПостМФ	ПредМФ	ПостМФ	ПредМФ	ПостМФ	ПредМФ
Фон	76,2 (71; 79,5)	78,2 (71; 81)	77,9 (70,5; 86,5)	74,6 (70,8; 79)	78,1 (77,3; 80)	74,6 (71,3; 78,3)
1-я	89,4 (80; 99,8)	90,5 (80; 100)	86,2 (84,3; 89,3)	88,1 (79,5; 95,5)	89,2 (74,3; 81,5)	88,3 (80; 86,5)
2-я	95,6 (90; 99,5)	102,3 (93; 116)	95,6 (90,5; 101,3)	97,8 (93; 107,8)	93,0 (87,5; 96)	94,3 (86,5; 101,5)
3-я	100,8 (92; 103,5)	107,6 (95,3; 119)	104,1 (94,5; 107,8)	115,3* (110,8; 118)	104,4 (96; 103)	104,0 (99; 109)
4-я	104,6 (95; 112)	105,8 (95,5; 107)	114,0 (105,5; 119,5)	-	112,0 (99; 120)	114,0 (102; 122,5)
5-я	111,6 (106; 116,5)	116,2 (105,8; 122,8)	116,8 (105; 120)	-	115,8 (104,8; 119)	116,0 (112,5; 119,5)
После на 1-й минуте	75,8 (56,5; 75)	74,9 (67; 83)	71,4 (68; 73,5)	61,9** (55; 70)	77,8 (781,54,3; )	75,8 (54,8; 76,5)
После на 3-й минуте	72,2 (65,5; 72,5)	77,3 (62; 75)	74,1 (70,5; 76,8)	65,1** (61; 72)	72,1 (65,3; 72,3)	70,2 (67,5; 75,5)

Примечание. \* – статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) различие между ДАД в постменструальную и предменструальную фазу ОМЦ; \*\* – статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) различие между фоновым и постнагрузочным значением ДАД на 1-й и 3-й минутах в предменструальную фазу ОМЦ.

Таблица 3

**Динамика САД в разные фазы ОМЦ во время выполнения СЭП, Ме (Q25; Q75)**

Ступени СЭП	САД					
	1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 19)		3-я группа (n = 9)	
	ПостМФ	ПредМФ	ПостМФ	ПредМФ	ПостМФ	ПредМФ
Фон	122,7 (116,5; 128,5)	121,8 (112; 143)	117,2 (108,5; 126,8)	119,9 (112,3; 125,5)	120,5 (113; 126,3)	122,8 (116; 128)
1-я	135,9 (129; 142)	135,4 (122; 140)	127,4 (123,5; 131,8)	132,2 (124,3; 139)	139,5 (131,8; 145)	136,0 (128,8; 142,3)
2-я	143,9 (138,5; 150)	148,4 (142; 159)	143,9 (136; 156)	145,6 (133; 160)	149,5 (138,5; 155,5)	138,5 (136; 143,5)
3 ступень	153,1 (148; 161)	159,8 (148,5; 171,8)	147,9 (146; 156)	157,0 (152; 163)	154,8 (146; 168)	157,0 (151; 166)
4-я	154,8 (152; 168)	161,5 (152; 169,5)	149,0 (131; 167,5)	-	167,3 (160,5; 174)	164,7 (159,5; 174)
5-я	162,7 (161,8; 167)	168,0 (163,3; 172,5)	158,4 (148; 165)	-	168,4 (164; 175,3)	162,7 (158; 169)
После на 1-й минуте	125,3 (118; 133,5)	130,6 (116; 143)	120,9 (115,5; 122,5)	116,0 (113; 117,5)	120,2 (118,3; 121,3)	118,3 (116; 120,3)
После на 3-й минуте	126,9 (111; 122,5)	129,8 (112; 131)	118,6 (109,3; 118,3)	116,0 (106; 121)	118,2 (116,8; 120)	116,3 (113,3; 120)

ПМС и у женщин, принимающих КОК, показано в ряде исследований [21–23]. При воздействии статической мышечной нагрузки нами получены схожие результаты.

У женщин, страдающих ПМС в предменструальную фазу ОМЦ, были выявлены более высокие значения ЧСС как в фоновый период, так и при действии статической мышечной нагрузки. Достоверно более высокие цифры ДАД в эту фазу ОМЦ наблюдались только на высоте нагрузки. После нее значения ДАД статистически значимо снижались по сравнению с фоновыми значениями до нагрузки. Значения САД при этом изменялись незначительно.

Увеличение симпатоадреналовой активности в предменструальную фазу ОМЦ у женщин, как в покое, так и при стрессе, показано рядом исследований [4, 24, 25]. У женщин без ПМС активация симпатоадреналовой системы не наблюдалась [25, 26], а у женщин с ПМС результаты были неоднозначными. Одни авторы описывали изменение реактивности вегетативной нервной системы в течение ОМЦ [24, 25], другие их не подтверждали [26]. При этом отсутствие изменений в работе вегетативной нервной системы было выявлено у женщин с ПМС, который проявлялся исключительно соматическими симптомами [26]. К тому же было установлено, что концентрация норадреналина в крови, а также чувствительность рецепторов к адреномиметикам у женщин с ПМС в предменструальную фазу ОМЦ ниже, чем у женщин без ПМС [26]. Как показали исследования, более высокие значения ЧСС, а также ДАД не связаны с непосредственным влиянием стероидных гормонов и гормонов стресса. Вероятно, изменение работы вегетативной нервной системы было вызвано влиянием психогенных изменений при ПМС. Более резкое статистически значимое снижение ДАД у женщин с ПМС после статической мышечной нагрузки может быть объяснено более низкой концентрацией норадреналина и снижением чувствительности рецепторов к адреномиметикам.

### Выводы

Наличие ПМС может приводить к снижению переносимости статических мышечных нагрузок, как за счет уменьшения статической мышечной выносливости, так и за счет повышения физиологической цены деятельности в предменструальную фазу ОМЦ. Подобные изменения могут стать причиной ухудшения переносимости пилотажных перегрузок у женщин с ПМС в данную фазу ОМЦ.

### Список литературы

1. Lebrun C.M., McKenzie D.C., Prior J.C., Taunton J.E. Effects of menstrual cycle phase on athletic performance // Med. Sci. Sports Exerc. 1995. V. 27. № 3. P. 437–444.
2. Lebrun C.M., Rumball J.S. Relationship between athletic performance and menstrual cycle // Curr. Womens Health Rep. 2001. V. 1. № 3. P. 232–240.
3. Constantini N.W., Dubnov G., Lebrun C.M. The menstrual cycle and sport performance // Clin. Sports Med. 2005. V. 24. № 2. P. 51–82. DOI: 10/1016/j.csm.2005.01.003.
4. Цай Чэнчэн, Черкашина Е.В., Черкашин И.А. Определение показателей кардиоинтервалометрии спортсменок, специализирующихся на тайском боксе, в разные фазы овариально-менструального цикла // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2023. Т. 220. № 6. С. 443–452. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2023.06. p443-452.
5. Cai Chengcheng, Cherkashina E.V., Cherkashin I.A. Determination of cardiointervalometry of athletes specializing in Thai boxing in different phases of the ovarian-menstrual cycle // Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. 2023. V. 220. № 6. P. 443–452. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2023.06.
6. Васин С.Г. Особенности тренировочного процесса женщин с учетом протекания овариально-менструального цикла // Инновационная наука. 2016. Т. 8. № 3. С. 114–116.
7. Vasin S.G. Features of the training process of women, taking into account the course of the ovarian-menstrual cycle // Innovatsionnaya nauka. 2016. V. 8. № 3. P. 114–116.
8. Лапшина Т.А., Шмидт А.А., Емельянов Ю.А. и др. Влияние различных фаз менструального цикла на переносимость статоэргометрической пробы // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20. № 3. С. 43–48. DOI: 10.17816/MAJ34771.
9. Lapshina T.A., Shmidt A.A., Emelyanov Y.A. et al. The effect of various phases of the menstrual cycle on the tolerance of a statometric test // Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal 2020. V. 20. № 3. P. 43–48. DOI: 10.17816/MAJ34771.
10. Захар'ева Н.Н., Сенатская В.Г., Осьмухина К.А. Особенности физической работоспособности лыжниц-гонщиц высокой квалификации в различных фазах овариально-менструального цикла // Спортивная медицина. 2020. № 11. С. 45–46. DOI: 10.17116/repro20192501134.
11. Zakhareva N.N., Senatskaya V.G., Os'mukhina K.A. Features of physical performance of highly qualified skiers and racers in various phases of the ovarian-menstrual cycle // Sportivnaya meditsina. 2020. № 11. С. 45–46. DOI: 10.17116/repro20192501134.
12. Ледина А.В., Прилепская В.Н., Акимкин В.Г. Предменструальный синдром: распространенность и основные проявления (результаты эпидемиологического исследования) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 75. № 2. С. 66–71.
13. Ledina A.V., Prilepskaya V.N., Akimkin V.G. Premenstrual syndrome: prevalence and the main manifestation (the results of epidemiological studies) // Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2014. V. 75. № 2. P. 66–71.
14. Логинова К.Б., Дюкова К.М., Доброхотова Ю.Э. Предменструальный синдром в популяции женщин Российской Федерации (эпидемиологическое

- исследование) // Проблемы репродукции. 2019. Т. 25. № 1. С. 34–40. DOI: 10.17116/repro20192501134.
10. Loginova K.B., Dyukova G.M., Dobrokhotova Yu.E. Premenstrual syndrome in the population of women of the Russian Federation (epidemiological survey) // Problemy reproduktsii. 2019. V. 25. № 1. P. 34–40. DOI: 10.17116/repro20192501134.
11. Halbreich U. The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorders—clinical procedures and research perspectives // Ginekol. Endocrinol. 2004. V. 19. № 6. P. 320–334. DOI: 10.1018/0951590400018215.
12. Tschudin S., Berteau P.C., Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders in a population-based sample // Arch. of Women's Mental Health. 2010. V. 13. № 6. P. 485–494. DOI: 10.1007/s00737-010-0165-3.
13. Duenas J.L., Lete I., Bermejo R. et al. Prevalence and premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders in a representative cohort of Spanish women of fertile age // Eur. J. of Obstetric, Gynecol. and Reprod. Biol. 2011. V. 156. № 1. P. 72–77. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.013.
14. Steiner M., Peer M., Palova E. et al. The premenstrual Symptoms Screening Tool revised for adolescents (PSST-A): prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorders in adolescents // Arch. of Women's Mental Health. 2011. V. 14. № 1. P. 77–81. DOI: 10.1007/s00737-010-0202-2.
15. Friptu V.G., Moldovanu I.V., Mazur I.A. Взаимосвязь циклических изменений половых гормонов и вегетативных нарушений в развитии предменструальных симптомов // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 6. С. 24–29. DOI: 10.17116/rosakush201515624-29.
16. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция) // Мед. совет. 2020. № 13. С. 106–115. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-106-115.
17. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R. Premenstrual syndrome: symptoms, diagnostic, phytotherapy (clinical lecture) // Meditsinskiy sovet. 2020. № 13. P. 106–115. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-106-115.
18. Agadzhanyan N.A., Radysh I.V., Krayushkin S.I. Chronostructure of reproductive function. Moscow, 1998.
19. Elliott K.G. Dose oral contraceptive use affect maximum force production in women? // Br. J. Sports Med. 2005. V. 39. № 1. P. 15–19. DOI: 10.1136/bjsm.2003.00988.
20. Elliott K.J., Cable N.T., Reilly T., Diver M.J. Effect of menstrual cycle phase on the concentration of bioavailable 17-beta oestradiol and testosterone and muscle strength // Clin. Sci. (Lond.). 2003. V. 105. № 6. P. 663–669. DOI: 10.1042/CS20020360.
21. Kubo K., Miyamoto M., Tanaka S. et al. Muscle and tendon properties during menstrual cycle // Int. J. Sports Med. 2009. V. 30. № 2. P. 139–143. DOI: 10.1055/s-0028-1104573.
22. Smekal G., Duvillard S.P., Frigo P. Menstrual cycle: no effect on exercise cardiorespiratory variables or blood lactate concentration // Med. Sci. Sports Exerc. 2007. V. 39. № 7. P. 1098–1106. DOI: 10.1249/mss.0b013e31805371e7.
23. Tamaki Matsumoto et al. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology // J. of Psychosom. Obstet. Gynecol. 2006. V. 27. № 3. P. 131–139. DOI: 10.1080/01674820500490218.
24. Tamaki Matsumoto et al. Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder [Electronic resource] // Biopsychosoc. Med. Japan, 2007. URL www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2253548/. DOI: 10.1186/1751-0759-1-24.
25. Rode M.V., Kamble P., Phatak M.S. et al. Effect of premenstrual stress on autonomic function // Ann. Neurosci. 2010. V. 17. № 3. P. 131–133. DOI: 10.5214/ans.0972-7531.1017307.
26. Kuczmierczyk A.R., Adams H.E. Autonomic arousal and pain sensitivity in women with premenstrual syndrome at different phases of the menstrual cycle // J. Psychosom. Res. 1986. V. 30. № 4. P. 421–428. DOI: 10.1016/0022-3999(86)90081-4.
27. Koifman R., Dayan L., Ablin J., Jacob G. Cardiovascular autonomic profile in women with premenstrual syndrome. [Electronic resource] // Front. Physiol. Switzerland, 2018. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174485/. DOI: 10.3389/fphys.2018.01384.
- Поступила 18.12.2023
- EFFECT OF THE PREMENSTRUAL SYNDROME ON STATIC MUSCULAR ENDURANCE OF FEMALE LOWER EXTREMITIES**
- Lapshina T.A., Emelianov Yu.A., Bakovets D.V., Dudina E.A., Blagunina E.A.**
- Kirov Military Medical Academy, St.-Petersburg
- Female pilots have been enrolled for service in the Russian Air Force and piloted highly maneuverable aircrafts

since 2022. This profession is associated with flight g-loads that can be held out by exceptionally healthy people with high static muscular endurance of the legs and prelum abdominale and donned in an adequately chosen anti-g suit.

Considering frequency of PMS accompanied by general weakness, rapid fatigability and decrement of physical performance, our purpose was to assess the effects of PMS on static endurance of leg muscles.

Static muscle endurance was assessed using a 5-grade static ergometry test (training machine Statoergometre) performed in the pre- and post-menstrual periods. The investigation involved 51 females at the age of 19 to 23 years. Twenty three females had regular OMC without PMS, 19 had regular OMC with PMS and 9 took combined oral contraceptives (COCs). Blood pressure (BP) and heart rate (HR) were measured before, during and after testing.

In the OMC premenstrual phase, females with PMS decreased significantly the number of successful test grades and increased significantly the HR and diastolic BP values at the peak of loading in comparison to the postmenstrual phase. Females w/o PMS and those using COCs did not show a statistical difference in the number of successful grades or dynamics of the parameters in the premenstrual or postmenstrual phase.

In the premenstrual phase, females with PMS decreased significantly muscular endurance of the legs, and increased the physiological cost of doing the exercise test. These shifts can be a reason for deterioration of the flight g-loads tolerance in this period.

Key words: premenstrual syndrome, static muscle endurance of females, static ergometry test, stotoergometer, ovarian menstrual cycle.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2024. V. 58. № 4. P. 58–65.

УДК 57.083.31

## ИЗМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ АУТОПРОБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS* В УСЛОВИЯХ ГИПОБАРИИ И ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

Ильин В.К.<sup>1</sup>, Соловьёва З.О.<sup>1</sup>, Никоноров А.Г.<sup>1</sup>, Носовский А.М.<sup>1</sup>, Рыкова М.П.<sup>1</sup>,  
Шеблаева А.С.<sup>1</sup>, Гизингер О.А.<sup>2</sup>, Ловцевич С.М.<sup>3</sup>, Шеблаев М.В.<sup>4</sup>, Краева Л.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва

<sup>3</sup>ООО «Институт аналитической токсикологии», Москва

<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

E-mail: anna@sheblaeva.ru

Проведено сравнение влияния коммерческого пробиотического БАДа к пище «ДентоБЛИС» на основе штамма *Streptococcus salivarius* M18 (Сербия) и аутопробиотических штаммов *S. salivarius* на состояние микробиоты полости рта у участников 2-недельного эксперимента «Гипобария» для коррекции и профилактики дисбиотических состояний.

Проведено исследование динамики качественного и количественного состава представителей желтого комплекса (*Streptococcus mutans*) пародонтопатогенов, представителей условных патогенов ротовой полости *Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium spp.*, *Candida spp.*, *Prevotella spp.* и представителей протективной микробиоты полости рта *Lactobacillus spp.* до и после приема коммерческого пробиотика и аутопробиотических штаммов. В ходе эксперимента проводилась комплексная оценка состояния полости рта с использованием метода масс-спектрометрии микробных маркеров и иммуноферментного анализа.

Наилучшие результаты (снижение количества *S. mutans*, *S. aureus*, *Fusobacterium spp.*, *Candida spp.* и рост *Lactobacillus spp.*) выявили у персонифицированных штаммов *S. salivarius*.

Ключевые слова: пробиотик, аутопробиотик, полость рта, масс-спектрометрия микробных маркеров, иммуноферментный анализ.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 66–71.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-4-66-71

Микробное сообщество, находящееся в организме человека, обширно и многообразно. Ротовую полость человека в основном населяют стрептококки, стафилококки, фузобактерии и коринебактерии [1]. Эта микробиота является условно-патогенной (УПМ) и находится в постоянном балансе с микробиотой, привнесенной извне [2]. Баланс поддерживается в первую очередь за счет иммунных процессов

организма в целом (лимфатическая система, иммунная система и др.) и иммунными процессами местно в ротовой полости (иммуноглобулины, цитокины и т. д.), а также протективной микрофлорой, защитными ферментами слюны и т. д. Если иммунные силы не справляются, то происходит перевес в сторону дисбиотических состояний, вследствие чего штаммы микроорганизмов могут становиться патогенными, что может привести к таким заболеваниям, как пародонтит, кариес, дисбактериоз, включающим нарушение пищеварения, расстройство кишечника различной степени выраженности, кандидозы, хронические воспалительные процессы, вторичные иммунодефицитные состояния и т. д. [3–7]. У людей, профессии которых сопряжены с хроническими стрессами и неблагоприятным условиям работы в условиях измененной среды обитания (космонавты, водолазы, подводники, летчики, альпинисты, горноспасатели и др.), вероятность снижения защитных барьеров организма возрастает многократно [8]. Так, например, гипобарический стресс при работе в условиях высокогорья снижает газообменные процессы организма, что приводит к смещению кислотно-основного состояния крови в организме в сторону ацидоза и как следствие застойной ишемии и гипоксии головного мозга [9]. Эти и другие процессы имеют прямое влияние на показатели иммунной системы организма, снижая их и провоцируя развитие УПМ. Для борьбы с этими состояниями и поддержания иммунных сил организма было решено использовать пробиотическую и аутопробиотическую продукцию на основе штамма *S. salivarius*. Проведенные ранее исследования показали высокие результаты лечения с помощью пробиотиков в гастроэнтерологии, стоматологии, дерматологии и гинекологии в качестве поддерживающей терапии раковых заболеваний и других областях [10–15].

Следующим естественным этапом является применение аутопробиотиков, которые по сравнению с коммерческими пробиотиками имеют свои преимущества. Мы знаем, что еще в процессе внутриутробного развития у ребенка возникает толерантность к материнской микробиоте и впоследствии он воспринимает ее как свою [16], соответственно у взрослого человека не будет возникать таких проблем как аллергическая реакция на препарат или неусвояемость препарата, так как это будут его собственные бактерии, выращенные и очищенные, которые поддерживают собственный организм во время неблагоприятных условий среды и сниженного ответа иммунной системы. Ранее уже были проведены исследования по влиянию пробиотика K12 и M18 штамма *S. salivarius* [17], где он показал свою эффективность в области зева и пародонта. В связи с этим является актуальным продолжение изучения штаммов *S. salivarius* для поддержания местного и общего иммунитета в организме.

Цель работы – оценка эффективности применения коммерческого пробиотика «ДентоБЛИС» и аутопробиотических препаратов на основе штаммов *S. salivarius* в условиях гипобарии и холодового стресса для коррекции дисбиозов и поддержания местного иммунного статуса организма.

#### Методика

В данной работе сравнивался штамм *S. salivarius* M18 из коммерческого таблетированного пробиотического БАД к пище «ДентоБЛИС» (MEDICO DOMUS, d.d.o., Сербия) и аутопробиотические препараты из штаммов *S. salivarius*, взятых индивидуально от каждого реципиента. Участники исследования были разделены на 3 группы: принимающие аутопробиотики (1-я группа – 7 человек), принимающие коммерческий пробиотик (2-я группа – 8 человек) и группа сравнения, принимающая плацебо (3-я группа – 6 человек).

Все группы находились в течение 2 нед в условиях гипобарии и холодового стресса. Все участники дали добровольное Информированное согласие на эксперимент, рассмотрено и одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГАБУ ВО РУДН (протокол № 5 от 17.03.2021 г.).

В эксперименте участвовали 12 мужчин и 9 женщин в возрасте от 22 до 65 лет, прошедшие медицинское обследование. Взятие проб проводилось за 7 сут до эксперимента (фон), на 14-е сутки эксперимента, спустя 7 сут после окончания эксперимента.

За месяц до эксперимента участники программы сдавали нестимулированную слюну для получения аутопробиотических препаратов *S. salivarius*. Слюну собирали натощак в стерильный контейнер и в течение 5 ч доставляли в условиях термоизоляции в лабораторию Санкт-Петербургского

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера для выделения, идентификации и наращивания биомассы аутопробиотика. Посев слюны осуществляли по методу Голда в 2 повторностях на следующие среды: колумбийский агар с бараньей кровью, желточно-солевой агар, агар Сабуро, агар Шедлера. Посевы помещали в термостат с температурой 37 °C (в аэробных и анаэробных условиях). Через 24 ч посевы просматривали под микроскопом при увеличении в 20 раз и отсеивали единичные колонии для получения «чистой» культуры. На следующий день делали мазки из выросших культур, окрашивали по Грамму и микроскопировали с применением масляной иммерсии при увеличении в 1000 раз. Полученные «чистые» культуры идентифицировали с использованием масс-спектрометрического анализа. Спектры собирались в автоматическом режиме на масс-спектрометре MicroflexTM LT MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Германия). Подтвержденные штаммы *S. salivarius* для каждого участника наращивали в достаточном количестве на чашках Петри с колумбийским агаром, производя посев «газонным» методом. Полученную биомассу смывали защитной средой для лиофилизации, достигая концентрации бактерий  $1 \cdot 10^9$  КОЕ/мл, аликовитировали по 1 мл во флаконы, производили лиофильную сушку, флаконы завальцовывали. Для каждого реципиента аутопробиотического штамма *S. salivarius* было подготовлено 14 одноразовых флаконов, содержащих по 1 мл лиофилизата собственных бактерий *S. salivarius*, необходимых на 1 прием в течение 2 нед. Первая группа принимала лиофилизованный аутопробиотик 1 раз в день утром натощак, разбавляя лиофилизат дистиллированной водой. Вторая группа принимала коммерческий таблетированный пробиотик 1 раз в день утром натощак. Третья группа, являющаяся группой сравнения, принимала плацебо. Прием продолжался в течение 2 нед, после чего проводили иммунологическую оценку гуморальных факторов с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и метода масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ).

Иммуноферментный анализ проводился с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор – Бест» (Россия). Отбор проб ротовой жидкости проводился утром натощак самостоятельно участниками исследования, ранее обученными процедуре. При отборе проб использовались стерильные ватные тампоны, которые прикладывались с наружной поверхности зубов в области резцов на верхней и нижней челюсти на протяжении 2 мин.

Для проведения исследований методом МСММ пробы брались с помощью стерильной ватной турунды, тампоном протиралась область десны и десневых карманов 3–4 раза в области нижних моляров со стороны щеки и языка. Затем биоматериал

помещался в закрытую стерильную тубу. Пробы брались ежедневно утром натощак. Анализ и интерпретацию результатов исследования МСММ проводили в строгом соответствии с зарегистрированной медицинской технологией [17–19].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 12 и непараметрического критерия Уилкоксона, уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе ротовой жидкости обследуемых методом МСММ было определено, что во всех 3 исследуемых группах в составе микробиоценоза ротовой полости присутствуют следующие УПМ: *S. mutans*, *S. aureus*, *Fusobacterium spp.*, *Candida spp.*, *Prevotella spp.*

Наличие данных УПМ в случае их активного размножения может привести к заболеваниям десен, миндалин и таким стоматологическим заболеваниям, как пародонтиты, гингивиты (*Fusobacterium spp.* и др.), стоматиты, кариес (*S. mutans*), очаги гнойной инфекции (*S. aureus*), кандидозы (*Candida spp.*) [20, 21]. *Lactobacillus spp.* в противовес УПМ является протективным (защитным) микроорганизмом, обладающим высокой кислотообразующей активностью и выработкой антибиотических веществ [22].

Как видно из табл. 1 фоновые значения *S. mutans*, *S. aureus*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.* изначально выше нормы во всех 3 группах, что требует дальнейших исследований. Ко 2-й неделе (начало приема препаратов) все еще наблюдались значения, превышающие норму ( $10^5$  КОЕ/ мл) во всех 3 группах (*S. mutans*, *S. aureus*, *Fusobacterium spp.*), также наблюдалось значительное снижение *Lactobacillus spp.* в 2,6 раза (с  $4 \cdot 10^8$  до  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ/ мл) в 1-й группе и в 2 раза (с  $4 \cdot 10^8$  до  $2 \cdot 10^8$  КОЕ/ мл) во 2-й группе. В 3-й группе также наблюдалось снижение количества лактобацилл на 30 % (с  $4 \cdot 10^8$  до  $3 \cdot 10^8$  КОЕ/ мл) по сравнению с фоновыми значениями.

Через 1 нед после окончания приема препаратов в 1-й группе, принимающей аутологичные персонализированные лиофилизаты, все еще наблюдалось снижение количества следующих микроорганизмов: *S. aureus*, *Fusobacterium spp.*, *Candida spp.*, стабилизация: *S. mutans*, *Prevotella spp.* и рост *Lactobacillus spp.* Во 2-й группе, принимающей коммерческий препарат «ДентоБЛИС», наблюдалось снижение количества *S. mutans*, *S. aureus*, сохранение численности *Fusobacterium spp.*, *Candida spp.*, *Lactobacillus spp.* на фоне увеличения количества *Prevotella spp.*. В 3-й группе наблюдалось снижение численности протективной группы *Lactobacillus spp.* и *Prevotella spp.*, стабилизация *S. mutans*, *S. aureus*, *Fusobacterium spp.* и рост *Candida spp.* Таким образом, к 7-м суткам по окончании эксперимента 1-я

группа показала наименьшие значения УПМ и самые высокие значения (рост с  $1,5 \cdot 10^8$  до  $3,5 \cdot 10^8$  КОЕ/ мл), т. е. в 2 раза протективной группы бактерий, что может свидетельствовать о пролонгированном действии аутопробиотика.

Результаты анализа методом ИФА представлены в табл. 2. Для анализа выбраны следующие показатели: секреторный иммуноглобулин sIgA, интерлейкины IL6 и IL10. Секреторный иммуноглобулин sIgA одним из первых отвечает на факторы воспаления в ротовой полости, антитела sIgA помогают предотвращать попадание вирусов и различных антигенов в слизистую полости рта. При прогрессии заболевания включается провоспалительный цитокин IL6, растущий по мере увеличения воспаления. В противовес провоспалительному фактору начинает вырабатываться IL10, который угнетает функцию макрофагов провоспалительных цитокинов.

На 14-е сутки эксперимента наблюдался рост значений sIgA во всех 3 группах, что свидетельствует о высоком уровне концентрации УПМ. Но в группе сравнения на 14-е сутки произошло более выраженное увеличение концентрации sIgA (в 1,75 и 2,34 раза) по сравнению с группами, принимающими аутопробиотики и коммерческий пробиотик соответственно. На 7-е сутки после окончания эксперимента показано снижение значений sIgA во всех 3 группах, т. е. концентрация УПМ также снижалась. В 1-й группе обследуемых концентрация провоспалительного интерлейкина IL6 снижалась, начиная со 2-й недели эксперимента, в отличие от 2-й и 3-й групп (от  $0,26 \pm 0,07$  до  $0,19 \pm 0,13$  пг/мл), т. е. в 2 раза (статистически значимые различия  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе наблюдался рост значений, начиная со 2-й недели эксперимента, со статистически значимыми различиями от  $0,24 \pm 0,17$  пг/мл на 2-й неделе эксперимента до  $0,39 \pm 0,13$  пг/мл к 7-м суткам по окончании эксперимента. В 3-й группе наблюдалось снижение показателей, которые тем не менее были выше в 3 раза по сравнению с 1-й группой (с  $0,51 \pm 0,41$  пг/мл на 2-й неделе эксперимента значения снизились до  $0,49 \pm 0,43$  пг/мл к 7-м суткам после окончания эксперимента).

К 7-м суткам после окончания эксперимента 1-я группа обследуемых, принимающая аутопробиотические препараты, показывает наименьшие значения провоспалительного фактора ( $0,19 \pm 0,13$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) по сравнению со 2-й и 3-й группами ( $0,39 \pm 0,13$  и  $0,49 \pm 0,43$  пг/мл соответственно), что свидетельствует о пролонгированном действии аутопробиотиков. Концентрация противовоспалительного интерлейкина IL10 увеличивается в группах, принимающих аутопробиотики и коммерческий пробиотик на протяжении всего эксперимента, где значения в 1-й группе выросли с  $1,57 \pm 0,35$  до  $1,91 \pm 0,32$  пг/мл (т. е. выросли на 0,3 пг/мл)

Таблица 1

**Динамика роста микроорганизмов в течение эксперимента, детектированная методом МСММ  
в ротовой полости у участников эксперимента «Гипобария»**

Микроорганизмы	Норма	1-я группа, принимающая аутопробиотик			2-я группа, принимающая «ДентоБЛИС»			3-я группа, контрольная		
		Сроки отбора проб								
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>Streptococcus mutans</i>	$1 \cdot 10^5$	$6 \cdot 10^8$	$3 \cdot 10^7$	$3 \cdot 10^7$	$3,5 \cdot 10^7$	$4,2 \cdot 10^7$	$4,0 \cdot 10^7$	$6 \cdot 10^7$	$5 \cdot 10^7$	$5 \cdot 10^7$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$3 \cdot 10^6$	$4,5 \cdot 10^7$	$4 \cdot 10^7$	$3,5 \cdot 10^7$	$4,5 \cdot 10^7$	$4 \cdot 10^7$	$3,5 \cdot 10^7$	$6 \cdot 10^7$	$4 \cdot 10^7$	$4 \cdot 10^7$
<i>Fusobacterium spp.</i>	$2 \cdot 10^6$	$1,0 \cdot 10^7$	$2,8 \cdot 10^7$	$5,0 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^7$
<i>Prevotella spp.</i>	$1 \cdot 10^6$	$2,0 \cdot 10^6$	$2,0 \cdot 10^6$	$2,0 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^6$	$3 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^6$	$4 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^6$
<i>Candida spp.</i>	$5 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^5$	$3,0 \cdot 10^7$	$1,2 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^7$
<i>Lactobacillus spp.</i>	$7 \cdot 10^7$	$4 \cdot 10^8$	$1,5 \cdot 10^8$	$3,5 \cdot 10^8$	$4 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^8$	$4 \cdot 10^8$	$3 \cdot 10^8$	$1 \cdot 10^8$

Таблица 2

**Содержание иммуноглобулина класса sIgA (г/л) и цитокинов класса IL6, IL10 (пг/мл)  
в ротовой жидкости у обследуемых в ходе эксперимента «Гипобария»**

Сроки отбора проб/ Показатели ( $M \pm \sigma$ )	Группа 1 (n = 7), аутопробиотик			Группа 2 (n = 8), «ДентоБЛИС»			Группа 3 (n = 6), контрольная		
	Фон	14-е сутки эксперимента	7-е сутки по окончанию эксперимента	Фон	14-е сутки эксперимента	7-е сутки по окончанию эксперимента	Фон	14-е сутки эксперимента	7-е сутки по окончанию эксперимента
sIgA (г/л)	$1,88 \pm 0,76$	$3,25 \pm 1,51$	$2,42 \pm 1,3$	$1,90 \pm 0,98$	$2,42 \pm 0,61$	$2,33 \pm 0,97$	$2,10 \pm 1,10$	$5,67 \pm 3,00$	$1,40 \pm 1,15$
IL6 (пг/мл)	$0,88 \pm 0,33$	$0,26 \pm 0,07^*$	$0,19 \pm 0,13^*$	$0,89 \pm 0,30$	$0,24 \pm 0,17^*$	$0,39 \pm 0,13^*$	$0,84 \pm 0,24$	$0,51 \pm 0,41$	$0,49 \pm 0,43$
IL10 (пг/мл)	$0,72 \pm 0,36$	$1,57 \pm 0,35^*$	$1,91 \pm 0,32^*$	$0,79 \pm 0,41$	$1,54 \pm 0,55$	$1,84 \pm 0,62$	$0,81 \pm 0,25$	$1,98 \pm 0,44^*$	$1,51 \pm 0,69$

Примечание. N – количество обследуемых; \* – статистически значимые различия по сравнению с соответствующим показателем фонового отбора,  $p < 0,05$ .

и во 2-й группе с  $1,54 \pm 0,55$  до  $1,84 \pm 0,62$  пг/мл (выросли на 0,3 пг/мл) соответственно.

В группе сравнения, наоборот, со 2-й недели эксперимента до 7-х суток после его окончания наблюдалось снижение концентрации противовоспалительного интерлейкина IL10 с  $1,98 \pm 0,44$  до  $1,51 \pm 0,69$  пг/мл. Из характера изменения всех 3 исследуемых показателей (sIgA, IL6, IL10) в этот же период видно, что в группе обследуемых, принимающих аутопробиотические препараты (1-я группа), наблюдался более высокий противовоспалительный потенциал по сравнению со 2-й и 3-й группами обследуемых с достоверными статистическими различиями  $p < 0,05$ .

### Выводы

1. Несмотря на сравнительно небольшую длительность пребывания (2 нед) участников эксперимента «Гипобария» в условиях измененной среды обитания и в целом тяжелых физических нагрузок, имеется накопление УПМ полости рта, что характеризует состояние нарушения 3 барьеров колонизационной резистентности организма и требует профилактической коррекции дисбиотических состояний микробиоценоза этого биотопа.

2. В проведенном эксперименте препараты на основе *S. salivarius* показали хороший стабилизирующий потенциал к воздействию на микробные

сообщества, а также восстановление иммунных процессов области пародонта и слюны ротовой полости.

3. Сравнивая коммерческий и аутопробиотические препараты, можно отметить лучший эффект аутопробиотиков, обладающих также пролонгированным протективным эффектом в отношении слизистых полости рта.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований РАН (FMFR-2024-0035).

#### Список литературы

1. Григорьев А.И., Ларина И.М., Носков В.Б. Влияние космических полетов на состояние и регуляцию водно-электролитного обмена // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 1. С. 5–17.  
*Grigoriev A.I., Larina I.M., Noskov V.B. Influence of space flights on the state and regulation of water-electrolyte metabolism // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2006. V. 92. № 1. P. 5–17.*
2. Iebba V. et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota // New Microbiologica. 2016. V. 39. № 1. P. 1–12.
3. Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г. Дисбактериозы. Л., 1979.  
*Blokhina I.N., Dorofeychuk V.G. Dysbacteriosis. Leningrad, 1979.*
4. Ильин В.К., Кирюхина Н.В. Синдром нарушения колонизационной резистентности человека в искусственной среде обитания и его профилактика // Acta Natura. 2014. Т. 6. № 2. С. 11–20.  
*Ilyin V.K., Kiryukhina N.V. Syndrome of violation of human colonization resistance in an artificial habitat and its prevention // Acta Natura. 2014. V. 6. № 2. P. 11–20.*
5. Левончук Е.А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта // Современная стоматология. 2006. № 3. С. 27–31.  
*Levonchuk E.A. Candidiasis of the mucous membranes of the oral cavity // Sovremennaya stomatologiya. 2006. № 3. P. 27–31.*
6. Иванюшко Т.П., Танковская Л.В., Ковалчук Л.В. и др. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите // Стоматология. 2000. Т. 4. № 79. С. 13–16.  
*Ivanushko T.P., Tankovskaya L.V., Kovalchuk L.V. et al. Comprehensive study of the mechanisms of development of chronic inflammation in periodontitis // Stomatologiya. 2000. V. 4. № 79. P. 13–16.*
7. Левицкий А.П. Современные представления об этиологии и патогенезе кариеса зубов // Вісник стоматології. 2002. Т. 4. С. 119–124.  
*Levitsky A.P. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of dental caries // Visnik stomatologii. 2002. V. 4. P. 119–124.*
8. Ильин В.К. и др. Взаимосвязь изменения орального микробиоценоза и мукозального иммунитета в условиях 14-суточной изоляции человека в гермообъекте с искусственной средой обитания // Вестник Российской академии медицинских наук. 2022. Т. 77. № 5. С. 326–335.  
*Ilyin V.K. et al. Relationship between changes in oral microbiocenosis and mucosal immunity under conditions of 14-day isolation of a person in a hermetic facility with an artificial habitat // Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2022. V. 77. № 5. P. 326–335.*
9. Spyropoulos B.G. et al. Antioxidant properties of probiotics and their protective effects in the pathogenesis of radiation-induced enteritis and colitis // Digest. Diseases. and Sci. 2011. V. 56. № 2. P. 285–294.
10. Kukkonen K. et al. Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. of Allergy and Clin. Immunol. 2007. V. 119. № 1. P. 192–198.
11. Madsen K.L. et al. The use of probiotics in gastrointestinal disease // Canad. J. of Gastroenterol and Hepatol. 2001. V. 15. P. 817–822.
12. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // The Am. J. of Clin. Nutr. 2001. V. 73. № 2. P. 451–455.
13. Barbara G. et al. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale and clinical evidence for their use // J. of Clin. Gastroenterol. 2008. V. 42. P. 214–217.
14. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. и др. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. М., 2006.  
*Grudyanov A.I., Dmitrieva N.A., Fomenko E.V. The use of probiotics in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Moscow, 2006.*
15. Roudsari M.R. et al. Health effects of probiotics on the skin // Crit. Rev. in Food Sci. and Nutr. 2015. V. 55. № 9. P. 1219–1240.
16. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998. V. 1. P. 61–66.  
*Shenderov B.A. Normal microflora and its role in maintaining human health // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 1998. V. 1. P. 61–66.*
17. Прокопович Л.С., Ильин В.К., Никонов Р.В. Профилактика воспаления ротовоглотки у лиц опасных профессий в экстремальных условиях // Авиакосм. и экол. мед. 2019. Т. 53. № 5. С. 49–59.  
*Prokopovich L.S., Ilyin V.K., Nikonorov R.V. Prevention of inflammation of the oropharynx in persons of dangerous professions in extreme conditions // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2019. V. 53. № 5. P. 49–59.*
18. Ильин В.К., Шумилина Г.А., Соловьева З.О. Исследование состояния полости рта и зубов космонавтов при полетах на МКС (Космический эксперимент «Пародонт-2»). М., 2016.  
*Ilyin V.K., Shumilina G.A., Solovyova Z.O. Investigation of the condition of the oral cavity and teeth of astronauts*

during flights to the ISS (Space experiment «Periodontal-2»).  
Moscow, 2016.

19. Ильин В.К., Орлов О.И., Соловьева З.О. и др.  
Искусственная слюна, содержащая аутопробиотик  
Саливарного стрептококка. Свидетельство о ре-  
гистрации базы данных 2022620059, 11.01.2022. Заявка  
№ 2021623299 от 23.12.2021.

Ilyin V.K., Orlov O.I., Solovieva Z.O. et al. Artificial saliva  
containing Streptococcus salivarius autoprobiotic. Database  
registration certificate 2022620059, 01.11.2022. Application  
№ 2021623299 dated 12.23.2021.

20. Тец В.В. Роль микрофлоры полости рта в развитии  
заболеваний человека // Стоматология. 2008. Т. 87. № 3.  
С. 76–80.

Tets V.V. The role of oral microflora in the development  
of human diseases // Stomatologiya. 2008. V. 87. № 3.  
P. 76–80.

21. Цепов Л.М., Николаев А.И., Наконечный Д.А.,  
Нестерова М.М. Микробные биопленки и хронические вос-  
палительные заболевания пародонта // Пародонтология.  
2015. № 20 (3). С. 3–6.

Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Nakonechny D.A.,  
Nesterova M.M. Microbial biofilms and chronic inflammatory  
periodontal diseases // Parodontologiya 2015. № 20 (3).  
P. 3–6.

22. Борисов Л.Б. и др. Микробиология, вирусология,  
имmunология. М., 2001.

Borisov L.B. et al. Medical microbiology, virology,  
immunology. Moscow, 2001.

Поступила 04.08.2023

## CHANGES IN ORAL MICROBIOCENOSIS UNDER THE INFLUENCE OF AUTO- PROBIOTICS BASED ON STREPTOCOCCUS SALIVARIUS IN THE CONDITIONS OF HYPOBARIA AND COLD STRESS

Ilyin V.K.<sup>1</sup>, Solovieva Z.O.<sup>1</sup>, Nikonorov A.G.<sup>1</sup>,  
Nosovsky A.M.<sup>1</sup>, Rykova M.P.<sup>1</sup>, Sheblaeva A.S.<sup>1</sup>,  
Guizinger O.A.<sup>2</sup>, Lovtsevich S.M.<sup>3</sup>,  
Sheblaev M.V.<sup>4</sup>, Kraeva L.A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow

<sup>3</sup>Institute of Analytical Toxicology, Moscow

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University

<sup>5</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute

*Benefits for oral microbiota from Streptococcus salivarius M18 as a BAS in the Dentoblis tablets (Serbia) and auto-probiotic S. salivarius strains, and their effectiveness in disbiosis prevention were compared in a 14-day hypobaria study.*

*Dynamics of the qualitative and quantitative composition of the Streptococcus mutans pariodontal pathogenes, opportunistic oral pathogens Staphylococcus aureus, Fusobacterium spp., Candida spp., Prevotella spp., and protective oral microbiota Lactobacillus spp. was investigated before and after consumption of the commercial probiotics and auto-probiotic strains. Integral oral cavity investigation consisted of mass-spectrometry of the microbial markers and enzyme immunoassay (EIA).*

*The best results (decreases in the quantities of S. mutans, S. aureus, Fusobacterium spp., Candida spp. and growth in Lactobacillus spp.) were gained by consumption of personified S. salivarius strains.*

Key words: probiotics, autoprobiotics, oral cavity, mass-spectrometry of microbial markers, enzyme immunoassay.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2024. V. 58. № 4. P. 66–71.

УДК 616.1-02:613.84-547.262

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ДИНАМИКОЙ СОЛНЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ И СОДЕРЖАНИЕМ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ОБЩЕЙ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

Васендин Д.В.<sup>1</sup>, Усенко Г.А.<sup>2</sup>, Величко А.Я.<sup>3</sup>, Величко Н.П.<sup>3</sup>, Колодин Д.Л.<sup>4</sup>, Изотова Т.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный университет геосистем и технологий, Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет

<sup>3</sup>Новосибирская городская клиническая больница № 11

<sup>4</sup>Военный клинический госпиталь № 425 МО РФ, Новосибирск

<sup>5</sup>Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, Новосибирск

E-mail: vasendindv@gmail.com

Цель исследования – установить взаимосвязь между динамикой солнечной активности, содержанием щелочной фосфатазы (ЩФ) и общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у больных артериальной гипертензией мужчин с различным темпераментом на фоне проведения различных вариантов антигипертензивной терапии (АГТ): целенаправленной на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов и эмпирического варианта лечения.

В период проведения исследования 1995 по 2015 г. больные и здоровые мужчины были разделены на равные группы с превалированием холерического, сангвинического, флегматического и меланхолического темпераментов с высокой и низкой тревожностью. Учитывали среднегодовые значения чисел Вольфа, потока радиоизлучения Солнца на длине волны 10,7 см, атмосферного давления,  $\gamma$ -фона и температуры воздуха, определяли содержание в сыворотке крови ЩФ и общей ЛДГ. Одним группам больных применялась АГТ, направленная на снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов холериков и сангвиников, а у флегматиков и меланхоликов – ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (по альдостерону), другим проводилась эмпирическая терапия.

Содержание в крови ЩФ и общей ЛДГ повышалось в темпераментальном ряду от холериков к меланхоликам: холерики – сангвиники – флегматики – меланхолики. Между числами Вольфа и потоком радиоизлучения, с одной стороны, и атмосферным давлением,  $\gamma$ -фоном и температурой воздуха – с другой, установлена прямая корреляционная взаимосвязь высокой и средней степени значимости. С повышением солнечной активности содержание в крови ЩФ и общей ЛДГ повышалось. Между изученными гелиометеофакторами, содержанием ЩФ и общей ЛДГ установлена прямая корреляционная взаимосвязь высокой и средней степени значимости. В отличие от эмпирического варианта лечения, на фоне целенаправленного варианта АГТ содержание изученных

ферментов было ниже, чем у пациентов на фоне эмпирического варианта лечения, и не отличалось от такового у здоровых лиц соответствующего темперамента.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, солнечная активность, щелочная фосфатаза, общая лактатдегидрогеназа, психосоматический статус.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 72–79.

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2024-58-4-72-79

В структуре заболеваемости и смертности трудоспособного населения сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции [1, 2]. Несмотря на успехи фармакологии, уровень заболеваемости не снижается [3, 4]. В настоящее время исследователи выделяют ряд факторов, влияющих на течение гипертонической (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС): повышение психоэмоционального и физического напряжения, влияние экологических и ряда других факторов [5, 6]. Вместе с тем имеются работы, указывающие на изменение заболеваемости и смертности от различных заболеваний, включая ГБ и ИБС, в период повышения солнечной активности (СА). Снижение трофики тканей приводит к повышению проницаемости мембран лизосомальных структур клеток с выходом в кровь гидролаз. Повышению риска снижения плотности мембран клеток способствует физическое и/или психоэмоциональное напряжение. И то и другое может потенцироваться погодными и другими условиями. Это сочетается с ростом тревожности и напряжения в сердечно-сосудистой системе, а также изменением течения многих физиологических процессов в организме больных, увеличением доли лиц, перенесших осложнения артериальной гипертензии (АГ) в период повышения СА [7, 8]. Систематический прием препаратов антигипертензивной терапии (АГТ) позволяет в той

или иной мере добиться снижения артериального давления. Однако назначение β-адреноблокаторов (β-АБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) чаще происходит эмпирически, без уточнения баланса отделов вегетативной нервной системы (ВНС), превалирования активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), наличия тревожности или депрессивности. К причинам снижения эффекта проводимой АГТ можно также отнести низкую приверженность больных к лечению.

Цель – установить взаимосвязь между среднегодовыми значениями СА (числа Вольфа, поток радиоизлучения), содержанием щелочной фосфатазы (ЩФ) и общей лактатдегидрогеназы (ОЛДГ) в крови у мужчин с различным темпераментом, страдающих АГ.

#### Методика

В период с 2000 по 2020 г. в амбулаторных условиях обследованы 848 инженерно-технических работников-мужчин в возрасте 44–62 лет (в среднем  $54 \pm 1,8$  года), которым в кардиологическом отделении установлена гипертоническая болезнь II стадии (ГБ-II, степень 2, риск 3). Длительность заболевания в среднем  $11,6 \pm 1,4$  года. Наличие эссенциальной АГ устанавливалось по критериям, изложенным в Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ [3, 4]. Контролем служили 422 здоровых мужчин, совместимых по основным антропо-социальным показателям. Число лиц в темпераментальных группах здоровых лиц и больных АГ поддерживалось в количестве 50–54 человека. Превалирующий темперамент – холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и меланхолический (М) – определяли с использованием тестов Дж. Айзенка в интерпретации А. Белова [9] путем 3-кратного тестирования до лечения (0) и через 3, 6, 9, 12 мес проведения АГТ. Величину реактивной и личностной тревожности определяли по тесту Ч. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [10] с той же частотой, что и темперамент. К низкотревожным (НТ) отнесены лица, набравшие  $32,0 \pm 0,6$  балла, к высокотревожным (ВТ) – от  $42,8 \pm 0,4$  балла и выше. Уровень депрессивности определяли по методике Э.Р. Ахметжанова [11], по которой состояние без депрессии от 20 до 50 баллов, 51–59 баллов – состояние легкой депрессии неврогенного (ситуативного) генеза, 60–69 баллов – субдепрессивное состояние, от 70 баллов и выше – истинное депрессивное состояние. Легкая степень депрессии отмечена только у высокотревожных флегматиков (ВТ/Ф) и меланхоликов (ВТ/М). По заключению психоневрологов в стационарном лечении они не нуждались. Высокотревожные холерики (ВТ/Х) и ВТ сангвиники (ВТ/С) получали

анксиолитик – в 96 % сибазон по 2,5 мг утром и на ночь, а ВТ/Ф и ВТ/М – антидепрессант (в 96 % случаев коаксил по 12,5 мг утром и на ночь, в 4 % случаев золофт, по 25 мг/сут). НТ лицам назначение анксиолитиков и антидепрессантов не показано.

#### Особенности антигипертензивной терапии

Исследования, проведенные нами с использованием критериев [12], показали преимущественное превалирование симпатического отдела (SNS) вегетативной нервной системы (ВНС) и ГГНС (по кортизолу) у Х и С и парасимпатического (PSNS) с преимущественной активностью РААС (по альдостерону) у обследованных Ф и М. Лечение осуществлялось в рамках использования 6 групп препаратов, согласно требованию приказа № 254 Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией» [13] и на основании выполнения коррекции особенностей психосоматического статуса: у ВТ/Х и ВТ/С – превалирование SNS, а у Ф и М – PSNS отделов ВНС и более высокая РААС (по альдостерону): высокоселективные β-АБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики (гипотиазид), кардиомагнил. Из β-АБ пациенты в 96 % получали метопролол по 200 мг/сут (в 4 % случаев его аналоги), а НТ/Х и НТ/С по 100 мг/сут) и гидрохлортиазид: ВТ/Х и ВТ/С по 25 мг/сут, а НТ по 12,5 мг/сут. Из иАПФ пациенты в 96 % случаев принимали эналаприл по 20 мг/сут (в 4 % случаев его аналоги) + верошпирон по 100–200 мг/сут (в 75 %), реже (25 %) гидрохлортиазид по 25 мг/сут, поскольку содержания калия в крови у них было на нижней границе нормы и более низким, чем у Х и С. НТ/Ф и НТ/М назначались эналаприл по 10 мг/сут + гидрохлортиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все пациенты получали панангин по 2 таб/сут и кардиомагнил по 1 таб/сут. Поскольку пациенты Х и С отличались от пациентов Ф и М превалированием SNS отдела ВНС, а также преимущественной активностью ГГНС (по кортизолу), то им назначали в 96 % случаев β-АБ + гидрохлортиазид (гипотиазид). Пациенты Ф и М отличались от Х и С превалированием преимущественно PSNS отдела ВНС и выраженной активностью РААС (по альдостерону). В этой связи последним назначали в 96 % случаев иАПФ + верошпирон. Такой вариант АГТ, направленный на снижение активности SNS у Х и С, а также активности РААС у Ф и М, назван целенаправленным (ЦАГТ), а все иные варианты лечения обозначены эмпирическими (ЭАГТ). Содержание ЩФ и ОЛДГ определяли по методикам, изложенным в работе [14].

Данные о динамике СА в числах Вольфа (ЧВ, усл. ед.) и потоке радиоизлучения (РИ) на длине волны 10,5 см получали из лаборатории ионосферно-магнитного прогнозирования ФГБУ

«Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды», г. Новосибирск. Учитывалось воздействие на организм обследованных погодных факторов – атмосферного давления (АР, мм рт. ст.), температуры ( $T^{\circ}\text{C}$ ) среды и на рабочих местах, а также измеряли гамма ( $\gamma$ )-фон (мкР/ч) (дозиметр «Мастер», 20 измерений) и сравнивали с данными ФГБУ «Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды». Вариации  $\gamma$ -фона за период исследования с 2000 по 2020 г. составили 5–14 мкР/ч. Учет  $\gamma$ -фона, метеофакторов и клинические исследования проводили с 8.00 до 10.00, натощак, до приема препаратов АГТ. Годы высокой СА пришлись на 2005–2007 гг.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики ( $M \pm m$ ) с использованием стандартного пакета программ Statistica 9.0 и параметрического  $t$ -критерия Стьюдента, а также вычислением коэффициента корреляции по Пирсону ( $r$ ). Статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ . Результаты в таблицах представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднестатистическое значение,  $m$  – стандартная ошибка от среднего. Выбор методик исследования обусловлен их наличием в практическом здравоохранении, они соответствуют требованиям Хельсинкской декларации лечения и обследования людей и были одобрены Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 18 от 20.11.2009 г.).

### Результаты и обсуждение

Анализ динамики СА (ЧВ, РИ) показал ее повышение с 2000–2001 гг. к 2005–2007 гг. Снижение СА было отмечено в 2010–2011 гг., которое оставалось без существенных изменений до 2019 г. Вновь повышение СА было зарегистрировано в 2020 г. (табл. 1). Между значениями ЧВ и РИ установлена прямая, высокой степени значимости корреляционная взаимосвязь. В годы повышения СА нами отмечено повышение  $\gamma$ -фона среды (табл. 1). Несмотря на то что ионизирующие излучения космоса задерживаются ионосферой Земли [6], корреляционный анализ, проведенный между ЧВ и потоком РИ, с одной стороны, и мощностью  $\gamma$ -фона среды с другой, показал наличие достоверной прямой и высокой степени значимости взаимосвязи (см. табл. 1). Между  $T^{\circ}\text{C}$  открытого воздуха и  $T^{\circ}\text{C}$  на рабочих местах обследованных установлена достоверная прямая и тесная корреляционная взаимосвязь, и слабая – между ЧВ, РИ, АР, с одной стороны, и  $T^{\circ}\text{C}$  открытого воздуха с другой (см. табл. 1). Таким образом, с повышением СА сочеталось повышение АР,  $\gamma$ -фона, и  $T^{\circ}\text{C}$  воздуха. На основе известных сведений о биотропности геомагнитных возмущений как следствии вызываемого ими повышения удельной

Таблица 1

### Динамика среднегодовых значений мощности $\gamma$ -фона и гелиометеофакторов за период исследования с 1995 по 2015 г.

Показатель	Годы																				
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
γ-фон, мкР/ч	8,42 ± 0,0003	8,45 ± 0,0003	8,48 ± 0,0003	8,50 ± 0,0003	8,62 ± 0,0003	8,89 ± 0,0004	8,78 ± 0,0004	8,70 ± 0,0004	8,65 ± 0,0004	8,56 ± 0,0004	8,54 ± 0,0004	8,50 ± 0,0004	8,49 ± 0,0004	8,47 ± 0,0004	8,44 ± 0,0004	8,46 ± 0,0004	8,44 ± 0,0004	8,46 ± 0,0004	8,49 ± 0,0003	8,49 ± 0,0003	8,56 ± 0,0003
Числа Вольфа, Усл. ед.	28,9 ± 0,03	12,6 ± 0,02	30,2 ± 0,03	86,8 ± 0,04	134,4 ± 0,03	172,6 ± 0,04	170,2 ± 0,02	176,8 ± 0,04	109,5 ± 0,03	67,3 ± 0,04	48,9 ± 0,03	25,7 ± 0,03	12,8 ± 0,04	4,25 ± 0,05	5,12 ± 0,04	25,5 ± 0,05	80,3 ± 0,03	82,3 ± 0,04	97,0 ± 0,04	121,8 ± 0,04	69,9 ± 0,04
Радио- излучение, $\lambda = 10,7 \text{ см}$	77,3 ± 0,05	73,0 ± 0,04	81,0 ± 0,06	118,0 ± 0,07	153,4 ± 0,07	179,1 ± 0,09	181,3 ± 0,10	128,7 ± 0,10	128,8 ± 0,08	105,3 ± 0,07	91,7 ± 0,07	73,6 ± 0,06	72,9 ± 0,07	69,2 ± 0,06	70,4 ± 0,05	80,2 ± 0,04	112,6 ± 0,06	119,7 ± 0,07	125,3 ± 0,09	145,9 ± 0,10	116,6 ± 0,08
$T^{\circ}\text{C}$ открытого воздуха	3,160 ± 0,04	1,916 ± 0,03	6,160 ± 0,04	4,478 ± 0,05	5,555 ± 0,05	4,654 ± 0,05	3,950 ± 0,04	6,414 ± 0,04	5,796 ± 0,03	5,560 ± 0,03	5,681 ± 0,04	4,929 ± 0,04	5,473 ± 0,04	5,460 ± 0,03	3,480 ± 0,03	4,509 ± 0,04	5,242 ± 0,04	4,391 ± 0,04	4,831 ± 0,04	4,904 ± 0,03	6,764 ± 0,03
$T^{\circ}\text{C}$ на рабочих местах	18,6 ± 0,03	18,7 ± 0,03	18,7 ± 0,04	19,0 ± 0,03	19,4 ± 0,03	19,6 ± 0,04	19,5 ± 0,03	19,5 ± 0,04	19,5 ± 0,04	19,3 ± 0,06	19,3 ± 0,04	19,0 ± 0,04	18,9 ± 0,03	18,6 ± 0,03	18,7 ± 0,04	18,7 ± 0,04	18,6 ± 0,04	18,7 ± 0,05	18,9 ± 0,03	19,0 ± 0,05	
Атм. давление, мм рт. ст.	747,5 ± 0,02	748,5 ± 0,03	746,5 ± 0,02	747,2 ± 0,03	748,2 ± 0,02	749,5 ± 0,03	749,7 ± 0,02	749,8 ± 0,03	747,9 ± 0,02	748,9 ± 0,03	747,9 ± 0,02	748,0 ± 0,03	749,1 ± 0,02	747,3 ± 0,03	747,4 ± 0,02	747,6 ± 0,03	747,1 ± 0,03	747,7 ± 0,02	744,8 ± 0,03	746,5 ± 0,02	748,8 ± 0,03

Примечание. Количество измерений каждого показателя за период исследования 8156,0 ± 213,0.

радиоактивности воздуха можно говорить, что в годы высокой СА формировались условия, при которых происходило увеличение содержания радона в воздухе, что не могло не сказаться на повышении  $\gamma$ -фона среды.

### СА и содержание ЩФ

За период исследования установлено, что содержание ЩФ у обследованных лиц снижалось от группы меланхоликов к группе холериков: М > Ф > С > Х (табл. 2). У больных, принимавших вариант ЭАГТ, содержание ЩФ было выше, чем у пациентов соответствующего темперамента, принимавших ЦАГТ-вариант. У последних содержание ЩФ не отличалось от такового у здоровых лиц соответствующего темперамента (см. табл. 2). Вместе с тем исследование показало увеличение содержания ЩФ в крови у всех здоровых лиц и пациентов в те же годы, что и увеличение СА, которое сочеталось с повышением АР, Т °С и  $\gamma$ -фона среды (см. табл. 1, 2). Однако максимальное повышение содержания ЩФ в группах Х отмечено в 2005–2006 гг., в группах С – в 2006–2007 гг., а в группах Ф и М – в 2007 г. (см. табл. 2). К 2010–2011 гг. (годы низкой СА) содержание ЩФ во всех группах приблизилось к исходному в 2000–2001 гг. В 2020 г. отмечено повышение СА. С этим феноменом связано увеличение содержания ЩФ в крови у лиц во всех группах испытуемых (см. табл. 1, 2).

Исследованием установлена прямая, высокой и средней степени значимости корреляционная взаимосвязь между ЧВ, РИ,  $\gamma$ -фоном, Т °С воздуха и АР и содержанием ЩФ у здоровых лиц и пациентов. Иначе говоря, в годы высокой СА, которые сочетались с повышением АР,  $\gamma$ -фона и Т °С воздуха, происходило увеличение содержания ЩФ в крови у всех обследованных лиц.

Установлено, что у НТ здоровых лиц и пациентов соответствующего темперамента функциональные

Таблица 2

### Содержание щелочного фосфатазы (ш/л) в крови у ВТ пациентов на фоне эпидемической (Э) и целенаправленной (Ц) АГТ за период исследования с 1995 по 2015 г.

Тип темперамента	Группы обследованных	Годы													Всего								
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012									
ЭАГТ, 50*	56,7±0,1	57,2±0,1	58,1±0,1	58,6±0,1	70,8±0,1	69,8±0,1	62,6±0,2	59,0±0,1	58,2±0,1	58,0±0,1	57,6±0,1	57,4±0,1	56,8±0,1	57,9±0,1	58,4±0,1	58,6±0,1	59,9±0,1	66,2±0,1	60,4±0,001				
	50*	44,3±0,2	44,6±0,2	45,2±0,2	50,0±0,2	52,4±0,2	51,9±0,2	51,6±0,2	45,4±0,2	46,6±0,2	45,3±0,3	45,1±0,3	45,7±0,2	46,0±0,2	46,3±0,2	45,6±0,2	47,6±0,2	49,8±0,2	47,2±0,001				
ЦАГТ, 50	43,9±0,2	44,3±0,2	44,8±0,2	45,4±0,2	49,9±0,2	51,6±0,2	50,9±0,2	50,3±0,2	48,6±0,2	47,9±0,2	44,1±0,1	44,4±0,1	44,4±0,1	45,0±0,1	45,4±0,1	45,5±0,1	45,3±0,1	45,7±0,1	46,9±0,1	46,7±0,001			
	50	57,6±0,2	58,7±0,2	59,0±0,2	60,4±0,2	60,4±0,2	64,9±0,3	68,3±0,3	69,4±0,3	67,2±0,3	64,4±0,3	60,8±0,2	60,6±0,2	60,0±0,2	59,4±0,2	59,0±0,2	59,1±0,2	58,7±0,2	58,3±0,2	57,6±0,2	68,7±0,2	61,7±0,001	
Здоровые, 50	55,6±0,2	55,7±0,2	56,4±0,2	56,8±0,2	56,8±0,2	58,9±0,2	67,9±0,3	67,0±0,2	66,8±0,2	57,0±0,2	55,8±0,2	55,2±0,2	56,1±0,2	56,2±0,2	56,1±0,2	56,0±0,2	56,9±0,2	56,0±0,2	56,4±0,2	55,7±0,2	55,7±0,001		
	50	55,3±0,2	55,9±0,2	55,7±0,2	56,4±0,2	58,7±0,2	58,6±0,2	66,8±0,2	66,6±0,2	66,0±0,2	63,8±0,2	58,7±0,2	56,4±0,2	55,7±0,2	55,9±0,2	55,4±0,2	55,0±0,2	55,3±0,2	55,3±0,2	56,4±0,2	58,7±0,2	58,7±0,001	
ЦАГТ, 52	55,6±0,2	55,7±0,2	56,4±0,2	56,8±0,2	56,8±0,2	58,6±0,2	67,9±0,3	67,0±0,2	66,8±0,2	57,0±0,2	55,8±0,2	55,2±0,2	56,1±0,2	56,2±0,2	56,1±0,2	56,0±0,2	56,9±0,2	56,0±0,2	56,4±0,2	56,4±0,2	56,4±0,001		
	52	55,3±0,2	55,9±0,2	55,7±0,2	56,4±0,2	58,7±0,2	58,6±0,2	66,8±0,2	66,6±0,2	66,0±0,2	63,8±0,2	58,7±0,2	56,4±0,2	55,7±0,2	55,9±0,2	55,4±0,2	55,0±0,2	55,3±0,2	55,3±0,2	56,4±0,2	58,8±0,2	58,8±0,001	
Здоровые, 50	55,6±0,2	55,7±0,2	56,4±0,2	56,8±0,2	58,7±0,2	58,6±0,2	66,8±0,2	66,6±0,2	66,0±0,2	62,0±0,2	58,7±0,2	56,4±0,2	55,7±0,2	55,9±0,2	55,2±0,2	54,9±0,2	54,5±0,2	54,3±0,2	54,9±0,2	54,7±0,2	54,7±0,001		
	50	55,3±0,2	55,9±0,2	55,7±0,2	56,4±0,2	58,7±0,2	58,6±0,2	66,8±0,2	66,6±0,2	66,0±0,2	62,0±0,2	58,7±0,2	56,4±0,2	55,7±0,2	55,9±0,2	55,2±0,2	54,8±0,2	54,6±0,2	54,4±0,2	54,7±0,2	54,7±0,001		
ЭАГТ, 54	86,9±0,3	87,0±0,3	87,2±0,3	87,4±0,2	87,6±0,2	88,0±0,2	89,0±0,2	106,2	101,6	101,4	96,5±0,2	90,0±0,2	87,6±0,2	86,9±0,2	87,2±0,2	87,4±0,2	87,0±0,2	88,0±0,2	89,9±0,2	95,6±0,2	90,8±0,002		
	54	76,4±0,2	77,6±0,2	77,9±0,2	78,4±0,2	78,9±0,2	79,0±0,2	90,5±0,3	89,5±0,2	87,0±0,2	88,5±0,2	86,8±0,2	80,6±0,2	78,6±0,2	77,8±0,2	77,6±0,2	77,9±0,2	78,4±0,2	78,6±0,2	79,9±0,2	81,7±0,2	80,4±0,001	
ЦАГТ, 54	75,9±0,2	76,9±0,2	77,2±0,2	78,0±0,2	77,6±0,2	79,6±0,2	91,0±0,2	88,9±0,2	87,4±0,2	86,2±0,2	79,9±0,2	77,9±0,2	77,4±0,2	77,9±0,2	78,0±0,2	76,9±0,2	76,9±0,2	78,8±0,2	79,0±0,2	79,6±0,2	80,1±0,001		
	54	75,3±0,2	75,9±0,2	76,4±0,2	77,0±0,2	77,6±0,2	78,4±0,2	78,9±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,001		
Здоровые, 52	75,9±0,2	76,9±0,2	77,2±0,2	78,0±0,2	77,6±0,2	79,6±0,2	91,0±0,2	88,9±0,2	87,4±0,2	86,2±0,2	79,9±0,2	77,9±0,2	77,4±0,2	77,9±0,2	78,0±0,2	76,9±0,2	76,9±0,2	78,8±0,2	79,0±0,2	79,6±0,2	80,1±0,001		
	52	75,3±0,2	75,9±0,2	76,4±0,2	77,0±0,2	77,6±0,2	78,4±0,2	78,9±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,2	79,0±0,001		
ЭАГТ, 50	101,0	100,8	101,9	102,3	102,4	103,0	108,4	119,0	116,8	112,8	108,6	108,3	101,6	101,8	100,8	101,2	102,3	100,8	106,6	109,6	105,4±0,001		
	50	89,0±0,3	89,0±0,3	90,2±0,2	90,3±0,2	90,2±0,2	91,6±0,2	91,7±0,2	92,0±0,2	94,4±0,2	110,0	108,0	104,4	96,9±0,2	92,0±0,2	94,9±0,2	91,2±0,2	90,2±0,2	90,4±0,2	91,6±0,2	91,7±0,2	88,9±0,2	99,8±0,2
ЦАГТ, 50	88,9±0,3	89,0±0,3	90,2±0,2	90,7±0,2	90,4±0,2	91,6±0,2	95,9±0,3	113,0	105,6	104,6	99,6±0,2	97,2±0,2	91,9±0,3	90,1±0,2	90,2±0,2	91,6±0,2	89,9±0,2	89,8±0,2	90,6±0,2	93,3±0,001	93,3±0,001		
	50	89,6±0,3	89,6±0,3	90,7±0,2	90,4±0,2	90,2±0,2	93,0±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,3	90,3±0,001		

Примечание. Здесь и табл. 3: \* – количество лиц в группе; n – количество исследований.

сдвиги в ходе изменения СА были аналогичными, но содержание ЩФ было ниже по сравнению с ВТ. Кроме того, на фоне ЭАГТ в темпераментальном ряду Х – С – Ф – М содержание ЩФ было:  $57,1 \pm 0,5$  –  $60,2 \pm 0,6$  –  $76,1 \pm 0,4$  –  $86,4 \pm 0,5$   $\mu\text{l/l}$  соответственно. На фоне ЦАГТ содержание ЩФ не отличалось от такового у НТ здоровых соответствующего темперамента: (Х)  $49,6 \pm 0,5$  – (С)  $54,1 \pm 0,6$  – (Ф)  $65,5 \pm 0,4$  – (М)  $68,8 \pm 0,5$   $\mu\text{l/l}$ . У НТ больных корреляционная связь между содержанием ЩФ и гелиометеофакторами была средней, а у НТ здоровых лиц соответствующего темперамента – слабой степени значимости.

В годы высокой СА не только снижались значения коэффициента утилизации кислорода тканями, но и повышалась доля лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровотока, транзиторные ишемические атаки и острые инфаркты миокарда. По сравнению с годами низкой СА (2010–2011), в периоды высокой СА уровень психоэмоционального напряжения (по личностной и реактивной тревожности) был высоким. Последнее, а также данные [5, 6, 15, 16] могут указывать на то, что пребывание в состоянии психоэмоционального напряжения существенно повысило восприимчивость организма к факторам внешней среды. На основе данных [5, 6, 15, 16] и полученных нами результатов можно предположить возможность сочетанного воздействия на организм комплекса факторов (эмоциональное напряжение, СА,  $\gamma$ -фона, Т °С и АР). Совокупность указанных факторов, особенно в годы повышения СА, не могла не способствовать интенсификации процесса свободнорадикального перекисного окисления липидов. Активные формы кислорода воздействовали на клеточные мембранны, блокировали SH-группы синтетических и дыхательных ферментов в процессе окислительного фосфорилирования, способствуя снижению утилизации кислорода клетками. В ответ на снижение утилизации кислорода развивалась адаптивная реакция организма с повышением содержания в крови преимущественно кортизола у Х и С и преимущественно альдостерона у Ф и М лиц, а также напряжения в сердечно-сосудистой системе, как результат снижалась профессиональная работоспособность, особенно у ВТ лиц.

#### СА и содержание (активность) общей ЛДГ

Исследование показало, что содержание ОЛДГ достоверно повышалось в той же последовательности, что и ЩФ от М к Х: М > Ф > С > Х (табл. 3). Содержание ОЛДГ у пациентов на фоне ЭАГТ было выше, чем у пациентов на фоне ЦАГТ, а у последних было практически таким же, как у здоровых лиц соответствующего темперамента (см. табл. 3). У НТ пациентов содержание было ниже, чем у ВТ пациентов соответствующего темперамента: у пациентов

(на фоне ЭАГТ) НТ/Х – С – Ф – М:  $63,9 \pm 0,4$  –  $73,8 \pm 0,4$  –  $85,4 \pm 0,5$  –  $95,9 \pm 0,6$   $\mu\text{l/l}$ ; у пациентов на фоне ЦАГТ, равно, как и у здоровых НТ/Х – С – Ф – М лиц:  $52,8 \pm 0,006$  ( $52,0 \pm 0,8$ ) –  $61,6 \pm 0,6$  ( $59,9 \pm 0,4$ ) –  $69,4 \pm 0,5$  ( $68,5 \pm 0,4$ ) –  $74,9 \pm 0,010$  ( $73,7 \pm 0,5$ )  $\mu\text{l/l}$  соответственно. В годы высокой СА содержание в крови ОЛДГ повышалось. Максимальные значения концентрации ОЛДГ у Х отмечены в 2005–2006 гг., у С – в 2006–2007 гг., а в группах Ф и М – в 2007 г. (см. табл. 2). У НТ лиц динамика была аналогичной, но содержание фракции было ниже на 10,5–12,6  $\mu\text{l/l}$  в каждой группе НТ по сравнению с группами ВТ соответствующего темперамента.

В годы высокой СА повышается напряжение в сердечно-сосудистой системе. Это сочетается с одновременным повышением содержания в крови ЩФ и ОЛДГ в группах здоровых лиц и пациентов (см. табл. 3). К 2010–2011 гг. (годы низкой СА) содержание ОЛДГ во всех группах приблизилось к исходному в 2000–2001 гг. уровню. В последующие годы вариации содержания ОЛДГ в крови были ниже, чем в 2005–2007 гг. (см. табл. 3). В 2020 г. отмечено повышение СА, которое сочеталось с повышением содержания ОЛДГ в группах обследованных лиц (см. табл. 3). Корреляционный анализ, проведенный между гелиогеофизическими и метеорологическими факторами, с одной стороны, и содержанием ОЛДГ, с другой – показал наличие достоверной, прямой средней и высокой степени значимости взаимосвязи во всех группах обследованных. Сходство между динамикой содержания ЩФ и ОЛДГ по годам подтвердил корреляционный анализ, который установил между ними наличие прямой и тесной взаимосвязи в группах пациентов на фоне ЭАГТ: Х  $r = +0,94 \pm 0,001$ ; С  $r = +0,86 \pm 0,001$ ; Ф  $r = +0,89 \pm 0,001$ ; М  $r = +0,82 \pm 0,001$ ; на фоне ЦАГТ: Х  $r = +0,85 \pm 0,001$ ; С  $r = +0,72 \pm 0,001$ ; Ф  $r = +0,80 \pm 0,001$ ; М  $r = +0,56 \pm 0,001$ ; в группах здоровых лиц: Х  $r = +0,82 \pm 0,001$ ; С  $r = +0,85 \pm 0,001$ ; Ф  $r = +0,86 \pm 0,001$ ; М  $r = +0,80 \pm 0,001$ . Повышение содержания в крови ЩФ и общей ОЛДГ ассоциируется с повышением проницаемости мембран клеток внутренних органов [14].

В периоды повышения СА устойчивость эритроцитарных мембран к гипотоническому шоку снижается, что сочетается с повышением уровня внутрисосудистого гемолиза эритроцитов (по непрямому билирубину), и может быть расценено как снижение плотности не только мембран эритроцитов, но и других клеток организма [17]. Вероятно, что в период высокой СА повышение содержания ЩФ и ОЛДГ в крови есть следствие поврежденных в процессе свободнорадикального перекисного окисления липидов мембран клеток многих органов (печени, поджелудочной железы, сердца, почек, легких и др.) с выходом в кровь ферментов. С этим тесно связано и снижение утилизации кислорода тканями.

Таблица 3

**Содержание ОЛДГ (μ/l) у ВТ пациентов на фоне эмпирической (Э) и целенаправленной (Ц) АГТ  
за период исследования с 1995 по 2015 г.**

Тип темперамента	Группы обследованных	Годы																		Всего		
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Хорепинки	ЭАГТ, 50*	75,8±0,2	76,0±0,2	76,4±0,2	76,0±0,2	75,9±0,2	87,0±0,2	86,9±0,2	86,4±0,2	84,6±0,2	80,9±0,2	76,7±0,2	76,6±0,2	76,4±0,2	76,0±0,2	75,8±0,2	76,4±0,2	75,9±0,2	77,0±0,2	81,9±0,2	78,6±0,001	
	ЦАГТ, 50	62,9±0,3	62,9±0,2	63,1±0,2	63,2±0,2	63,6±0,2	67,8±0,2	66,0±0,2	65,7±0,2	64,9±0,2	64,8±0,2	63,2±0,3	63,6±0,3	63,2±0,3	62,9±0,2	63,1±0,2	62,9±0,2	63,2±0,2	63,7±0,2	65,8±0,2	64,2±0,005	
	Здоровые, 50	63,4±0,2	63,2±0,2	63,5±0,3	63,7±0,2	69,0±0,2	67,2±0,2	68,6±0,2	64,9±0,2	64,4±0,2	64,7±0,2	63,6±0,2	63,6±0,2	63,5±0,2	63,4±0,2	63,0±0,2	63,2±0,2	63,0±0,2	63,4±0,2	63,4±0,2	64,4±0,005	
	ЭАГТ, 52	89,9±0,3	90,2±0,3	89,6±0,3	90,2±0,2	90,6±0,2	91,0±0,2	99,8±0,3	96,6±0,3	98,6±0,2	96,7±0,2	97,0±0,2	94,6±0,2	90,9±0,2	91,0±0,2	90,9±0,2	89,8±0,2	90,1±0,2	90,2±0,2	90,6±0,2	97,8±0,2	92,85±0,003
	ЦАГТ, 52	76,9±0,3	77,0±0,2	77,1±0,2	77,2±0,2	77,6±0,2	86,2±0,3	86,0±0,3	85,6±0,3	84,8±0,3	83,6±0,2	77,6±0,2	77,0±0,2	76,9±0,2	77,1±0,2	77,0±0,2	77,2±0,2	77,0±0,2	78,6±0,2	82,9±0,2	79,7±0,004	
Чарбинкинки	Здоровые, 50	77,4±0,2	77,1±0,2	77,4±0,2	77,3±0,2	77,3±0,3	78,4±0,3	87,6±0,3	86,7±0,2	85,0±0,2	84,6±0,2	84,6±0,2	83,6±0,2	77,6±0,2	76,6±0,2	77,0±0,2	76,4±0,2	76,4±0,2	78,4±0,2	78,7±0,2	79,9±0,004	
	ЭАГТ, 54	103,2±0,3	102,8±0,3	103,4±0,3	104,3±0,3	104,7±0,3	109,3±0,4	104,7±0,3	104,3±0,4	104,3±0,3	119,6±0,3	118,0±0,3	110,7±0,3	119,8±0,3	106,5±0,3	105,5±0,3	104,6±0,3	103,4±0,3	102,3±0,3	102,6±0,3	104,0±0,3	104,6±0,004
	ЦАГТ, 54	90,2±0,2	89,8±0,2	90,3±0,2	90,4±0,2	90,4±0,3	91,0±0,2	96,2±0,2	97,0±0,2	96,0±0,2	95,8±0,2	95,4±0,2	95,2±0,2	94,4±0,2	89,6±0,2	90,8±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	92,6±0,2	94,7±0,2	92,5±0,004
	Здоровые, 52	90,5±0,3	90,4±0,2	90,7±0,2	91,2±0,2	91,0±0,2	91,0±0,2	91,0±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,3±0,2	91,3±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	90,6±0,2	90,6±0,2	90,6±0,2	90,6±0,2	90,6±0,2	90,6±0,2	90,6±0,2	91,2900
	Фурматкинки	90,7±0,2	90,7±0,2	90,7±0,2	90,7±0,2	90,7±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	91,2±0,2	90,73±0,004
Мерахюонкинки	Здоровые, 52	90,5±0,3	90,4±0,2	90,7±0,2	91,2±0,2	91,0±0,2	92,0±0,2	93,3±0,2	92,0±0,2	92,0±0,2	95,2±0,2	95,0±0,2	94,6±0,2	94,6±0,2	90,4±0,2	89,8±0,2	89,7±0,2	90,9±0,2	91,0±0,2	92,3±0,2	92,4±0,007	
	ЭАГТ, 50	119,0±0,3	118,9±0,4	118,6±0,3	120,7±0,3	119,8±0,3	120,6±0,3	134,2±0,3	136,5±0,3	130,0±0,3	125,0±0,3	120,5±0,3	120,3±0,3	120,6±0,3	121,2±0,3	120,6±0,3	120,7±0,3	118,7±0,3	121,1±0,3	118,9±0,3	122,6±0,005	
	ЦАГТ, 50	98,6±0,3	99,0±0,2	99,1±0,2	98,7±0,2	99,0±0,2	99,8±0,2	118,9±0,3	117,7±0,3	111,2±0,3	98,8±0,4	109,6±0,3	109,4±0,3	104,6±0,3	96,8±0,3	97,2±0,3	96,8±0,3	97,7±0,3	98,0±0,3	89,3±0,3	103,9±0,3	102,6±0,004
	Здоровые, 50	98,8±0,3	98,7±0,2	98,6±0,2	99,1±0,2	99,3±0,2	100,2±0,2	110,2±0,2	122,3±0,2	111,1±0,2	99,8±0,2	98,7±0,2	98,8±0,2	99,3±0,2	99,6±0,2	96,4±0,2	96,3±0,2	96,0±0,2	99,6±0,2	103,8±0,2	101,0±0,006	
																					109,700	

В ответ на снижение утилизации кислорода тканями развивается реакция организма с повышением активности ГГНС (по кортизолу) у Х и С и РААС (по альдостерону) у Ф и М лиц, ростом напряжения в сердечно-сосудистой системе и склонностью крови к тромбообразованию [7, 17]. Последнее способствует повышению риска осложнений и доли лиц, перенесших осложнения АГ, часто несмотря на проведение антитромботической терапии. Таким образом, повышение содержания ферментов ЩФ и ОЛДГ в крови у больных АГ в годы высокой СА обусловлено и тесно связано с воздействием комплекса факторов внешней среды, включая повышение энергетики Солнца, рост АР, γ-фона и Т °С среды на фоне высокого психоэмоционального напряжения (по личностной и реактивной тревожности).

### Выводы

1. Содержание в крови ЩФ и ОЛДГ повышалось в темпераментальном ряду от Х к М: Х – С – Ф – М – как у пациентов, так и у здоровых лиц соответствующего темперамента.

2. По сравнению с годами низкой СА в годы высокой СА (числа Вольфа и поток РИ на длине волны 10,7 см) повышение атмосферного давления, температуры воздуха и γ-фона (в границах региональной нормы) среды сочеталось с повышением содержания в крови ЩФ и ОЛДГ у здоровых лиц и пациентов.

3. Значения содержания в крови ЩФ и ОЛДГ у пациентов, принимавших ЭАГТ, было выше, чем у пациентов на фоне варианта ЦАГТ, а у последних практически не отличались от таковых у здоровых лиц соответствующего темперамента. Эти различия свидетельствуют в пользу большей эффективности применения варианта АГТ, направленной на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов с АГ.

### Список литературы

1. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Пушкирев Г.С. и др. Риск сердечно-сосудистой смерти и социальное положение в Тюменской когорте: результаты 12-летнего проспективного исследования // Кардиология. 2010. Т. 50. № 7. С. 43–49.  
Akimova E.V., Gakova E.I., Pushkarev G.S. et al. The risk of cardiovascular mortality and social position in the Tyumen cohort: results of a 12-year prospective study // Kardiologiya. 2010. V. 50. № 7. P. 43–49.
2. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология. 2009. Т. 49. № 2. С. 67–72.  
Oshchepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and ways for its reduction // Kardiologiya. 2009. V. 49. № 2. P. 67–72.
3. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиериձе Д.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Т. 3. № 4S1. С. 3–19.  
Chazova I.E., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. et al. Prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2004. V. 3. № 4S1. P. 3–19.
4. Подзолков В.И., Перепеч Н.Б., Ощепкова Е.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6S2. С. 1–32.  
Podzolkov V.I., Perepech N.B., Oschepkova E.V. et al. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (third revision) // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008. V. 7. № 6S2. P. 1–32.
5. Гурфинкель Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. М., 2004.  
Gurfinkev Yu.I. Ischemic heart disease and solar activity. Moscow, 2004.
6. Красногорская Н.В. Электромагнитные поля в биосфере. М., 1984.  
Krasnogorskaya N.V. Electromagnetic fields in the biosphere. Moscow, 1984.
7. Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г. и др. Взаимосвязь между динамикой Солнечной активности и временем свертывания крови у больных артериальной гипертензией // Вестник Рос. воен.-мед. академии. 2019. Т. 67. № 3. С. 65–68.  
Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G. et al. The relationship between the dynamics of Solar activity and blood clotting time in patients with hypertension // Vestnik Rossийской военно-медицинской академии. 2019. V. 67. № 3. P. 65–68.
8. Васендин Д.В., Усенко Г.А., Макарова Л.И., Махмудян Д.А. Взаимосвязь между гамма-фоном среды в период магнитных бурь и содержанием калия и натрия в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения // Мед. вестник МВД. 2019. Т. 100. № 3. С. 45–53.  
Vasendin D.V., Usenko G.A., Makarova L.I., Makhmudyan D.A. Interrelation between gamma-ray background of the environment in the period of magnetic storms and the content of potassium and sodium in blood serum in patients with hypertension depending on the patient's psychosomatic status and treatment options // Meditsinskiy vestnik MVD. 2019. V. 100. № 3. P. 45–53.
9. Столяренко Л.Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии. Ростов-на-Дону, 1997.  
Stolyarenko L.D. Eysenck on the definition of temperament. Principles of psychology. Rostov-Don, 1997.
10. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вопросы психологии. 1978. № 6. С. 94–106.  
Khanin Yu.L. A study of anxiety in sport // Voprosy psichologii. 1978. № 6. P. 94–106.
11. Ахметжанов Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты. М., 1996.  
Akhmetzhanov E.R. Depression scale. Psychological tests. Moscow, 1996.
12. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. Заболевания вегетативной нервной системы. М., 1991.  
Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L. Diseases of the autonomic nervous system. Moscow, 1991.
13. Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией». М., 2004.  
Order № 254 of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of 22.11.2004 «On approval of the standard of medical care for patients with arterial hypertension». Moscow, 2004.
14. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., 2007.  
Kishkun A.A. A manual of laboratory methods for diagnosis. Moscow, 2007.
15. Ткаченко В.И. Нормальная физиология человека. М., 2005.  
Tkachenko V.I. Normal human physiology. Moscow, 2005.
16. Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Гулкова О.А., Аушева А.К. Изменение нейропластичности мозга на фоне стресса и возможность ее коррекции у кардиологических больных // Кардиология. 2009. Т. 49. № 6. С. 67–71.  
Pogosova G.V., Koltunov I.E., Gudkova O.A., Ausheva A.K. Changes of brain neuroplasticity on the background of stress and possibility of its correction in cardiological patients // Kardiologiya. 2009. V. 49. № 6. P. 67–71.
17. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю. Выраженность тромбоцитарной активности у больных артериальной гипертонией 3-й степени при метаболическом синдроме // Кардиология. 2016. Т. 56. № 1. С. 48.  
Medvedev I.N., Zavalishina S.Yu. Platelet activity in patients with third degree arterial hypertension and metabolic syndrome // Kardiologiya. 2016. V. 56. № 1. P. 48.

Поступила 18.07.2023

## CORRELATION BETWEEN SOLAR ACTIVITY DYNAMICS AND BLOOD LEVELS OF ALKALINE PHOSPHATASE AND TOTAL LACTATE DEHYDROGENASE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND VARIOUS PSYCHOSOMATIC STATUS

Vasendin D.V.<sup>1</sup>, Usenko G.A.<sup>2</sup>, Velichko A.Ja.<sup>3</sup>,  
Velichko N.P.<sup>3</sup>, Kolodin D.L.<sup>4</sup>, Izotova T.A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Siberian State University of Geosystems and Technologies, Novosibirsk

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>3</sup>Novosibirsk City Clinical Hospital № 11

<sup>4</sup>Military Clinical Hospital № 425, Novosibirsk

<sup>5</sup>West-Siberian Department of Hydrometeorology and Environmental Monitoring, Novosibirsk

*Purpose of the investigation is to establish a correlation between the solar activity and levels of alkaline phosphatase (AP) and total lactate dehydrogenase (LD) in male patients of different temperament in the course of antihypertensive therapy (AHT) using the psychosomatic approaches and empirical treatment.*

*In the investigation performed in the period between 1995 and 2015, sick and healthy men were divided into equal*

*groups with prevailing choleric, sanguine, phlegmatic and melancholic temperaments differing in the level of anxiety. Serum AP and TLD concentrations were correlated with mean annual values of the Wolf numbers, 10.7 cm solar flux, atmospheric pressure, γ-background and air temperature. Some groups were treated with AHT aimed at controlling the sympathetic nervous system in choleric and sanguine patients and the renin-angiotensin-aldosterone system in phlegmatic and melancholic patients, and some groups received empirical therapy.*

*Levels of AP and TLD increased in line with the temperamental classification from the choleric to melancholic persons. High and moderate correlations were stated between the Wolf numbers and solar flux on one hand, and atmospheric pressure, γ-background and air temperature, on the other. Increase in AP and TLD correlated with growth of the solar activity. In contrast to the empirical therapy, AHT produced a more distinct reduction of the enzymes keeping them essentially equal to concentrations in healthy persons of similar temperaments.*

**Key words:** arterial hypertension, solar activity, alkaline phosphatase, total lactate dehydrogenase, psychosomatic status.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 72–79.

УДК 611.08:599.3/8+615.216.85

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕСТИБУЛОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НОВОГО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ

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: vicyas@yandex.ru

В экспериментах на крысах обнаружено, что новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и новое гетероциклическое соединение ЛХТ 3-21 в дозе 50 мг/кг проявляли выраженные вестибулопротекторные свойства: они повышали потребление пищи животными после вращения по отношению к контролю в 1,9 и 2,5 раза соответственно. ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 по выраженности действия превосходили препарат сравнения мексикор (этилметилгидроксиридида сукцинат) в аналогичной дозе в 1,4 и 1,8 раза соответственно, а наиболее эффективное соединение ЛХТ 3-21 превосходило ЛХТ 20-19 в 1,3 раза.

Ключевые слова: болезнь движения, новое производное никотиновой кислоты, новое гетероциклическое соединение, вестибулопротекторные свойства, крысы.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 80–83.

**DOI:** 10.21687/0233-528X-2024-58-4-80-83

Болезнь движения (БД), или укачивание, возникающая при различных способах передвижения (вследствие механических воздействий во время активных или пассивных перемещений в пространстве), а также оптокинетических раздражениях и др., продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний [1–3]. Ей подвержено огромное количество людей (более 90 % населения планеты – как взрослые, так и дети), что обусловлено не только интенсивным развитием мореплавания и авиации, скоростных видов наземного транспорта, освоением космического пространства, но и активным внедрением в повседневную жизнь беспилотных средств передвижения [4–6].

Что касается космической формы БД, то примерно 40–50 % космонавтов и около 70 % астронавтов страдают ей в той или иной степени [7]. Показано, что космическая форма БД непредвиденно возникает у практически здоровых людей разных этнических групп, готовых к ней [8]. По мнению экспертов Национального управления по аeronautике и исследованию космического пространства (НАСА) США, развитие этой формы БД у человека представляет серьезный риск во время экспедиции на

Марс. Совсем недавно в «Дорожной карте человеческих ресурсов» НАСА ее профилактика и лечение были названы критическими нерешенными «проблемами в знаниях» [7]. Поэтому БД – одна из важнейших проблем авиакосмической, морской медицины и для путешественников.

Для уменьшения выраженности симптомов БД в результате многолетних исследований были предложены как многочисленные немедикаментозные подходы, так и лекарственная терапия. При этом некоторые авторы считают, что для космической формы БД большинство немедикаментозных методов могут быть эффективными лишь в качестве предполетной подготовки для повышения устойчивости к ее развитию [7]. Вместе с тем лекарственные препараты с противоукачивающими свойствами, применяемые сегодня при БД, нередко имеют недостаточную эффективность и продолжительность действия, а также способны вызывать различные побочные эффекты, что крайне негативно может сказаться на работоспособности человека-оператора [9]. В связи с изложенным поиск новых высокоеффективных и безопасных средств ее профилактики и лечения своевременен и актуален.

С целью поиска новых фармакологических веществ с вестибулопротективной активностью мы обратили внимание на новые производные никотиновой кислоты.

Как известно, никотиновая кислота (ниацин, витамин PP или В<sub>3</sub>) – водорастворимый витамин, который в организме человека существует в виде оснований и их нуклеозидов (рибозиды никотинамида и никотиновой кислоты). Эти молекулярные соединения являются предшественниками никотинамидных коферментов – никотинамиадениндинуклеотида (НАД) и его фосфорилированной формы – никотинамиадениндинуклеотидфосфата, а также их восстановленных форм. В данных нуклеотидах никотинамидная составляющая выполняет функцию донора или акцептора электронов во многих жизненно важных окислительно-восстановительных реакциях, катализирующихся десятками различных

ферментов. В свою очередь НАД, субстрат важнейших для жизнедеятельности клетки регуляторных ферментов (аденозиндифосфатрибозилтрансфераза, полигидроксилированная кислота), играет ключевую роль в клеточных сигнальных каскадах, регулирующих экспрессию генов, клеточном цикле, секреции инсулина, репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, тканевом дыхании, синтезе белков и жиров, распаде гликогена, апоптозе, биогенезе митохондрий и др. [10–12].

Никотиновая кислота обладает широким спектром фармакологической активности, оказывая противопеллагрическое, гиполипидемическое, антиатерогенное, нейропротекторное, сосудорасширяющее, противовоспалительное, антиоксидантное, гепатопротекторное и дезинтоксикационное действия, улучшая микроциркуляцию, повышая фибринолитическую активность крови и уменьшая агрегацию тромбоцитов, стимулируя высвобождение гистамина из депо и активацию системы кининов и др., и в качестве лекарственного средства применяется с 1950-х гг. [13, 14]. Следует отметить, что одним из механизмов, за счет которого реализуются ее метаболические, нейропротекторные, сосудистые и противовоспалительные свойства, является активация рецептора никотиновой кислоты GPR109A (рецептор гидроксиарбоновой кислоты 2; NCAR2), сопряженного с G-белком и экспрессируемого в адипоцитах, макрофагах и других иммунных клетках по всему организму [10]. При этом установлено, что в головном мозге GPR109A избирательно экспрессируется микроглией в условиях развития нейровоспаления при различных нейродегенеративных (болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз), цереброваскулярных заболеваниях и хронической боли [15, 16].

Однако, кроме указанных фармакологических свойств, GPR109A участвует и в реализации ряда побочных эффектов никотиновой кислоты, в первую очередь развитии гиперемии кожных покровов («приливы» – покраснение кожи, в том числе лица и верхней половины туловища с парестезиями и жжением, ощущение прилива крови к голове, головокружение, ортостатическая гипотензия, аритмия и др.), обусловленной активным высвобождением простациклина и простагландинов D<sub>2</sub> и E<sub>2</sub>. Учитывая необходимость использовать данное лекарственное средство в очень высоких дозах для достижения выраженного гиполипидемического эффекта, указанные проявления приводят к плохой ее переносимости больными, что ограничивает широкое клиническое применение. Кроме того, при длительном введении она может привести к развитию печеночной недостаточности, уменьшает экскрецию мочевой кислоты, провоцируя гиперурикемию и приступ подагры, снижает

толерантность к глюкозе (особенно у больных сахарным диабетом 2-го типа), вызывает повышение уровня трансамина, секреции гистамина и др. [10, 13, 17].

Ранее было показано, что некоторые новые производные никотиновой кислоты обладают выраженной противоукачивающей активностью в эксперименте [18]. Продолжая изыскания новых вестибулопротекторов в данном химическом ряду, мы исследовали новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19.

Вторым перспективным веществом нам представляется новое гетероциклическое соединение – производное 3,4,5-триметоксибензойной кислоты ЛХТ 3-21, обладающее выраженной противогипоксической активностью на различных моделях острой гипоксии у мышей [19], противоукачивающее действие которого у животных совсем не изучено.

Цель исследования – изучение вестибулопротекторных свойств нового производного никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и нового гетероциклического соединения ЛХТ 3-21 у крыс.

#### Методика

БД моделировали у 45 белых нелинейных крыс-самцов массой 200–220 г в течение 90 мин на модифицированной установке, позволяющей вращать крыс в 2 перпендикулярных плоскостях с частотой 0,33 Гц. Выраженность БД у животных на фоне действия новых фармакологических веществ оценивали по количеству потребляемой ими пищи за 2 ч после вращения. Более подробно методика описана ранее в работе [20].

В работе использовали новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и новое гетероциклическое соединение – производное 3,4,5-триметоксибензойной кислоты ЛХТ 3-21, синтезированные и любезно предоставленные докт. хим. наук, профессором С.Я. Скачиловой (АО «ВНЦ БАВ», Россия). В качестве препарата сравнения применяли мексикор (этилметилгидроксиридина сукцинат; ООО «ЭкоФармИнвест», Россия).

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

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программы BioStat Pro, используя для определения значимости различий непараметрический критерий Уилкоксона – Манна – Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 650 от 15 ноября 2023 г.).

Таблица

**Вестибулопротекторные свойства нового производного никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и нового гетероциклического соединения ЛХТ 3-21, а также препарата сравнения мексикора, которые оценивали по потреблению пищи крысами ( $M \pm m$ )**

Вещество (доза, мг/кг)	Кол-во крыс	Потребление пищи (в % по отношению к фону) после вращения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	15	46 ± 3
ЛХТ 20-19 (50)	10	89 ± 6***,##
ЛХТ 3-21 (50)	12	116 ± 9***,o,##
Мексикор (50)	8	63 ± 5*

*Примечание.* Потребление пищи до вращения (фон) принято за 100 %. Различия статистически значимы по сравнению с контролем: \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$  – значимость различий по сравнению с группой животных, получавших мексикор; ° –  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с группой животных, получавших ЛХТ 20-19 (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни).

### Результаты и обсуждение

Установлено, что после вращения потребление пищи крысами контрольной группы уменьшалось более чем в 2 раза: до  $46 \pm 3\%$  относительно фона, принятого за 100 % (таблица).

Новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 в дозе 50 мг/кг проявляло выраженные противоукачивающие свойства, значимо ( $p < 0,001$ ) повышая потребление пищи животными по отношению к контролю в 1,9 раза (см. табл.). Другое новое соединение – ЛХТ 3-21 – в аналогичной дозе действовало значительно более выраженно, значимо ( $p < 0,001$ ) увеличивая данный показатель в 2,5 раза. При этом оно по выраженности вестибулопротекторного действия значимо ( $p < 0,05$ ) превосходило ЛХТ 20-19 в 1,3 раза.

Препарат сравнения мексикор в дозе 50 мг/кг также обладал заметной противоукачивающей активностью: значимо ( $p < 0,05$ ) повышал потребление пищи крысами в 1,4 раза (см. табл.).

По выраженности вестибулопротекторного действия ЛХТ 20-19 значимо ( $p < 0,01$ ) превосходил мексикор в 1,4 раза, а ЛХТ 3-21 – в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ).

Обсуждая указанные результаты, необходимо подчеркнуть, что они хорошо согласуются с данными, полученными нами ранее. Так, например, 2 новых производных никотиновой кислоты – ЛХТ 8-20 и ЛХТ 9-20 в аналогичных экспериментальных условиях у крыс в равной степени обладали выраженной противоукачивающей активностью [18]. При сравнении выраженности вестибулопротекторного эффекта ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 с действием этих веществ следует отметить, что ЛХТ 3-21 значимо ( $p < 0,05$ ) превосходит их в 1,2 и 1,3 раза соответственно, а ЛХТ 20-19 не уступает им.

Таким образом, можно заключить, что новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и

новое гетероциклическое соединение ЛХТ 3-21 проявляют у крыс выраженные вестибулопротекторные свойства, превосходя по выраженности противоукачивающего действия мексикор. Наиболее эффективным соединением оказалось ЛХТ 3-21, которое превосходит второе исследованное вещество – ЛХТ 20-19.

### Выводы

У крыс новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и новое гетероциклическое соединение ЛХТ 3-21 в дозе 50 мг/кг проявляют выраженные вестибулопротекторные свойства, превосходя по выраженности действия препарат сравнения мексикор в аналогичной дозе в 1,4 и 1,8 раза соответственно. При этом наиболее эффективное соединение ЛХТ 3-21 превосходит ЛХТ 20-19 в 1,3 раза.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований РАН (шифр темы FMFR-2024-0036).

### Список литературы

1. Irmak T, Pool D.M., de Winkel K.N., Harpee R. Validating models of sensory conflict and perception for motion sickness prediction // Biol. Cybern. 2023. V. 117. № 3. P. 185–209.
2. Nunes C.P., Rodrigues C., Suchmacher M. et al. A combination of gamma-aminobutyric acid, glutamic acid, calcium, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin vs ginger extract in the management of chronic motion sickness: a clinical evaluation // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2023. V. 99. e100719.
3. Ren B., Guan W., Zhou Q. Study of motion sickness model based on fNIRS multiband features during car rides // Diagnostics (Basel). 2023. V. 13. № 8. e1462.

4. Григорьев А.И., Орлов О.И., Потапов А.Н. Роль отечественной космической медицины и физиологии в освоении космического пространства // Авиакосм. и экол. мед. 2023. Т. 57. № 1. С. 5–20.

Grigoriev A.I., Orlov O.I., Potapov A.N. Role of the native space medicine and physiology in exploration of outer space // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2023. V. 57. № 1. P. 5–20.

5. Reuten A.J.C., Smeets J.B.J., Rausch J. et al. The (in)effectiveness of anticipatory vibrotactile cues in mitigating motion sickness // Exp. Brain Res. 2023. V. 241. № 5. P. 1251–1261.

6. Zhang T., Guan T., Yao H. et al. Brown slime cap mushroom (*Chroogomphus rutilus*, Agaricomycetes) polysaccharide resists motion sickness by inhibiting the activity of the serotonin system in mice // Int. J. Med. Mushrooms. 2023. V. 25. № 12. P. 1–13.

7. Khalid A., Prusty P.P., Arshad I. et al. Pharmacological and non-pharmacological countermeasures to space motion sickness: a systematic review // Front. Neural Circuits. 2023. № 17. e1150233.

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. Rahimzadeh G., Tay A., Travica N. et al. Nutritional and behavioral countermeasures as medication approaches to relieve motion sickness: a comprehensive review // Nutrients. 2023. V. 15. № 6. e1320.

10. Бороновский С.Е., Копылова В.С., Нарциссов Я.Р. Метаболизм и рецепторные механизмы действия ниацина // Цитология. 2023. Т. 65. № 6. С. 535–556.

Boronovskiy S.E., Kopylova V.S., Nartsissov Y.R. Metabolism and receptor mechanisms of niacin action // Tsitologiya. 2023. V. 65. № 6. P. 535–556.

11. Helman T., Braidy N. Importance of NAD<sup>+</sup> anabolism in metabolic, cardiovascular and neurodegenerative disorders // Drugs Aging. 2023. V. 40. № 1. P. 33–48.

12. Niño-Narvío J., Camacho M., Julve J. NAD<sup>+</sup> precursors: a physiological reboot? // Nutrients. 2023. V. 15. № 20. e4479.

13. Хапалиук А.В. Клинико-фармакологическая характеристика витаминов группы В // Лечебное дело. 2023. № 1 (84). С. 58–74.

Khapaliuk A.V. Clinical and pharmacological characteristics of B vitamins // Lechebnoe delo. 2023. № 1 (84). P. 58–74.

14. Chu X., Raju R.P. Regulation of NAD<sup>+</sup> metabolism in aging and disease // Metabolism. 2022. V. 126. e154923.

15. Taing K., Chen L., Weng H.R. Emerging roles of GPR109A in regulation of neuroinflammation in neurological diseases and pain // Neural. Regen. Res. 2023. V. 18. № 4. P. 763–768.

16. Wuerch E., Urgoiti G.R., Yong V.W. The promise of niacin in neurology // Neurotherapeutics. 2023. V. 20. № 4. P. 1037–1054.

17. Yang Y., Kang H.J., Gao R. et al. Structural insights into the human niacin receptor HCA2-G<sub>i</sub> signaling complex // Nat. Commun. 2023. V. 14. № 1. e1692.

18. Яснегов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., Яснегов В.В. Исследование противоукачивающей активности новых производных никотиновой кислоты // Авиакосм. и экол. мед. 2023. Т. 57. № 6. С. 94–97.

Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Karsanova S.K., Yasnetsov V.V. Investigation of anti-motion sickness activity of new nicotinic acid derivatives // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2023. V. 57. № 6. P. 94–97.

19. Орлов О.И., Проскурина О.В., Яснегов Вик.В. и др. Исследование противогипоксической активности нового соединения ЛХТ 3-21 в экспериментах на животных // Авиакосм. и экол. мед. 2023. Т. 57. № 1. С. 82–85.

Orlov O.I., Proskurina O.V., Yasnetsov Vik.V. et al. Investigations of the antihypoxic activity of new compound LKHT 3-21 in experiments with animals // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2023. V. 57. № 1. P. 82–85.

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

Yasnetsov V.V., Karsanova 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. V. 70–75.

Поступила 01.02.2024

## INVESTIGATION OF THE VESTIBULOPROTECTIVE PROPERTIES OF A NEW NICOTINIC ACID DERIVATIVE AND A NEW HETEROCYCLIC COMPOUND

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

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

Experiments with rats demonstrated the apparent vestibuloprotective properties of new nicotinic acid derivative LKhT 20-19 and heterocyclic compound LKhT 3-21 at a dose of 50 mg/kg. In comparison to the control, they increased food intake following rotation in 1.9 and 2.5 times, respectively. LKhT 20-19 and LKhT 3-21 outperformed reference medicine mexicor (ethylmethylhydroxypyridine succinate) at the equal dose in 1.4 and 1.8 times, respectively. LKhT 3-21 outperformed LKhT 20-19 in 1.3 times.

Key words: motion sickness, new nicotinic acid derivative, new heterocyclic compound, vestibuloprotective properties, rats.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 80–83.

УДК 57.084.1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СВЕТОВОГО НАСЫЩЕНИЯ ПРОДУКЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПШЕНИЦЫ ПРИ ВЫРАЩИВАНИИ НА РАСТВОРАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭКЗОМЕТАБОЛИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИМЕНITЕЛЬНО К БТСЖО

Тихомирова Н.А.<sup>1</sup>, Ушакова С.А.<sup>1</sup>, Шихов В.Н.<sup>1</sup>, Трифонов С.В.<sup>1, 2</sup>, Анищенко О.В.<sup>1</sup>,  
Тихомиров А.А.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Институт биофизики СО РАН, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН»

<sup>2</sup>Сибирский университет науки и технологий им. М.Ф. Решетнева, г. Красноярск

E-mail: n.tikhomirova@mail.ru

Исследовано влияние интенсивности фотосинтетически активной радиации (ФАР) на продукционную деятельность растений пшеницы при выращивании на жидких продуктах минерализации экзометаболитов человека применительно к биологотехническим системам жизнеобеспечения (БТСЖО).

Объектом исследования была мягкая пшеница *Triticum aestivum L.* линии 232 селекции Г.М. Лисовского, выведенная специально для выращивания в БТСЖО. Растения выращивали в герметизируемой вегетационной камере методом гидропоники с использованием гранул из кремнекислого циркония диаметром 0,8 см при круглосуточном освещении. Интенсивность света на уровне верхних листьев растений составляла 700, 1100 и 1500 мкмоль/( $m^2 \cdot c$ ) ФАР. Растения оценивали по состоянию фотосинтетического аппарата листьев главного побега растений, по структуре и биомассе растений, достигших состояния технической зрелости, минеральному составу растений.

Показано, что при выращивании ценозов пшеницы на нейтральном субстрате с использованием минерализованных экзометаболитов человека в условиях БТСЖО повышение интенсивности ФАР до 1100 мкмоль/( $m^2 \cdot c$ ) приводит к повышению Кхоз и снижению вегетационного периода на 10 сут по сравнению с 700 мкмоль/( $m^2 \cdot c$ ) ФАР. Повышение интенсивности ФАР до 1500 мкмоль/( $m^2 \cdot c$ ) вызывало у растений пшеницы нарастающие стрессовые явления, проявившиеся в усилении окисления клеточных мембран, ухудшении работы первичных процессов фотосинтеза и как следствие падении показателей продуктивности фитоценозов в 2 раза по сравнению с 700 мкмоль/( $m^2 \cdot c$ ) ФАР.

Ключевые слова: интенсивность ФАР, *Triticum aestivum L.*, утилизация экзометаболитов человека, биологотехническая система жизнеобеспечения, минеральное питание растений.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 84–92.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-4-84-92

Одним из ключевых факторов повышения замкнутости массообменных процессов в

биологотехнических системах жизнеобеспечения человека (БТСЖО) является вовлечение во внутрисистемный массообмен отходов органического происхождения [1–4]. В выполненных ранее в ИБФ СО РАН исследованиях было показано, что одним из эффективных приемов для реализации такого подхода является физико-химическое окисление жидких и плотных выделений человека [1]. В то же время известно, что повышение уровня облученности является эффективным экологически чистым способом увеличения продуктивности фототрофного звена замкнутых экосистем. Пшеница является ключевой культурой при формировании растительной диеты человека в БТСЖО повышенной степени замкнутости [5], продуктивность которой отзывчива на повышение интенсивности фотосинтетически активной радиации (ФАР) при достаточно высоком диапазоне облученностей [6, 7].

Опыты по выращиванию на безлимитных по минеральному составу стандартных средах показали, что повышение облученности ФАР до близкой к насыщающей, позволяет многократно увеличить выход хозяйствственно полезной продукции с единицы площади фитоценоза [6, 8]. Это не только способствует улучшению обеспечения человека в замкнутой экосистеме продуктами растительного происхождения, но и открывает дополнительные возможности для решения таких важных для замкнутых экосистем проблем, как снижение габаритов при сохранении обеспеченности экипажа полезной растительной продукцией с единицы посевной площади либо увеличение количества экипажа при сохранении габаритов фототрофного звена, что корреспондирует также с повышением запасов кислорода за счет интенсификации газообменного процесса. Тем не менее при использовании минерализованных экзометаболитов человека в качестве раствора для выращивания растений пшеницы продукционный процесс растений может быть лимитирован не только интенсивностью ФАР, но и факторами минерального

питания в связи с отличием соотношения минеральных элементов в таком растворе по сравнению со стандартным питательным раствором.

Ранее нами было показано, что увеличение интенсивности ФАР с 650 до 950 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с), приводило к увеличению общей биомассы ценоза 25-суточных растений пшеницы при выращивании на растворах с использованием жидких продуктов минерализации экзометаболитов человека [9]. Однако неизвестно, как дальнейшее повышение интенсивности ФАР при выращивании растений пшеницы в течение всего периода вегетации (от посева до созревания зерна) на растворах с использованием минерализованных экзометаболитов человека скажется на урожае растений. В связи с этим, цель исследования – определение уровня светового насыщения производкойнной деятельности растений пшеницы при выращивании на растворах с использованием минерализованных экзометаболитов человека, применительно к БТСЖО.

#### Методика

Объектом исследования являлась мягкая пшеница (*Triticum aestivum* L.) линии 232 селекции Г.М. Лисовского [5], выведенная специально для выращивания в БТСЖО. Растения были выращены в герметизируемой вегетационной камере объемом 280 л. Источниками света служили светодиодные

облучатели LV-EAGLE x144 ADJ BIO VHP (Ledvizor, Россия). Условия выращивания растений приведены в табл. 1.

Растения пшеницы выращивали методом гидропоники на гранулах из кремнекислого циркония диаметром 0,8 см, который ранее зарекомендовал себя в качестве нейтрального субстрата для культивирования растений пшеницы [9]. Толщина корнеобитающего слоя 6,5 см. Растения выращивали в сосудах из нержавеющей стали площадью 0,032 м<sup>2</sup>, биологическая повторность – 4-кратная. Поскольку у гранул ZrSiO<sub>4</sub> низкая влагоемкость, поливы растений пшеницы происходили каждые 2 ч посредством подтопления субстрата.

В качестве источника минеральных элементов были использованы минерализованные по методу Ю.А. Куденко плотные и жидкие выделения человека с последующей доработкой технологии [1]. Для приготовления 7 л питательного раствора использовали 1 л жидких продуктов минерализации и 58 мл кислотной вытяжки из осадка, образовавшегося при физико-химической минерализации экзометаболитов человека 36%-ным водным раствором перекиси водорода, активированной переменным электрическим током. Ценозы пшеницы были выращены в течение всего исследованного периода роста и развития на несменяемых питательных растворах (табл. 2). Коррекцию минерального состава питательных растворов в течение вегетации

**Параметры внешней среды при выращивании растений пшеницы**

**Таблица 1**

Вариант	ФАР, мкмоль/(м <sup>2</sup> ·с)	Температура воздуха, °C	Относительная влажность воздуха, %	Фотопериод, ч	Плотность посева, растений/м <sup>2</sup>	Концентрация CO <sub>2</sub> , ppm
Контроль	700	23 ± 1	60–70	24	938	1000–2000
Опыт 1	1100	23 ± 1	60–70	24	938	1000–2000
Опыт 2	1500	23 ± 1	60–70	24	938	1000–2000

**Таблица 2**

**Содержание макроэлементов в жидких продуктах физико-химической минерализации экзометаболитов человека, мг/л**

Образец	Ca	K	Mg	Na	P	S	N-NO <sub>3</sub>	N-NH <sub>4</sub>	N по Кельдялю
Жидкие продукты минерализации	11	1108	40	1417	213	290	162	189	578
Кислотная вытяжка из осадка	1629	1030	968	1223	1213	253	4282	1,3	820
Исходный поливной раствор	201	272	25	262	47	53	182	0,6	119
Доля элемента, извлеченного из экзометаболитов, от его концентрации в исходном растворе, %	30	61	55	100	86	100	32	100	100

Примечание. Здесь и в табл. 6 ошибка не превышает 8 % от измеряемой величины

проводили посредством добавления в поливные растворы минерализованных экзометаболитов человека и кислотной вытяжки из осадка.

Для выравнивания содержания макроэлементов в исходных поливных растворах и при последующей их коррекции использовали минерализованные соли:  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ;  $\text{KNO}_3$ ;  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ . Коррекцию растворов проводили на основе анализа содержания макроэлементов, ориентируясь на их содержание в растворе Кнопа [10]. В контрольном и первом опытном вариантах за весь период вегетации в питательные растворы с коррекцией внесли по 2,6 л минерализованных экзометаболитов и по 145 мл кислотной вытяжки из осадка. Во втором опытном варианте с наиболее высокой интенсивностью ФАР 1500 мкмоль/( $\text{m}^2 \cdot \text{c}$ ) скорость потребления минеральных элементов значительно снизилась по сравнению с 2 другими вариантами, а продолжительность вегетационного периода сократилась, в результате чего в поливной раствор внесли с коррекцией только 2,2 л минерализованных экзометаболитов и 112 мл кислотной вытяжки из осадка. Ежедневно контролировали pH растворов, поддерживая его в пределах 5,8–6,7.

Растения оценивали по состоянию фотосинтетического аппарата листьев главного побега растений, по структуре и биомассе растений, достигших состояния технической зрелости, минеральному составу растений.

Содержание Ca, K, Mg, P и S в пробах определяли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с применением спектрометра iCAP 6300 Duo (Thermo Scientific, Великобритания) [9]. Определение содержания нитратного и аммонийного азота проводили с использованием фотоэлектроколориметра (КФК-2МП, Россия). Содержание органического азота определяли методом Кельдаля по реакции аммонийного азота с реагентом Несслера с детекцией на длине волны 440 нм [9]. Нитратный азот в растворах определяли редукцией до нитритов на кадмиевой колонке и последующим взаимодействием с реагентом Грисса (сульфаниламидом и а-нафтиламином) на светофильтре 540 нм [11].

Состояние фотосинтетического аппарата оценивали по содержанию фотосинтетических пигментов [12], интенсивности перекисного окисления липидов [13] и на основании измерений импульсно-модулированной флуоресценции хлорофилла (РАМ-2100, Walz, Германия) верхних листьев растений пшеницы после окончания их формирования [14]. Статистический анализ результатов проводили общепринятыми методами с использованием стандартного программного пакета Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

### Фотосинтетический аппарат растений пшеницы

Площадь листьев главного побега 4-го и 5-го ярусов, измеренная после окончания их формирования, была максимальной при наименьшей интенсивности ФАР (табл. 3). С увеличением интенсивности ФАР наблюдали снижение площади листьев 4-го яруса в опытных вариантах по сравнению с контролем. Площадь листьев 5-го яруса при максимальной интенсивности ФАР была на 22 и 40 % меньше, чем в опыте 1 и в контроле соответственно. Листья главного побега 6-го яруса (флаговые) в опыте 2 сформировались в возрасте 32 сут, т.е. на 8 сут раньше, чем в 2 других вариантах. Площадь листьев 6-го яруса достоверно между контролем и опытными вариантами не отличалась, но доля сухого вещества в листьях опыта 2 была на 5 % выше, чем в контроле и опыте 1.

В результате через 7 сут в контроле и в опыте 1 площадь листьев 6-го яруса несколько уменьшилась, а в опыте 2 листья этого яруса полностью потеряли зеленые пигменты и засохли (см. табл. 3). Облучение интенсивностью ФАР 1500 мкмоль/( $\text{m}^2 \cdot \text{c}$ ) растений пшеницы при выращивании на растворах, приготовленных на основе продуктов физико-химической минерализации отходов человека, привело к ускорению формирования и старения флаговых листьев.

Концентрация фотосинтетических пигментов в листьях 4-го яруса главного побега пшеницы контрольного и 1-го опытного вариантов достоверно не отличалась (рис. 1). При этом во 2-м опытном

Таблица 3

### Влияние интенсивности ФАР на площадь листьев главных побегов растений пшеницы, выращенных на растворах, приготовленных на основе продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека ( $\text{cm}^2/\text{лист}$ )

№ листа	Контроль	Опыт 1	Опыт 2
4-й	$14,55 \pm 0,63$	$11,71 \pm 0,60$	$10,97 \pm 0,73$
5-й	$14,61 \pm 0,44$	$11,29 \pm 0,71$	$8,82 \pm 0,66$
6-й	$8,18 \pm 0,66$	$7,23 \pm 0,65$	$7,96 \pm 0,60$
6-й через 7 сут	$7,21 \pm 0,53$	$6,70 \pm 0,50$	-

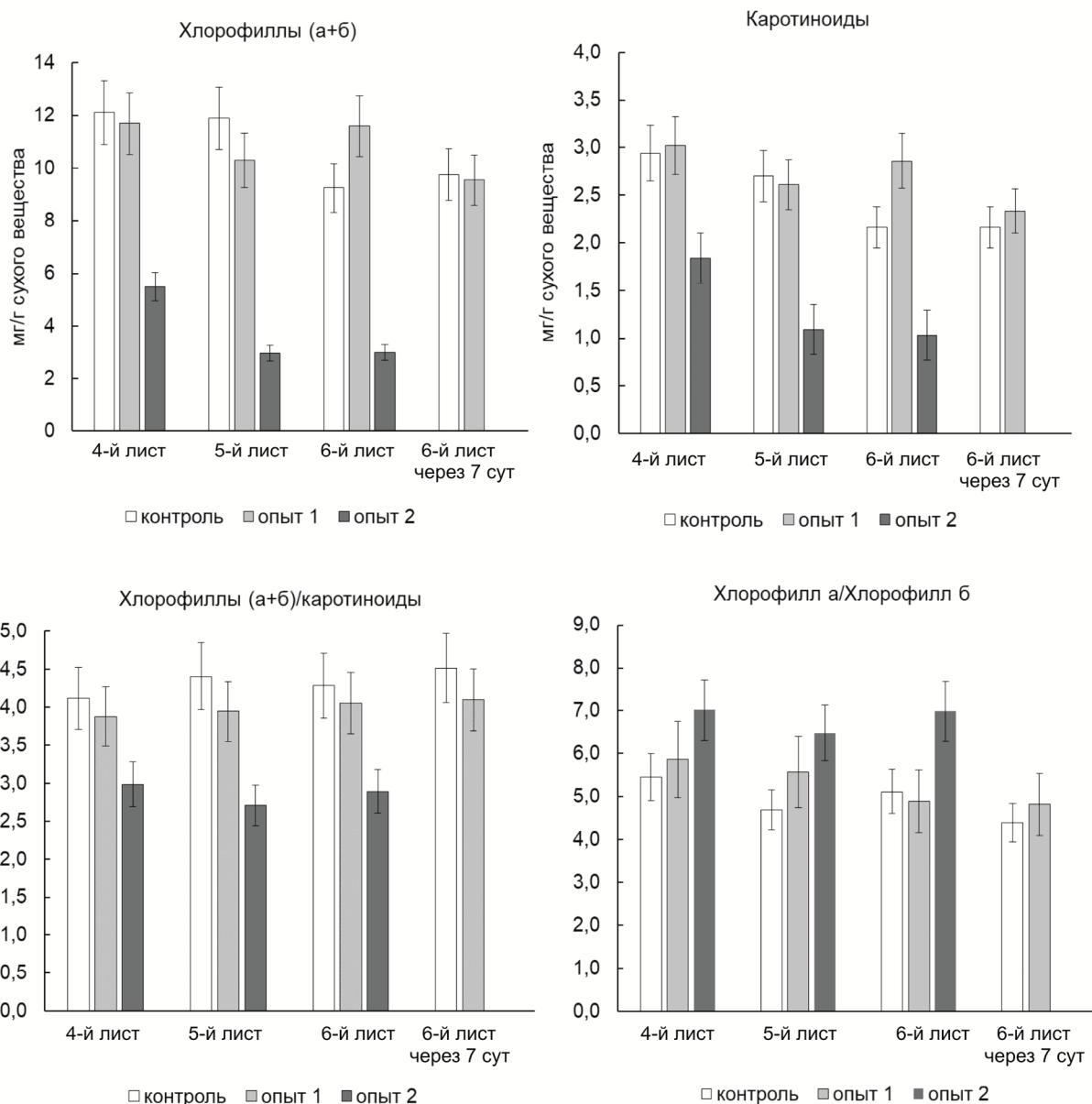


Рис. 1. Влияние интенсивности ФАР на концентрацию пигментов и их соотношение в верхних листьях растений пшеницы, выращенных на растворах, приготовленных на основе жидких продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека

варианте наблюдали снижение концентрации фотосинтетических пигментов по сравнению с двумя другими вариантами: сумма хлорофиллов *a* и *b* была на 55 %, меньше, чем в аналогичных листьях контрольного варианта, а концентрация каротиноидов уменьшилась на 37 %, что отразилось на соотношении зеленых пигментов и каротиноидов (см. рис. 1). Кроме того, в результате разрушения хлорофилла *b* в листьях 4-го яруса 2-го опытного варианта, соотношение хлорофилла *a* и хлорофилла *b* было выше, чем в 2 других вариантах.

В листьях 5-го яруса растений пшеницы наблюдали такую же тенденцию по концентрации

хлорофиллов и каротиноидов, как и в листьях 4-го яруса (см. рис. 1). Однако концентрация хлорофилла *b* в листьях 5-го яруса пшеницы 1-го опытного варианта была на 25 % меньше, чем в контроле. При наиболее высокой интенсивности ФАР, концентрация пигментов в листьях 5-го яруса, была значительно ниже, чем в вариантах с меньшей облученностью (см. рис. 1).

Концентрация пигментов в листьях 6-го яруса достоверно не отличалась у растений контрольного и 1-го опытного вариантов. Листья 6-го яруса у растений с наиболее высокой интенсивностью ФАР сформировались в возрасте 32 сут, а в 2 других

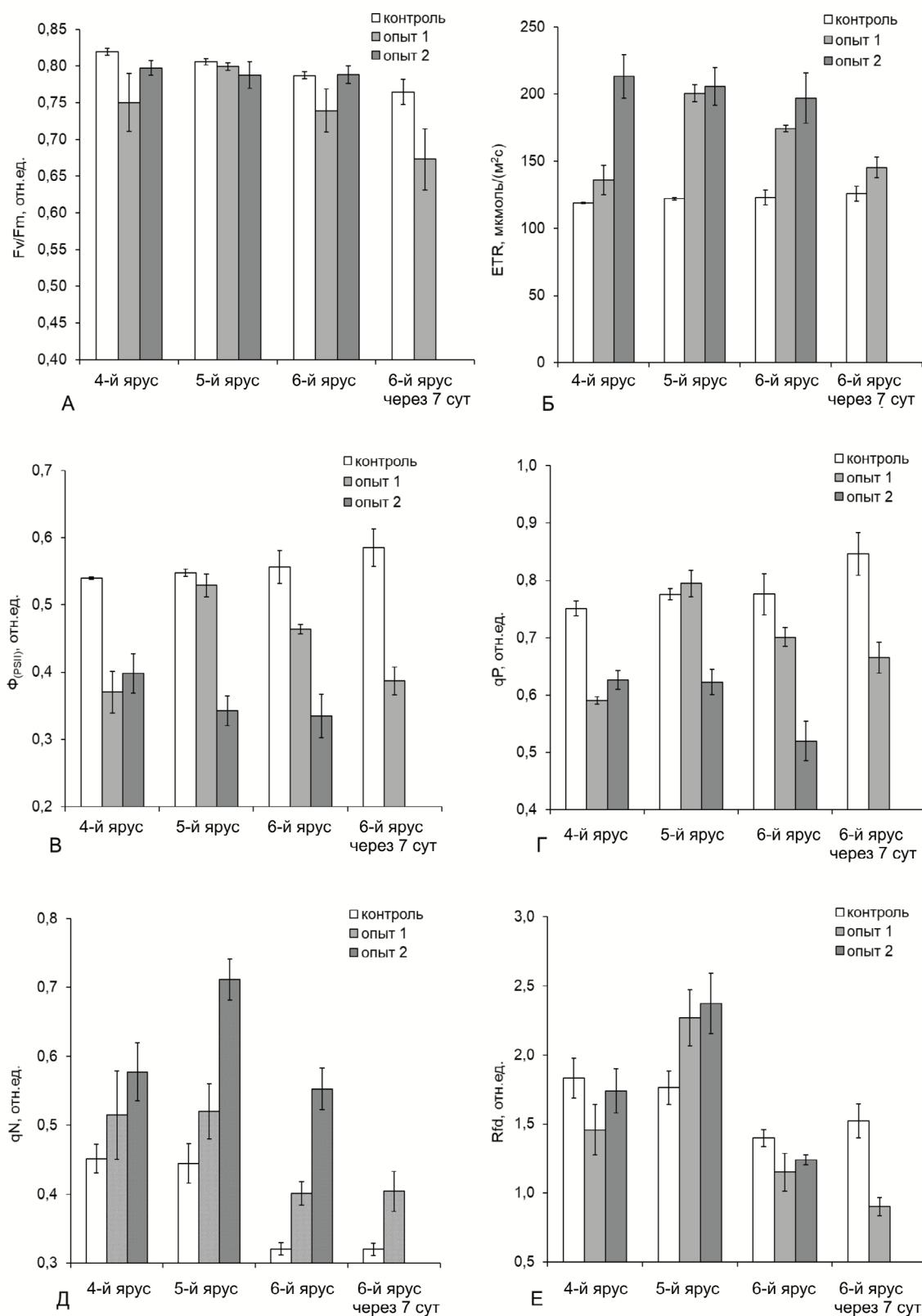


Рис. 2. Показатели импульсно-модулированной флуоресценции хлорофилла различных ярусов листьев растений пшеницы, выращенных на растворах, приготовленных на основе жидких продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека.

А – максимальный квантовый выход ФС2 ( $F_v/F_m$ ); Б – скорость электронного транспорта (ETR), В – эффективный квантовый выход ФС2 ( $\Phi_{(PSII)}$ ); Г – фотохимическое тушение переменной флуоресценции (qP); Д – нефотохимическое тушение флуоресценции (qN); Е – индекс жизнеспособности ( $R_{fd}$ )

вариантах – в 40 сут, при этом концентрация пигментов в листьях 6-го яруса опыта 2 была значительно ниже, чем в контроле и в опыте 1. За 7 сут вегетации концентрация пигментов в листьях 6-го яруса вариантов 700 и 1100 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР достоверно не изменилась.

Ранее было показано, что высокая облученность может разрушать хлорофиллы и растения могут оптимизировать эффективность поглощения света посредством снижения содержания хлорофилла на единицу площади листа [6, 15]. В нашей работе при выращивании растений пшеницы на растворах на основе продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека фактором, повреждающим пигментный аппарат, являлась интенсивность ФАР 1500 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с). Это подтверждают и данные по измерениям показателей импульсно-модулированной флуоресценции хлорофилла (рис. 2).

Показано, что с увеличением облученности листьев главного побега растений пшеницы происходило как ускорение онтогенетических процессов, так и ускорение старения фотосинтетического аппарата (см. рис. 2). При этом на протяжении большей части онтогенеза не наблюдали стрессовой реакции на высокую облученность, что можно утверждать на основе значений максимального квантового выхода ФС2 ( $F_v/F_m$ ), которые не опускались ниже 0,74 отн. ед. у листьев [14, 16], за исключением последнего измерения у флаговых листьев при облученности 1100 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР. При облученности 1500 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР старение наступило еще быстрее и последнее измерение через 7 сут после формирования 6-го листа главного побега оказалось невозможным произвести в силу отмирания листовых пластинок.

Анализ поведения других параметров импульсно-модулированной флуоресценции хлорофилла показал, что не только при облученности 1500 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР, но и при облученности 1100 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР фотосинтетический аппарат листьев пшеницы функционировал не так эффективно, как при облученности 700 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР. Так, эффективный квантовый выход ФС2 ( $\Phi_{PSII}$ ) только у листьев 5-го яруса 1-го опытного варианта не отличался от контрольного варианта, а во 2-м опытном варианте  $\Phi_{PSII}$  у всех листьев был ниже, чем в контроле. Значения скорости электронного транспорта (ETR) увеличивались с ростом облученности листьев, но как видно из рис. 2, это происходило непропорционально росту облученности. Изменения значений фотохимического тушения переменной флуоресценции ( $qP$ ) и нефотохимического тушения флуоресценции ( $qN$ ) демонстрируют, что увеличение облученности листьев до 1100 и 1500 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР снижало долю поглощенной световой энергии, участвующую в фотосинтетических процессах и увеличивало рассеяние этой

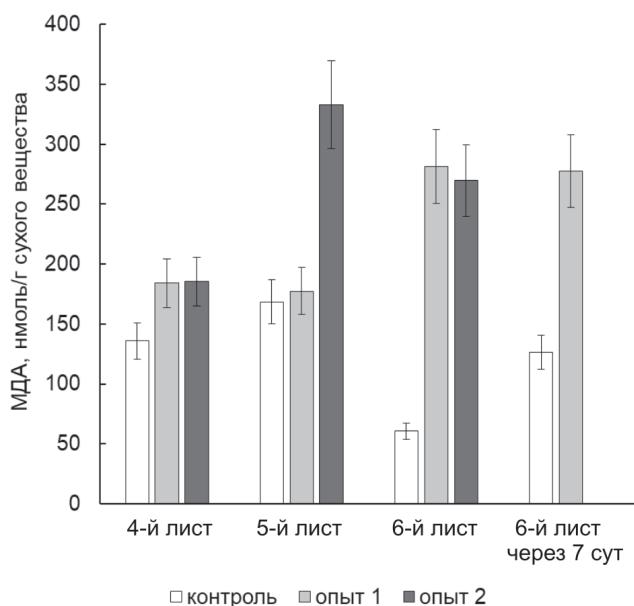


Рис. 3. Влияние интенсивности ФАР на содержание малонового диальдегида в листьях главного побега растений пшеницы, выращенных на растворах, приготовленных на основе жидких продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека

энергии в виде тепла или другими способами рассеивания избытков энергии. Индекс жизнеспособности ( $R_{fd}$ ), коррелирующий с фотосинтетической продуктивностью, также показал ускорение онтогенеза фотосинтетического аппарата в опытных вариантах по сравнению с контролем.

Оценка окислительного повреждения растений по уровню МДА показала, что содержание МДА в листьях 4-го яруса растений контрольного варианта было на 26 % ниже, чем в вариантах с более высокой интенсивностью ФАР (рис. 3). В листьях 5-го яруса самое большое содержание МДА было у растений 2-го опытного варианта. При этом в варианте опыт 1 содержание МДА в листьях 5-го яруса было таким же, как в листьях 4-го яруса, а в контроле содержание МДА в листьях 5-го яруса несколько выросло по сравнению с предыдущим ярусом и сравнялось с содержанием МДА в листьях 5-го яруса варианта опыта 1.

Через 7 сут вегетации содержание МДА в листьях 5-го яруса при наиболее высокой интенсивности ФАР еще увеличилось: в 1,4 раза по сравнению с предыдущим возрастом. В листьях 6-го яруса контрольного варианта содержание МДА снизилось по сравнению с предыдущим ярусом и было на 78 % ниже по сравнению с 2 другими вариантами. Содержание МДА в листьях 6-го яруса контрольного варианта через 7 сут вегетации увеличилось в 2 раза по сравнению с предыдущим возрастом, но тем не менее было на 54 % ниже,

чем в первом опытном варианте. Таким образом, растения пшеницы, выращиваемые при повышенных интенсивностях ФАР, находились в состоянии стресса. Наибольший стресс испытывали растения 2-го опытного варианта.

#### **Влияние интенсивности ФАР на массу и минеральный состав растений пшеницы**

В результате выращивания растений при различной интенсивности ФАР длительность вегетационного периода от появления всходов до созревания зерна составляла: 80 сут в контроле, 70 сут в опыте 1, 58 сут в опыте 2. В конце вегетации высота растения и длина стебля главного побега пшеницы, выращенной в опыте 1, были больше, чем у растений, выращенных в контроле и опыте 2 (табл. 4). Самыми низкорослыми оказались растения, выращенные при максимальной интенсивности ФАР. Общее и продуктивное количество побегов было больше в варианте с наименьшей интенсивностью ФАР. Исследуемые интенсивности ФАР не оказали значимого влияния на структуру колоса главного побега, но озерненность колоса главного побега во 2-м опытном варианте была несколько выше, чем в первых 2 вариантах эксперимента.

Интенсивности ФАР не оказали влияния на сухую массу 1000 зерен в контроле и опыте 1 (см. табл. 4). В этих вариантах было получено зерно высокого

качества. Во 2-м опытном варианте зерно было щуплое, и масса 1000 зерен была на 44 % ниже, чем в контроле и опыте 1 (табл. 5).

Урожай зерна с площади 0,032 м<sup>2</sup>, полученный в 1-м опытном варианте достоверно не отличался от контрольного варианта (см. табл. 5). При этом Кхоз в опыте 1 был несколько выше, чем в контроле за счет более низкой сухой массы соломы, половы и корней. Во 2-м опытном варианте была получена наименьшая масса как зерна, так и несыедобной части растений.

Ранее нами было показано, что в результате выращивания растений пшеницы на несменяемом растворе Кнопа при интенсивности ФАР 700 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с), но в открытых камерах с использованием керамзита в качестве корнеобитаемого субстрата с глубиной слоя около 12 см общая сухая масса растений была в 1,8 раза, а сухая масса зерна в 2,2 раза выше по сравнению с контролем в данном эксперименте [1]. Следовательно, в минерализованных экзометаболитах человека содержатся соединения, которые оказывают негативное влияние на продуктивность растений пшеницы, даже при интенсивности ФАР 700 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с), которая является оптимальной по КПД использования света [9].

Интенсивность ФАР оказала влияние на содержание некоторых элементов в органах растений пшеницы в конце вегетационного периода (табл. 6).

Таблица 4

#### **Влияние интенсивности ФАР на морфологические параметры растений пшеницы в фазе технической спелости, выращенных на растворах, подготовленных на основе продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека**

Вариант	Высота до кончиков колоса, см	Длина стебля главного побега, см	Количество побегов, шт		Количество колосков в колосе главного побега, шт.		Количество зерен, шт.	
			Всего	С колосом	Всего	С зерном	Главный побег	Боковые побеги
Контроль	41,1 ± 1,5	32,8 ± 1,6	6,2 ± 0,5	4,2 ± 0,3	12,9 ± 0,7	9,8 ± 0,6	21,4 ± 2,1	37,5 ± 5,9
Опыт 1	47,4 ± 1,3	39,3 ± 1,4	4,1 ± 0,3	3,3 ± 0,2	13,5 ± 0,5	9,4 ± 0,7	21,4 ± 3,0	30,9 ± 5,7
Опыт 2	37,7 ± 0,9	30,1 ± 0,8	3,9 ± 0,2	3,1 ± 0,2	13,9 ± 0,4	11,7 ± 0,6	28,1 ± 2,2	36,4 ± 4,5

Таблица 5

#### **Влияние интенсивности ФАР на сухую массу растений пшеницы в фазе технической спелости, выращенных на растворах, подготовленных на основе продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека**

Вариант	Сухая масса, г (на 0,032 м <sup>2</sup> )			Сухая масса 1000 зерен главных побегов, г	Сухая масса 1000 зерен боковых побегов, г	Кхоз
	Зерна	Соломы и половы	Корней			
Контроль	54,8 ± 2,8	75,0 ± 3,8	9,8 ± 0,5	36,8 ± 1,8	37,4 ± 1,9	0,40 ± 0,02
Опыт 1	51,8 ± 2,6	60,0 ± 3,0	5,8 ± 0,3	39,7 ± 2,0	39,5 ± 2,0	0,44 ± 0,02
Опыт 2	28,7 ± 1,4	37,5 ± 1,9	2,8 ± 0,1	17,6 ± 0,9	18,0 ± 0,9	0,42 ± 0,02

Таблица 6

**Влияние интенсивности ФАР на минеральный состав растений пшеницы  
в фазе технической спелости (% в сухой массе), выращенных на растворах,  
приготовленных на основе продуктов физико-химической минерализации экзометаболитов человека**

Вариант	Орган растений	Ca	K	Mg	Na	P	S	N
Контроль	Зерно	0,06	0,53	0,18	0,01	0,46	0,37	3,37
	Солома и полова	0,74	2,41	0,19	1,15	0,42	0,55	2,65
	Корни	1,26	1,31	0,09	1,18	0,45	0,97	2,84
Опыт 1	Зерно	0,08	0,57	0,23	0,03	0,48	0,41	3,19
	Солома и полова	0,79	2,29	0,22	1,12	0,31	0,29	1,86
	Корни	1,21	1,18	0,07	1,28	0,25	0,26	2,28
Опыт 2	Зерно	0,06	0,63	0,14	0,03	0,44	0,33	3,44
	Солома и полова	0,59	3,03	0,24	1,64	0,33	0,57	1,77
	Корни	0,92	0,75	0,08	0,49	0,52	0,49	2,29

В 1-м опытном варианте содержание кальция и магния в зерне пшеницы было в 1,3 раза выше, чем в контроле. При этом содержание магния в зерне пшеницы в опыте 1 было в 1,6 раза выше, чем в опыте 2.

Несмотря на то что содержание натрия в зерне пшеницы всех исследуемых вариантов было невысоким, в опытных вариантах в зерне накапливалось в 3 раза больше натрия, чем в контроле. В контрольном варианте содержание фосфора, серы и общего азота в несъедобной части растений было значительно выше, чем в 1-м опытном варианте. Во 2-м опытном варианте в несъедобной части растений содержание кальция было самым низким по сравнению с другими вариантами. При этом в корнях растений содержалось также наименьшее количество калия и натрия.

### Выводы

1. Показано, что при выращивании ценозов пшеницы на нейтральном субстрате с использованием минерализованных экзометаболитов человека в условиях БТСЖО повышение интенсивности ФАР до 1100 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) приводит к повышению Кхоз и снижению вегетационного периода на 10 сут по сравнению с 700 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) ФАР.

2. Использование минерализованных экзометаболитов человека в качестве основы для приготовления несменяемого питательного раствора, вероятно, лимитирует рост растений пшеницы при повышенной интенсивности ФАР, поскольку увеличение интенсивности ФАР в 1,6 раза – от 700 до 1100 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) – не привело к повышению урожая зерна, но при этом наблюдали уменьшение побегообразования на 34 % и снижение несъедобной массы растений на 23 %.

3. Повышение интенсивности ФАР до 1500 мкмоль/(м<sup>2</sup>·с) вызывало у растений пшеницы нарастающие стрессовые явления, проявившиеся в усилении окисления клеточных мембран, ухудшении работы первичных процессов фотосинтеза и как следствие падении показателей продуктивности фитоценозов в 2 раза по сравнению с контролем.

*Исследование выполнено в рамках госзадания FWES-2024-0039 Минобрнауки РФ.*

### Список литературы

1. Tikhomirov A., Ushakova S., Velichko V. et al. Possible risks for the functioning of cyclic processes in the experimental model of a closed ecosystem // Life Sci. in Space Res. 2022. V. 33. P. 33–40.
2. Pascale S. De, Arena C., Aronne G. et al. Biology and crop production in space environments: challenges and opportunities // Life Sci. in Space Res. 2021. V. 29. P. 30–37.
3. Сычев В.Н., Гурьева Т.С., Левинских М.А., Подольский И.Г. Биологические системы жизнеобеспечения человека: прошлое, настоящее, будущее. М., 2023.
4. Sychev V.N., Gurieva T.S., Levinskikh M.A., Podol'skiy I.G. Biological life support systems for humans: past, present, future. Moscow, 2023.
5. Wheeler R.M., Spencer L.E., Bhuiyan R.H. et al. Effects of elevated and super-elevated carbon dioxide on salad crops for space // J. of Plant Interact. 2024. V. 19. № 1. P. 1–13.
6. Gitelson J.I., Lisovsky G.M., MacElroy R.D. Manmade closed ecological systems. London; N.Y., 2003.
7. Полонский В.И., Лисовский Г.М. Анатомоморфологические характеристики растений пшеницы при высоких интенсивностях фотосинтетически активной радиации (ФАР) в светокультуре // Ботанический журнал. 1978. Т. 63. № 2. С. 263–269.

- Polonsky V.I., Lisovsky G.M. Anatomico-morphological characteristics of wheat plants under high intensities of photosynthetically active radiation (PAR) in photoculture // Botanicheskiy zhurnal. 1978. V. 63. № 2. P. 263–269.
7. Monostori I., Heilmann M., Kocsy G. et al. LED lighting – modification of growth, metabolism, yield and flour composition in wheat by spectral quality and intensity // Front. Plant Sci. 2018. V. 9. № 4. P. 605.
8. Bugbee B.G., Salisbury F.B. Exploring the limits of crop productivity. Photosynthetic efficiency of wheat in high irradiance environments // Plant Physiol. 1988. V. 88. № 3. P. 869–878.
9. Ушакова С.А., Шихов В.Н., Шклавцова Е.С. и др. Влияние интенсивности света на ценозы пшеницы, культивируемые на растворах с использованием жидких продуктов минерализации экзометаболитов человека для условий замкнутых экосистем // Авиакосм. и экол. мед. 2021. Т. 55. № 5. С. 76–84.
- Ushakova S.A., Shikhov V.N., Shklavtsova E.S. et al. Effect of light intensity on cenosis of wheat cultivated on solutions with the use of liquid products of human exometabolites mineralization in context of closed eco-systems // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2021. V. 55. № 5. P. 76–84.
10. Коваль С.Ф., Шаманин В.П. Растение в опыте. Омск, 1999.
- Koval S.F., Shamanin V.P. Plant in experiment. Omsk, 1999.
11. РД 52.24.380–2017 Массовая концентрация нитратного азота в водах. Методика измерений фотометрическим методом с реагентом Гриесса после восстановления в кадмиевом редукторе. Росгидромет, ФГБУ «ГХИ». Ростов-на-Дону, 2017.
- RD 52.24.380–2017 Mass concentration on nitrate nitrogen in water. Method of measurements using the photometric method with Griess reagent after reduction in a cadmium reducer. Rosgidromet, FGBU «GKhI». Rostov-on-Don, 2017.
12. Гавриленко В.Ф., Жигалова Т.В. Большой практикум по фотосинтезу. М., 2003.
- Gavrilko V.F., Zhigalova T.V. Great workshop on photosynthesis. Moscow, 2003.
13. Полесская О.Г. Растительная клетка и активные формы кислорода: Учеб. пособие. М., 2007.
- Polesskaya O.G. Plant cell and active forms of oxygen: Tutorial. Moscow, 2007.
14. Lichtenthaler H.K., Buschmann C., Knapp M. How to correctly determine the different chlorophyll fluorescence parameters and the chlorophyll fluorescence decrease ratio RFd of leaves with the PAM fluorometer // Photosynth. 2005. V. 43. P. 379–393.
- Griffin J.J., Ranney T.G., Pharr D.M. Photosynthesis, chlorophyll fluorescence, and carbohydrate content of illicium taxa grown under varied irradiance // J. Am. Soc. Hort. Sci. 2004. V. 129. P. 46–53.
16. Kalaji H.M., Schansker G., Ladle R.J. Frequently asked questions about in vivo chlorophyll fluorescence: practical issues // Photosynth. Res. 2014. V. 122. P. 121–158.

Поступила 26.03.2024

## DETERMINATION OF THE LEVEL OF LIGHT SATURATION OF THE WHEAT PRODUCTIVE ACTIVITY DURING CULTIVATION ON SOLUTIONS WITH THE USE OF MINERALIZED HUMAN EXO-METABOLITES, AS APPLIED TO HLSS

Tikhomirova N.A.<sup>1</sup>, Ushakova S.A.<sup>1</sup>,  
Shikhov V.N.<sup>1</sup>, Trifonov S.V.<sup>1,2</sup>,  
Anishchenko O.V.<sup>1</sup>, Tikhomirov A.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biophysics SB RAS, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center SB RAS»

<sup>2</sup>Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, Krasnoyarsk

We investigated the significance of photosynthetically active radiation (PAR) for the production activity of wheat crops cultivated on liquid products of human exometabolites mineralization as applied to hybrid life support systems (HLSS).

Object of the investigations was soft wheat *Triticum aestivum* L. cultivar 232 (G.M. Lisovsky selection) bred for cultivation in HLSS. Crops were raised in a hydroponics-based airtight plant growth chamber (silicic zirconium grains of 0.8 cm in diameter) with constant lighting. Light intensity on the level of upper leaves made up 700, 1100 and 1500  $\mu\text{mol}/(\text{m}^2\cdot\text{s})$  PAR. Plants were assessed by condition of the photosynthetic apparatus of the leader shoot leaves, structure and biomass on the stage of technical ripeness, and mineral content.

Cultivation of wheat cenoses on a neutral substrate with mineralized human exometabolites with the PAR intensity as high as 1100  $\mu\text{mol}/(\text{m}^2\cdot\text{s})$  increased Kprod and reduced the vegetation period by 10 days in comparison to PAR at 700  $\mu\text{mol}/(\text{m}^2\cdot\text{s})$ . Increase of the PAR intensity to 1500  $\mu\text{mol}/(\text{m}^2\cdot\text{s})$  caused an incremental stress manifested by a more intensive oxidation of cell membranes, impairment of the primary photosynthesis processes and, consequently, a double reduction of photosynthesis productivity in comparison with PAR = 700  $\mu\text{mol}/(\text{m}^2\cdot\text{s})$ .

Key words: PAR intensity, *Triticum aestivum* L., human exometabolites recovery, hybrid life support system, plant mineral nutrition.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 4. P. 84–92.

«Я ничего не знал об этих исследованиях...

## ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

### «Я НИЧЕГО НЕ ЗНАЛ ОБ ЭТИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ... ДЛЯ МЕНЯ ВСЕ БЫЛО ИНТЕРЕСНО»

**Орлов О.И., Белаковский М.С.**

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

E-mail: info@imbp.ru

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 4. С. 93–97.



Самарин Георгий Иванович (07 февраля 1944 г. – 25 мая 2020 г.), кандидат медицинских наук, действительный член Международной академии астронавтики (МАА). Окончил факультет 2-го ММИ им. Н.И. Пирогова в 1968 г. и в том же году был принят в аспирантуру Института медико-биологических проблем Минздрава СССР. Из воспоминаний Самарина Г.И.: «Научными руководителями моей кандидатской диссертации ученый совет института назначил В.В. Парина (академика, в те годы директора института) и Б.Б. Егорова, заведующего лабораторией, кандидата медицинских наук. Василия Васильевича Парина я видел всего

два раза – на ученом совете и на первом собрании аспирантов, так как вскоре В.В. Парин ушел из института. Поэтому судьба свела меня на долгое время с Борисом Борисовичем Егоровым. При первом знакомстве с космонавтом-врачом и возглавляемой им лабораторией меня поразила широта научных направлений исследований, проводимых ее сотрудниками. Это и гипоксия, и гипокинезия, и исследования вестибулярной функции. Сотрудником этой лаборатории явился и Ю.А. Сенкевич, с которым я познакомился в том же году после его возвращения из Антарктиды.

Естественно, для меня, выпускника медицинского института, все было интересно. Я ничего не знал об этих исследованиях (космическая медицина тогда еще не входила в учебную программу медицинских вузов). По совету Б.Б. Егорова первое время я работал в медицинской библиотеке и знакомился с научными трудами по вопросам, которыми занималась лаборатория. По прошествии двух-трех месяцев Борис Борисович задал сакраментальный вопрос: «Что будем делать? Какое направление выбираем?» Так как во 2-м Московском мединституте у нас была хорошая кафедра лор-болезней и я представлял, что такое внутреннее ухо и его вестибулярный аппарат, мы с Борисом Борисовичем решили работать в этой области. Надо сказать, что его идея вестибулярной асимметрии была поначалу воспринята некоторыми учеными со скепсисом, но после проведения экспериментов на животных, а также исследований с участием добровольцев и публикации наших статей эта гипотеза получила признание как в нашей стране, так и за рубежом».

В 1971 г. Г.И. Самарин перешел на работу во вновь организованный отдел под руководством Б.Б. Егорова, основной задачей которого являлось решение вопросов организации и осуществления медико-биологического обеспечения пилотируемых полетов на кораблях «Союз» и орбитальных станциях типа «Салют». С 1972 г. Г.И. Самарин, в порядке служебного перевода, поступил на работу

в 3-е Главное управление при Минздраве СССР, в Управление космической биологии и медицины на должность инспектора-врача. В 1983 г. был назначен на должность заместителя начальника управления, а с 1988 г. являлся начальником того же управления. С июня 1991 г. назначен на должность главного специалиста 3-го Главного управления. Тесно взаимодействовал с ИМБП и непосредственно участвовал в определении стратегии развития космической биологии и медицины. Осуществлял координацию работ в стране по медико-санитарному обеспечению широкого комплекса работ при проектировании, создании и эксплуатации пилотируемой космической техники – систем «Союз» – «Салют», «Мир», «Энергия» – «Буран», а также программы «Бион».

Георгий Иванович внес большой личный вклад в организацию и координацию работ, направленных на создание и совершенствование системы медико-биологического обеспечения профессиональной деятельности космонавтов, повышение безопасности космических полетов. С 1991 г. Г.И. Самарин работал в ИМБП в должности заведующего научно-организационным отделом. В 1992 г. Георгий Иванович защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Выявление межлабиринтной асимметрии и ее возможная роль в генезе болезни движения». С 1996 г. – заведующий лабораторией разработки и реализации медико-биологических программ ИМБП.

Как руководитель лаборатории осуществлял анализ состояния и определение основных направлений развития медико-биологических исследований в пилотируемых космических полетах, а также обобщение данных по медицинскому обеспечению пилотируемых космических полетов и выполнению программ научных медико-биологических исследований.

Участвовал в разработке, формировании и реализации программ медико-биологических исследований на орбитальной станции «Мир» и МКС, в том числе и в рамках международного сотрудничества, программ клинико-физиологических обследований космических экипажей и составлении отчетных материалов по отдельным экспедициям, в оперативном управлении медицинскими исследованиями в ходе пилотируемых космических полетов и в организации проведения восстановительно-лечебных мероприятий космонавтам на санаторно-курортном этапе реабилитации экипажей после длительных космических полетов.

Рассматривал предложения и научно-методическую документацию по научным медицинским, биологическим, санитарно-гигиеническим и радиобиологическим исследованиям в космических полетах.

Организовывал работы специалистов института по подготовке экипажей к выполнению медицинских исследований в космическом полете, участию в КФО экипажей и реабилитационных мероприятий и непосредственно сам участвовал в подготовке экипажа к эксперименту «Гравирецепция».

Обеспечивал взаимодействие оперативной службы управления полетами, медицинских служб ЦПК и других смежных организаций с научными подразделениями института по вопросам подготовки и реализации научных медико-биологических полетных программ.

Г.И. Самарин внес большой вклад в организацию и выполнение научно-исследовательских работ, направленных на разработку концепции создания системы медико-биологического обеспечения человека в космических полетах. На протяжении многих лет он являлся научным руководителем и/или ответственным исполнителем большого количества актуальных научно-исследовательских тем, выполняемых по заказам Роскосмоса, РКК «Энергия», ФГУП ЦНИИМАШ и других организаций. В качестве примеров приводим лишь несколько:

– Изучение отдаленных последствий влияния на организм человека факторов космического полета и клиническая оценка эффективности средств и методов оказания медицинской помощи космонавтам.

– Исследование влияния микрогравитации на структурно-функциональную организацию гравицептивной системы у биообъектов.

– Медико-техническое сопровождение работ по модернизации медицинского и санитарно-гигиенического обеспечения пилотируемых космических полетов на орбитальном комплексе «Мир» и Международной космической станции (МКС).

– Клинико-физиологическая оценка состояния здоровья операторов в различных периодах профессиональной деятельности, изучение отдаленных последствий влияния на организм экстремальных факторов, а также при моделировании различных эффектов их воздействия.

– Разработка концепции развития отечественной космической биологии и медицины.

– Систематизация научных и клинических материалов, необходимых для решения проблем космической медицины, и внедрение космических медицинских технологий в клиническую практику.

– Реализация фундаментальных и прикладных медико-биологических исследований при выполнении пилотируемых космических полетов с целью совершенствования медицинского обеспечения и аппаратурно-технического оснащения действующих и перспективных орбитальных объектов.

Результаты исследований, проведенных лично и в соавторстве, отражены более чем в 40 публикациях, неоднократно представлялись на

«Я ничего не знал об этих исследованиях...



Подготовка членов экипажа ТК «Союз ТМ-24». Слева направо: Г.И. Самарин (ИМБП), космонавт А.Ю. Калери (РКК «Энергия»), космонавт В.Г. Корзун (ЦПК), ведущий инженер ЦПК О.В. Ивакин. Июнь 1996 г.



Врач-космонавт В.В. Поляков, врач-космонавт Б.В. Моруков и Г.И. Самарин в Мемориальном музее космонавтики на праздновании 40-летия первого полета врача-космонавта Б.Б. Егорова. 2004 г.



Экскурсия в ИМБП кандидатов в космонавты-испытатели набора 2013 г. Слева направо: О.А. Кутепова, О.В. Блинов, С.В. Корсаков, П.В. Дубров, Д.А. Петелин, Н.А. Чуб, Г.И. Самарин, Е.П. Демин, И.В. Вагнер, С.В. Прокопьев, Д.В. Матвеев, С.В. Кудь-Сверчков, И.Н. Игнатов, А.В. Федяев, А.Ю. Кикина, А.Н. Бабкин. 2013 г.



Участники XVIII российско-американской рабочей группы по космической биологии и медицине. Москва, ИМБП, 2016 г. Слева направо: В.В. Богомолов, И.Б. Козловская, Г. Тверская, А.Р. Котовская, Г.И. Самарин

«Я ничего не знал об этих исследованиях...

---

российских и международных форумах. Высокий профессионализм, большой опыт организаторской работы, умение находить адекватные решения в сложных ситуациях, доброжелательность снискали Г.И. Самарину заслуженный авторитет и уважение сотрудников ИМБП и смежных организаций.

За большой вклад в развитие системы медико-биологического обеспечения космических полетов Г.И. Самарин награжден орденом Трудового Красного Знамени, медалью «За трудовое отличие», медалями Роскосмоса, Федерации космонавтики.

**«I KNEW NOTHING ABOUT THESE RESEARCHES... EVERYTHING WAS INTERESTING TO ME»**

**Orlov O.I., Belakovskiy M.S.**

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

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2024. V. 58. № 4. P. 93–97.



### НАТАЛЬЯ ЛЬВОВНА ДЕЛОНЕН

**04 ноября 1923 г. – 22 июля 2024 г.**

Наталья Львовна Делоне окончила Харьковский сельскохозяйственный институт по специальности «селекция» (1946). Работала в различных научных учреждениях, включая Институт цитологии, гистологии и эмбриологии АН СССР, Институт физиологии растений АН СССР, Институт биофизики АН СССР, Курчатовский институт, в различных учреждениях космической отрасли. Начиная с первых шагов практической космонавтики в СССР, она участвовала в разработке программы научно-экспериментальных исследований в космосе. В 1970–1980 гг. в течение 15 лет преподавала на кафедре генетики медико-биологического факультета 2-го Московского мединститута.

В ИМБП работала с 1973 г., более 48 лет. Исследовала генетические и эпигенетические механизмы передачи информации на клеточном и организменном уровнях. Методический потенциал своих работ развивала на основе многочисленных биологических моделей, проводя исследования высших растений, дрозофилы и различных животных. Использовала воздействие различных факторов среды – химических, радиационных, а также факторов, сопутствующих космическому полету (невесомость, физические перегрузки и психологический стресс). Наталья Львовна сформировала представление о дестабилизации ядерного аппарата, «немых» генах и их значении в эволюции, принципе запасных возможностей, базирующемся на способности хромосом эукариот к гетерохроматизации и спирализации.

Занимаясь радиационной генетикой, Н.Л. Делоне спланировала и провела научные эксперименты на спутниках, доказывающие генетическую безопасность полетов на орбитальных станциях, проводила космические эксперименты на пилотируемых космических кораблях «Восток» и «Восход», космических аппаратах серий «Космос» и «Зонд». Под ее руководством и непосредственном участии сформировалось новое научное направление – космическая цитогенетика, проведен цикл работ по исследованию влияния факторов космического пространства на митоз, изучению влияния длительности полета на активизацию рибосомальных генов, сформировано представление об «адаптофенотипе космонавта». В последние годы Наталья Львовна продолжала обобщение данных по изучению типов изменчивости при действии различных факторов космического полета и проблемам космической цитогенетики.

Автор более 200 публикаций, 7 монографий и 3 изобретений. Имеет диплом за открытие: «Экспериментально установлено неизвестное ранее явление изменения митоза в клетках растений, на примере традесканции палюдозы, в условиях невесомости, выражющееся в образовании одно- и много-полюсных митозов, отставании хромосом в анафазе, переориентации оси веретена».

Награждена орденом Трудового Красного Знамени (1990) и медалями.

Ее ученики, соратники, сотрудники нашего института и последователи всегда будут хранить добрую память о замечательном ученом и добром человеке Наталье Львовне Делоне.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет  
с юбилейными датами сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН:

*Васина Андрея Львовича*

*Дьяченко Александра Ивановича*

*Коврова Геннадия Васильевича*

*Козлову Марию Егоровну*

*Козлову Нину Михайловну*

*Медведева Святослава Всеволодовича*

*Новикова Валерия Евгеньевича*

*Прокофьева Игоря Анатольевича*

*Романенко Наталью Борисовну*

*Смагину Елену Васильевну*

*Столбова Вадима Федоровича*

Добрые вам пожелания и плодотворной работы!



Государственный научный центр РФ –  
Институт медико-биологических проблем РАН



Сборник  
**«Медико-биологические эксперименты на борту российского сегмента Международной космической станции»**

В сборнике представлены разработки и исследования Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук, реализованные на Международной космической станции. Многие из данных разработок носят прикладной характер и используются в интересах здравоохранения.



**ГНЦ РФ – ИМБП РАН**  
тел. +7(499)195-65-12, E-mail: arhiv@imbp.ru



**Урал Пресс**  
тел. +7(499)700-05-07, доб. 3101,  
Skype: olga.kakunina, E-mail: o\_kakunina@ural-press.ru